



Библиотека
врача-специалиста

Гинекология
Эндокринология

И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович,
М.А. Геворкян, Е.И. Манухина

Гинекологическая эндокринология Клинические лекции

4-е издание,
переработанное и дополненное



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян, Е. И. Манухина. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 304 с. : ил. - (Серия "Библиотека врача-специалиста"). - 304 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-5821-1. - Текст : электронный // URL :

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Лекция 1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Лекция 2. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Лекция 3. ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Лекция 4. АМЕНОРЕЯ

Лекция 5. АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ И ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Лекция 6. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Лекция 7. СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Лекция 8. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Лекция 9. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Лекция 10. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Лекция 11. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ДЕРМАТОПАТИЙ

Лекция 12. ЭНДОМЕТРИОЗ

Лекция 13. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Лекция 14. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Лекция 15. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТ

Лекция 16. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Представители разных специальностей занимаются изучением гинекологической эндокринологии: кардиологи, репродуктологи, эмбриологи, генетики, биохимики, фармакологи и др. Все научные исследования помогают практикующим врачам понять патогенез, клинические симптомы, вопросы диагностики и терапии нарушений функций репродуктивной системы: менструальной, генеративной, гормональной и др. Они позволяют решать такие важные социальные проблемы, как бесплодие, потери беременности, контрацепция, профилактика гормонально-зависимых заболеваний и направлены на сохранение репродуктивного здоровья, качества жизни женщины в различные возрастные периоды.

В настоящем руководстве, рассчитанном на практикующих врачей, в форме клинических лекций изложены наиболее актуальные вопросы гинекологической эндокринологии:

- методы исследования, используемые в современных условиях, и их результаты (показатели морфотипов, ультразвуковые параметры нормальных и патологических изменений матки и яичников, современные функциональные пробы и др.);
- современные представления о регуляции функции репродуктивной системы;
- современные гормональные контрацептивы и механизм их действия;
- наиболее частые нейроэндокринные синдромы (предменструальный синдром, синдром гиперпролактинемии, врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, климактерический синдром);
- в объеме, необходимом гинекологу, представлены теоретические и практические сведения о вспомогательных репродуктивных технологиях.

Руководство представляет собой расширенное, дополненное и переработанное издание клинических лекций по гинекологической эндокринологии, которое вышло в свет в 2013 г.

В руководство включен список современной литературы по изложенным вопросам. Также включены новые разделы: «Функциональные кисты: клиника, диагностика и лечение» и «Дисгормональные заболевания молочных желез», написанные профессором кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ Екатериной Игоревной Манухиной.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣ - торговое название лекарственного средства

® - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

□ - лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек

АА - антиандрогены

АГ - атипичная гиперплазия

аГнРГ - агонисты гонадотропного рилизинг-гормона

АД - артериальное давление

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АМГ - антимюллеровский гормон

АМК - аномальное маточное кровотечение

антГнРГ - антагонисты гонадотропного рилизинг-гормона

ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников

ВМК - внутриматочная контрацепция

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ГА - гиперандрогения

ГГС - гипоталамо-гипофизарная система

ГИ - гиперинсулинемия

ГК - гормональные контрацептивы

ГнРГ - гонадотропный рилизинг-гормон

ГСПС - глобулины, связывающие половые стероиды

ГТ - гормональная терапия

ГЭ - гиперплазия эндометрия

ДА - допамин

ДГ - дисгенезия гонад

ДГТ - дигидротестостерон

ДМК - дисфункциональные маточные кровотечения

ДЭА - дегидроэпиандростерон

ДЭА-С - дегидроэпиандростерона сульфат

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗГТ - заместительная гормональная терапия
ЗПР - задержка полового развития
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
ИМТ - индекс массы тела
ИНСД - инсулинонезависимый сахарный диабет
ИР - инсулинорезистентность
ИСА - индекс свободных андрогенов
ИФР - инсулиноподобный фактор роста
ИФР-СП - протеины, связывающие инсулиноподобный фактор роста
КОК - комбинированные оральные контрацептивы
КС - климактерический синдром
КТ - компьютерная томография
КЦ - кломифена цитрат
ЛГ - лютеинизирующий гормон
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности
МГТ - менопаузальная гормональная терапия
МЖ - молочные железы
МК - маточные кровотечения
ММП - матрикс-металлпротеиназа
МПК - минеральная плотность кости
МРТ - магнитно-резонансная томография
МС - метаболический синдром
МТ - масса тела
МФЯ - мультифолликулярные яичники
НК-ВДКН - неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников
НЛФ - недостаточность лютеиновой фазы
ОБ - окружность бедер
ОК - оральные контрацептивы
ОП - остеопороз
ОТ - окружность талии
ПКЯ - поликистозные яичники

ПМС - предменструальный синдром
ПРЛ - пролактин
ПЭ - полипы эндометрия
РМЖ - рак молочной железы
РС - репродуктивная система
СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников
СД - сахарный диабет
СЖК - свободные жирные кислоты
СИЯ - синдром истощения яичников
СПКЯ - синдром поликистозных яичников
СРЯ - синдром резистентных яичников
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
СТФ - синдром тестикулярной феминизации
СЭФР - сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТТГ - тиреотропный гормон
ТФР - трансформирующие факторы роста
УЗ - ультразвуковой
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФКБ - фиброзно-кистозная болезнь
ФР - факторы роста
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ХГ - хорионический гонадотропин
ХС - холестерин
ЦНС - центральная нервная система
чХГ - человеческий хорионический гонадотропин
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
ЭКС - экстракорпоральное созревание
ЭР - эстрогеновые рецепторы
ЭФР - эпидермальный фактор роста
ЮК - ювенильные кровотечения
17-ОНП - 17-гидроксипрогестерон
НРУ - нейропептид Y

Лекция 1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Для диагностики причин нарушений функции репродуктивной системы (РС) и оценки эффективности терапии современная клиника располагает методами определения гормонов и их предшественников, а также инструментальными методами, позволяющими оценить анатомические параметры гипофиза, надпочечников, яичников. Из всех методов врач должен использовать наиболее информативные, чтобы сократить время обследования и его стоимость. Сузить круг необходимых исследований помогают данные анамнеза и осмотра. Использовать рациональную схему опроса, которая позволяет пациентке сообщать только полезную информацию, рекомендуется строить следующим образом:

- основная жалоба;
- сопутствующие жалобы;
- перенесенные гинекологические заболевания и операции;
- менструальная и репродуктивная функции, характер контрацепции;
- соматические и другие заболевания;
- образ жизни, вредные привычки, условия труда и быта;
- семейный анамнез, наследственность;
- история настоящего заболевания и характер терапии.

Опыт показывает, что почти у половины больных правильно собранный анамнез позволяет поставить предварительный диагноз и определить уровень поражения РС и запланировать последовательность применения методов диагностики.

Осмотр. Почти все ткани организма содержат рецепторы к стероидным гормонам. Но есть ткани-мишени, содержащие наибольшее число рецепторов. В этих тканях половые стероиды вызывают определенные изменения, позволяющие при осмотре выявить и даже оценить их действие. Ткани-мишени принято делить на репродуктивные и нерепродуктивные. Действие на репродуктивные мишени хорошо известно и многократно описано: например, действие эстрогенов, прогестерона,

андрогенов на внутренние, наружные половые органы и молочные железы (МЖ). Влияние на нерепродуктивные ткани-мишени (кожа, жировая, костная и мышечная ткани), как правило, привлекает меньше внимания врачей, кроме, пожалуй, характера оволосения.

Осмотр следует начинать с **оценки телосложения**, так как кости являются мишенью для половых стероидов. Эстрогены и в большей степени андрогены стимулируют остеосинтез и обеспечивают скачок роста в начале пубертатного периода (адренархе). Эстрогены ускоряют окостенение зон роста трубчатых костей и способствуют прекращению роста. Евнухоидный (инфантильный) морфотип свидетельствует о гипофункции яичников и характерен при задержке полового развития (ЗПР). Низкорослость в сочетании с длинным туловищем и относительно короткими конечностями указывает на раннее прекращение роста в длину, что характерно для раннего и даже преждевременного полового развития. Диспропорциональное телосложение характерно для дисгенезии гонад (ДГ).

Жировая ткань - это не только мишень для половых гормонов, но и место синтеза тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ) и эстрогенов, а также белкового гормона - лептина, регулирующего пищевое поведение.

Для количественной оценки жировой ткани и характера ее распределения используют очень простые методы. Степень ожирения определяется по индексу массы тела (ИМТ). Это отношение веса в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Нормальным для женщины репродуктивного возраста считается ИМТ 20-25; превышение массы тела до 26-30 можно рассматривать как избыточную; 31-35 - первую степень ожирения; 36-40 - вторую степень, ИМТ более 40 указывает на третью-четвертую степень ожирения. Характер ожирения определяется соотношением окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ): ОТ/ОБ. Если этот показатель менее 0,85 - характер ожирения женский, если более 0,85 - мужской или висцеральный, поскольку

жировая ткань располагается в основном в области большого сальника и мезентерии внутренних органов. С увеличением степени висцерального ожирения возрастает риск развития метаболического синдрома (МС). Для висцерального ожирения характерна гиперандрогения (ГА), поскольку в жировой ткани (адипоцитах) образуются андрогены - тестостерон и ДГТ. Вследствие ГА возможны нарушения менструальной и репродуктивной функции.

Кожа является зеркалом эндокринной системы. Гладкая, чистая, эластичная кожа свидетельствует о достаточном уровне эстрогенов. О ГА можно судить по признакам так называемой **андрогензависимой дерматопатии**. К ней относятся гипертрихоз - стержневые волосы на андрогеннезависимых областях тела (спина, грудь, крестец); гирсутизм на андрогензависимых областях (лицо, голени, белая линия живота, промежность). Избыточное оволосение оценивают по шкале Ферримана-Галвея, которой пользуются редко в силу ее громоздкости. Упрощенная шкала оценки избыточного оволосения представлена в конце лекции (табл. 1.4). О ГА свидетельствуют множественные *acnae vulgaris* (нагноившиеся сальные железы), широкие поры, жирная кожа. Как правило, при опросе выясняется, что менструальный цикл у таких женщин имеет неустойчивый характер.

Красные полосы растяжения на коже указывают на гиперпродукцию кортизола, характерную для заболевания надпочечников. Пастозная, сухая, бледная кожа указывает на гипофункцию щитовидной железы. Гиперпигментация в области трущихся частей кожи на внутренней поверхности бедер или под МЖ [«нигроидный акантоз» - свидетельство инсулинорезистентности (ИР) и нарушения толерантности к глюкозе].

Перечисленные изменения кожи указывают на эндокринные заболевания, которые могут быть причиной нарушения функции РС. Гинеколог-эндокринолог на основании осмотра должен предположить причину нарушения менструальной функции.

Определение гормонов. Определение эстрогенов и прогестерона у женщин с регулярным циклом как при наличии гирсутизма, так и без него особой диагностической ценности не имеет. Хотя по укоренившейся традиции, особенно при обследовании по поводу бесплодия, назначают эти исследования на 5-й и 22-й день цикла. О достаточном количестве эстрогенов свидетельствуют наличие прозрачной слизи в наружном зеве шейки матки (феномен зрачка) и растяжимость слизи более 9 см.

Циклические процессы в эндометрии и яичниках, регистрируемые с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), гораздо точнее позволяют определить уровень эстрогенов и прогестерона, чем их количественное определение в крови. Так, наличие доминантного фолликула диаметром 18 ± 2 мм при регулярном цикле на 12-14-й день от начала месячных указывает на достаточный уровень эстрогенов. На это же указывает толщина М-эхо 8-12 мм в те же дни цикла. О достаточном уровне прогестерона свидетельствуют эхоскопическая картина желтого тела и толщина эндометрия 10-14 мм на 20-22-й день цикла. Совокупность этих данных указывает на овуляторный характер цикла и позволяет исключить ановуляцию как причину бесплодия. Наличие желтого тела подтверждают данные доплерометрии сосудов яичников.

Развитие сосудистой сети вокруг желтого тела происходит параллельно с нарастанием секреции прогестерона.

Для расчета времени овуляции необходимо ежедневное определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), что в практической деятельности весьма затруднительно. Гормональный мониторинг овуляции производится, как правило, в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В повседневной практике **для определения времени овуляции можно использовать следующие показатели:**

- диаметр доминантного фолликула 18 ± 2 мм;
- толщина эндометрия 8-10 мм;
- растяжение цервикальной слизи более 9 см;

- скопление слизи в наружном зеве шейки матки (феномен зрачка). *О произошедшей овуляции можно судить по наличию жидкости позади матки, появлению гипоэхогенной зоны, расположенной между срединным М-эхо и миометрием, при толщине М-эхо 10-14 мм.*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ

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

Проба с гестагенами: таблетированные гестагены дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг/сут, интравагинальный прогестерон (Утрожестан*) в дозе 200 мг/сут в течение 10 дней. Проба положительная: менструальноподобные выделения через 2-7 дней после прекращения приема препаратов - дефицит эстрогенов незначительный, дефицит прогестерона; маточная форма аменореи исключена. Проба отрицательная - значительный дефицит эстрогенов или маточная форма аменореи.

Проба с эстрогенами и гестагенами: препараты эстрогенов эстрадиол (Эстрофем*, Прогинова*) в дозе 0,2 и 4 мг/сут в течение 10 дней, после чего назначают гестагены по схеме, представленной ранее. Проба положительная: менструальноподобные выделения через 2-7 дней после отмены препаратов - выраженный дефицит эстрогенов; маточная форма аменореи исключена. Проба отрицательная - маточная форма аменореи.

Проба с кломифеном проводится после самостоятельной или индуцированной половыми гормонами менструальной реакции с 5-го по 9-й день цикла в дозе 100 мг в день. Эффективность пробы контролируется УЗИ на 14-16-й день цикла, когда определяют наличие доминантного фолликула диаметром 18±2 мм или на 22-24-й день цикла по наличию желтого тела, величина М-эхо не менее 8 мм. При отсутствии этих показателей проба расценивается как отрицательная и указывает на нарушения функциональной активности гипоталамуса или гипофиза.

Определение андрогенов необходимо при наличии клинических проявлений ГА (гирсутизм, *аспае vulgaris*, нарушения цикла, висцеральное ожирение). При определении тестостерона следует помнить, что источником его являются яичники и надпочечники. Большую информативную ценность имеет определение свободного, не связанного с *глобулинами, связывающими половые стероиды (ГСПС)*, тестостерона. Возможна клиническая ситуация, когда уровень тестостерона в пределах нормы при наличии симптомов ГА. В подобных случаях следует определять помимо свободного тестостерона ГСПС, а также ДГТ, биологически активный андроген, образующийся на уровне рецепторов волосяного фолликула, сальной железы под действием 5 α -редуктазы. Источник андрогенов уточняет определение предшественников Т, образующихся в ходе синтеза стероидов. Так, повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) (более 2-2,5 нг/мл) указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов. Следовательно, при клинических проявлениях ГА необходимо определять уровень свободного Т, 17-ОНП, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), ГСПС и ДГТ.

Источник андрогенов выявляют также функциональные пробы, основанные на стимуляции или подавлении функции надпочечников.

Проба с дексаметазоном: после определения Т, ДЭА-С, 17-ОНП в крови в течение 3 дней пациентка принимает по 2 мг дексаметазона (4 таблетки по 0,5 мг), на 4-й день снова определяют названные стероиды. Снижение показателей на 75% указывает на надпочечниковое происхождение, снижение на 25% - на яичниковый источник, отрицательная проба свидетельствует об автономной секреции андрогенов опухолевой тканью. Проба с дексаметазоном в настоящее время применяется редко. Проба с препаратом АКТГ: в 8 ч утра определяют тестостерон и 17-ОНП, вводят препарат АКТГ и через 30, 60 мин снова определяют названные стероиды. Повышение содержания 17-ОНП более чем в 5 раз указывает на его надпочечниковое происхождение и на характерный признак врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

Определение гонадотропинов имеет диагностическую ценность при первичной или вторичной аменорее для выделения гипоили гиперго-надотропных форм. Для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) характерно повышение уровня ЛГ, при котором соотношение ЛГ/

фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), в норме равное единице, повышается и составляет более 2,5.

Важное диагностическое значение имеет повышение пролактина (ПРЛ), который при вторичной аменорее следует определять даже без наличия лактореи.

Проба с бромокриптином (Парлоделом[®]) проводится для дифференциальной диагностики функциональной и опухолевой гиперпро-лактинемии. После определения ПРЛ натощак пациентка принимает 5 мг бромокриптина (Парлодела[®]), через 4 ч вновь определяют уровень ПРЛ. Снижение уровня ПРЛ до нормы указывает на функциональный характер гиперпролактинемии, оставшийся повышенным уровень гормона указывает на наличие пролактиномы.

С внедрением в гинекологическую практику вспомогательных репродуктивных технологий, в частности ЭКО, предложен *метод оценки овариального резерва*.

Овариальный резерв определяет функциональное состояние РС, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, ооцита, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки.

Овариальный резерв определяется по содержанию ФСГ на 2-3-й день цикла в плазме крови. Оценка положительная при уровне ФСГ менее 10 МЕ/л (табл. 1.8, приложение к лекции 1).

Поскольку возраст - главный фактор старения яичников, т.е. прогрессирующего уменьшения числа фолликулов, определение овариального резерва - необходимый этап обследования перед лечением бесплодия и ранних потерь беременности в возрасте старше 30 лет.

Определенный интерес в оценке овариального резерва имеет определение антимюллеровского гормона (АМГ). Этот представитель факторов роста продуцирует в клетках Сертоли яичек мужчин и в преантральных и малых антральных фолликулах яичников у женщин. Уровень АМГ не зависит от уровня ФСГ и не меняется в течение менструального цикла, колеблясь в пределах 1,0-2,5 нг/мл. Это позволяет считать АМГ маркером репродуктивного потенциала яичников, который коррелирует с числом антральных фолликулов, величиной пула примордиальных фолликулов и снижается с возрастом (Назаренко Т.А., 2008).

Из инструментальных исследований наибольшее распространение получило УЗИ. В работах В.Н. Демидова и Б.И. Зыкина, А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова подробно описаны эхоскопические картины гинекологической патологии. В конце главы будут представлены некоторые эхоскопические показатели, помогающие в диагностике нарушений функции РС. Толщина и ультразвуковая (УЗ) структура эндометрия являются показателями, которые могут быть оценены и проанализированы. В.С. Корсак и др. на основании собственных и литературных данных отмечают, что УЗ-характеристики эндометрия можно рассматривать как маркеры его функционального состояния. Отмечена высокая корреляция между доплерометрическими ультразвуковыми, гистологическими и гормональными критериями изменения эндометрия как в нормальном цикле, так и при его нарушениях.

В диагностике причин бесплодия используются гистероскопия, гистеросальпингография, в последние годы эхогистеросальпингография. Последний метод менее инвазивный. Он позволяет избегать облучения и дает возможность более подробно оценить полость матки, трубы, локализации спаек, а также структуру яичников. Раствор расширяет полость матки; при этом выступают детали эндометрия, видно прохождение жидкости по трубам и ее распределение в малом тазу. Процедуру рекомендуется проводить на 12-14-й день цикла, чтобы одновременно визуализировать УЗ-структуру яичников и наличие пре-овуляторного фолликула.

Из инструментальных методов важную информацию дают компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие выявить объемные образования в гипофизе, надпочечниках, яичниках. *При гиперпролактинемии, особенно при уровне ПРЛ более 2000 мМЕ, пациентку сразу следует направлять на КТ или МРТ головного мозга.* Рентгенологическая картина убедительна только при наличии макропролактиномы, когда можно выявить патологию костного ложа гипофиза (разрушение, истончение стенок турецкого седла). Микропролактиномы на рентгенограмме не визуализируются, в то время как КТ и МРТ

позволяют выявить объемные образования диаметром до 3 мм. В диагностике микроаденом гипофиза при КТ отмечают следующие показатели:

- локальные изменения плотности в гипофизе;
- увеличение высоты гипофиза более 8 мм [при норме $4,4 \pm 1,4$ мм];
- выбухание диафрагмы седла более чем на 2 мм. Показаниями для МРТ малого таза являются подозрения на пороки: развитие матки и влагалища, наличие объемных образований в малом тазу, эндометриоз разных локализаций.

В последние годы вошло в практику гинекологов *определение минеральной плотности кости (МПК), которое указывает на содержание кальция в 1 см² костной ткани и позволяет выявить степень резорбции костной ткани, т.е. степень развития остеопороза (ОП)*. Физиологически протекающий ОП - один из признаков старения организма - ускоряется при дефиците эстрогенов во время пери- и постменопаузы, после хирургической кастрации, при патологии, вызывающей гипопаратиреоидизм, гипотиреоз, при длительном приеме глюкокортикоидных препаратов. Для определения МПК используют *двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию*. У женщин, как правило, исследуют МПК в поясничных позвонках и в области шейки бедра. Оценка производится по сравнению со следующими показателями:

- Т-пиковая костная масса у женщин в возрасте 35 лет;
- Z-нормальная костная масса для данного возраста.

Результат представляется в процентах к соответствующей норме или в единицах сигмального отклонения (SD).

В задачу гинеколога-эндокринолога не входит диагностика эндокринных заболеваний, но он обязан считаться с возможным наличием эндокринной патологии, ответственной за нарушение репродуктивной функции. Поэтому следует знать основные клинические проявления эндокринных заболеваний и необходимые гормональные исследования для их диагностики.

Патология функции щитовидной железы встречается у женщин значительно чаще, чем у мужчин, и сопровождается нарушением репродуктивной функции. Нередко приходится встречаться с так называемыми субклиническими формами патологии. Для гипотиреоза характерно повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) более 10 мМЕ при нормальном уровне тироксина. При субклинической форме гипотиреоза уровень ТТГ менее 4 мМЕ при нормальном уровне тироксина и трийод-тиронина. Более детальное обследование проводится у эндокринолога.

Нередко приходится встречаться с нарушениями толерантности к глюкозе или недиагностированным диабетом 2-го типа (инсулинрезистент-ной формой) при ожирении, СПКЯ, МС. Для выявления этой патологии используют тест с углеводной нагрузкой. Упрощенный вариант состоит в определении глюкозы через 2 ч после приема 75 г глюкозы или завтрака, содержащего не менее 30 г легкоусвояемых углеводов (сахар, варенье, джем). В норме уровень глюкозы после подобной нагрузки повышается до 7,8 ммоль/л; при нарушенной толерантности к глюкозе он составляет 7,8- 11,1 ммоль/л; при инсулиннезависимом диабете - более 11,1 ммоль/л.

При клинически выраженном МС гинеколог-эндокринолог должен выявить гормональные признаки гиперкортицизма, для чего определяют уровень АКТГ и кортизола. Максимальный уровень этих гормонов наблюдается в крови в 4-8 ч утра, когда и следует их определять.

В заключение еще раз напомним, что назначать те или иные исследования нужно только после ознакомления с анамнезом, тщательного осмотра пациентки, соблюдая принцип оптимальности:

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

ПРИЛОЖЕНИЯ К ЛЕКЦИИ 1

1. ЭХОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ В НОРМЕ И ПРИ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЯХ

Таблица 1.1. Размеры матки у женщин репродуктивного возраста, см

Длина	3,6-5,9
Переднезадний размер	2,8-1,2
Ширина	4,6-6,2

Наличие родов в анамнезе увеличивает каждый размер на 0,7-1,2 см. В постменопаузе после 60 лет размеры уменьшаются до 3,5-2,2-1,3 см соответственно.

Таблица 1.2. Толщина эндометрия (М-эхо), мм

Начало первой фазы цикла	5-7
Конец первой фазы цикла	9-12
Конец второй фазы цикла	10-14
Гиперплазия эндометрия (ГЭ)	15-20
Аденокарцинома эндометрия	>20
Постменопауза более 3 лет	<5

Таблица 1.3. Размеры яичников, см

Длина L	2,9±0,4
Ширина S	2,7±0,2
Толщина H	1,4±0,4
Объем яичников V, см ³	5,7±0,4 3,5-2,6
в репродуктивном периоде,	18±2
в постменопаузе в зависимости от длительности	
Диаметр преовуляторного фолликула, мм	

2. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОТИПА

Таблица 1.4. Степени развития гирсутизма

Степень	Оволосение	Балл
I	Белой линии живота	1
	Верхней губы	2
	Околососковых полей	3
II	I степени + подбородка	4
	Бакенбарды	5
	Внутренней поверхности бедер	6
III	II степени + грудины	7
	Спины	8
	Ягодиц	9
	Плечевой области	10

Таблица 1.5. Индекс массы тела

Женщины репродуктивного возраста	20-25
Ожирение 1-й степени: малая вероятность метаболических нарушений (гиперлипидемия, гипергликемия, гипертензия)	26-30
Ожирение 2-й и 3-й степени: средняя степень риска развития метаболических нарушений	31-40
Ожирение 4-й степени: высокая степень риска развития метаболических нарушений	41 и более

Примечание. ИМТ = масса тела (кг)/рост, м²

Таблица 1.6. Тип ожирения (по соотношению окружности талии к окружности бедер)

Андроидный (мужской, висцеральный, кушингоидный): ожирение с преимущественным расположением жировой ткани в области передней брюшной стенки, плечевого пояса, мезентерия внутренних органов	>0,85
Гиноидный тип ожирения (женский): отложения жировой ткани преимущественно в области бедер и ягодиц	<0,85

Таблица 1.7. Основные критерии метаболического синдрома

ИМТ ОТ/ОБ	>30
	>0,85
Артериальное давление (АД)	>160/90
Триглицериды	>1,7 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	<1,3 ммоль/л
Глюкоза	>6,1 ммоль/л
ГА	>2,5 нмоль/л
Инсулин	>12,5 мЕД/мл индекс НОМА (Homeostatic Model
ИР	Assessment): Инсулин × Глюкоза <2,5
	22,5

Таблица 1.8. Оценка овариального резерва (2-3-й день цикла)

Показатель	Нормальный	Сниженный
Возраст	<35 лет	>35 лет
ИМТ	20-25	>30
Уровень ФСГ на 2-3-й день цикла	<10 МЕ/л	>10 МЕ/л
Уровень АМГ	>1,0 нг/мл	<0,9 нг/мл
Число фолликулов диаметром <10 мм	Не менее 10	Менее 5
Объем обоих яичников	Не менее 10 см ³	Менее 5 см ³
Ответ на стимуляцию овуляции	Хороший	Бедный

Таблица 1.9. Концентрация гормонов в крови женщин репродуктивного возраста

Гормон	Нормативы	Нормативы
	Фолликулиновая фаза (I)	Лютеиновая фаза (II)
ЛГ	2,3-15 МЕ/л	
ФСГ	2-10 МЕ/л	
ПРЛ	120-500 мМЕ/л	
Эстрадиол	150-180 пмоль/л	280-940 пмоль/л
Прогестерон	1,8-2,2 нмоль/л	9-83 нмоль/л
Тестостерон	1,0-2,5 нмоль/л	
Тестостерон св.	15 пмоль/л	
Кортизол	200-550 нмоль/л	
ТТГ	1,0-3,5 мМЕ/л	

Окончание табл. 1.9

Гормон	Нормативы	Нормативы
	Фолликулиновая фаза (I)	Лютеиновая фаза (II)
T ₃	1,0-2,2 нмоль/л	
T ₄	90-141 нмоль/л	
ДЭА	3,5-28,0 нмоль/л	
ДЭА-С	0,3-8,9 нмоль/л	
17-ОНП	0,3-3 нмоль/л	2-15 нмоль/л
Половые стероид-связывающие глобулины	18-114 нмоль/л	

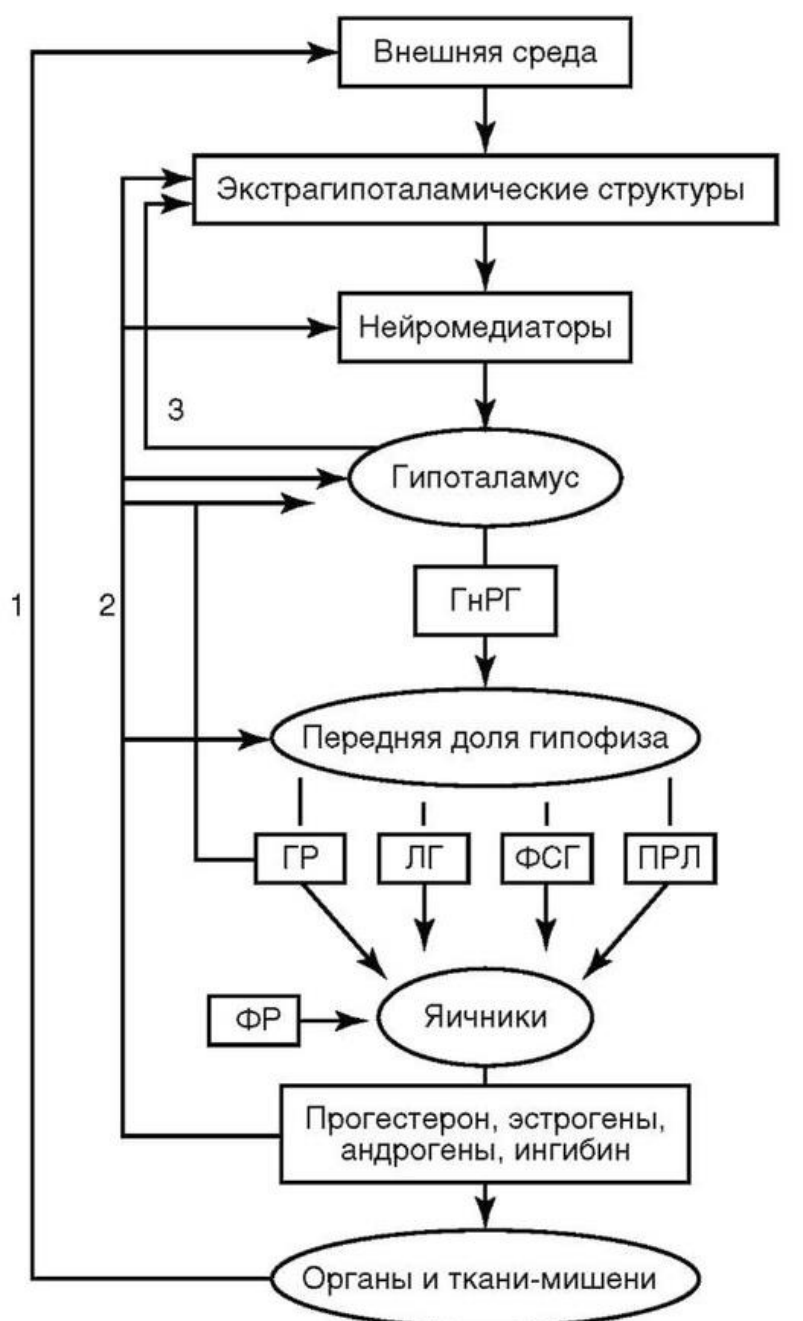
Лекция 2. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

РС выполняет множество функций, наиболее важной из которых является продолжение биологического вида. В отличие от других систем в организме, основная роль которых - поддержание гомеостаза, оптимальной функциональной активности РС достигает к 16-18 годам, когда организм готов к зачатию, вынашиванию и вскармливанию ребенка. Особенностью РС является также постепенное угасание различных функций: к 45 годам угасает генеративная, к 50 - менструальная, затем - гормональная функция.

Основой регуляции функций РС является принцип отрицательной обратной связи между различными уровнями, т.е. при снижении концентрации периферических гормонов, в частности эстрадиола, усиливаются синтез и выделение рилизинговых и гонадотропных гормонов в гипоталамусе и гипофизе соответственно. Особенностью регуляции функций РС является наличие еще и положительной обратной связи, когда в ответ на значительное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле увеличивается продукция гонадотропных рилизинг-гормонов (ГнРГ) и гонадотропинов (овуляторный пик выделения ЛГ и ФСГ).

РС состоит из пяти уровней: экстрагипоталамического, гипоталамуса, гипофиза, яичников и органов и тканей-мишеней (рис. 2.1), которые работают по иерархическому принципу, т.е. нижележащий уровень подчиняется вышележащему. Как все системы в организме, РС является функциональной, что означает выполнение единой функции независимо от анатомоморфологической принадлежности. Основная роль в регуляции функции РС принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе (ГГС), которая координирует все эндокринные системы в организме. Кора головного мозга и центральная нервная система (ЦНС) осуществляют контроль над ГГС посредством нейромедиаторов (нейропептидов), т.е. передатчиков нервного импульса на нейросекреторные ядра гипоталамуса. Наиболее важная роль отводится классическим синаптическим нейропептидам [допамин (ДА), норадреналин, серотонин, семейство опиоидных пептидов] и множеству других. ДА, норадреналину и серотонину принадлежит ведущая роль в контроле гипоталамической секреции ГнРГ. ДА поддерживает секрецию ГнРГ, серотонин опосредует тормозящее влияние на циклический выброс ГнРГ. В регуляции гонадотропной функции гипофиза важную роль играют опиоидные пептиды, в частности β -эндорфины. Опиоидные пептиды повышают выделение ПРЛ и гормона роста и блокируют секрецию ЛГ, ФСГ и ТТГ. Помимо прямых пресинаптических ингибиторных действий опиоидов на нейросекреторные ядра гипоталамуса, они опосредованно, через катехола-минергические нейромедиаторы гипоталамуса, модулируют секрецию гонадотропинов. Знание основ нейроэндокринологии позволяет широко применять не только гормональные, но и нейротропные препараты при лечении нарушений РС центрального генеза. В ЦНС имеется большое число рецепторов к эстрадиолу, что указывает на важную роль этого гормона не только в реализации механизмов обратных связей, но и в нейромедиаторном обмене. В последние годы установлено, что в структурах мозга синтезируются стероиды, в частности дегидроэпиандростерона (ДЭА), ДЭА-С, и их предшественники - 17-ОНП, прегненолон. Кроме того, обнаружены ферментные системы - ароматазы, идентичные таковым в яичниках и надпочечниках. Эти данные указывают на возможность синтеза половых стероидов автономно, без участия гонадотропинов. Для этих стероидов был предложен термин «нейростероиды». Их синтез происходит в глиальных клетках ЦНС. Нейростероиды ответственны за передачу нервного импульса, контролируют поведенческие реакции, сон, память и, возможно, способствуют предупреждению развития болезни Альцгеймера. Синтез нейростероидов в структурах мозга можно считать защитной реакцией в период инволютивных процессов в РС, поскольку число рецепторов эстрадиола с возрастом уменьшается. Кроме того, в последние годы показана важная роль ДЭА в торможении процессов старения.

Гипоталамус - это нейронный аппарат, связанный с корой головного мозга, эмоционально-поведенческой (лимбической) и эндокринными системами. Кроме того, через окно в гематоэнцефалическом барьере гипоталамус сканирует кровотоки, следя за физиологическими сигналами. Благодаря такому обилию связей он может информированно управлять менструальным циклом, а при необходимости и предотвращать начало нецелесообразной беременности. Для этого гипоталамус использует единственный инструмент ГнРГ. ГнРГ - это пептид с периодом жизни не более 2-4 мин. Частота и амплитуда выбросов меняются циклично, обеспечивая секрецию гонадотропных гормонов и соответственно фазы менструального цикла. Гипоталамус эффективно настраивает половую систему, но полностью зависит от слаженной работы своих нейронов. Нейронная сеть отправляет множество аксонов к сосудам гипофиза, что позволяет собирать



Обратная связь: 1 – длинная петля;
 2 – короткая петля;
 3 – ультракороткая петля

Рис. 2.1. Структура репродуктивной системы

подавляющие и стимулирующие сигналы от физиологических процессов организма. Аркуатное ядро может менять работу ГнРГ-сети вплоть до функциональной аменореи при неблагоприятных условиях.

Гипоталамус - высший вегетативный центр, гибрид нервной и эндокринной систем, координирующий функции всех внутренних органов и систем, поддерживающих гомеостаз в организме. Гипоталамус находится в основании мозга и представляет собой скопление нервных клеток, обладающих нейросекреторной активностью. Два типа нейросекреторных клеток гипоталамуса осуществляют гипоталамо-гипофизарное взаимодействие:

1) нейроэндокринные нейроны, которые генерируют окситоцин и вазопрессин, затем поступающие в заднюю долю гипофиза;

2) гипофизотропные нейроны, которые продуцируют гипоталамические нейропептиды и биологически активные амины, поступающие в аденогипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе.

Присутствует также короткая портальная система между передней и задней долями гипофиза. Местом синтеза ГнРГ являются аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса. ГнРГ синтезируется не только в гипоталамусе. Рилизинговый гормон к ЛГ выделен и синтезирован, его аналоги нашли широкое применение в клинической практике. Рилизинговый гормон к ФСГ до настоящего времени выделить и синтезировать не удалось, но было показано, что ГнРГ и его синтетические аналоги стимулируют синтез и выделение как ЛГ, так и ФСГ. Секреция ГнРГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем режиме с интервалом в 90 мин. В дальнейшем была показана перmissive (запускающая) роль ГнРГ в функции РС. Через портальную кровеносную систему, объединяющую гипоталамус и гипофиз, ГнРГ поступает в гипофиз. Особенностью этой кровеносной системы является возможность тока крови в ней в обе стороны (как к гипоталамусу, так и к гипофизу), что важно для осуществления механизмов обратной связи (короткая петля). Под влиянием ГнРГ в гипофизе происходят синтез и выделение гонадотропных гормонов.

Секреция ГнРГ модулируется нейропептидами экстрагипоталамических структур, а также эстрадиолом по принципу обратных связей. В ответ на повышение овуляторного пика эстрадиола повышаются синтез и выделение ГнРГ, под влиянием которого увеличивается секреция ЛГ и ФСГ аденогипофизом. Прогестерон оказывает и ингибирующий, и стимулирующий эффект на продукцию гонадотропинов, причем оба действия осуществляются по принципу обратной связи как на уровне гипоталамуса, так и на уровне гипофиза.

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

Гипофиз - место синтеза и выделения всех тропных гормонов, непосредственно регулирующих функцию периферических эндокринных желез. Местом синтеза гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) является передняя доля гипофиза - аденогипофиз.

Секреция ЛГ и ФСГ контролируется:

- ГнРГ, который через портальную систему попадает из нейросекреторных клеток гипоталамуса в аденогипофиз и стимулирует секрецию ЛГ и в меньшей степени ФСГ;
- яичниковыми половыми стероидами (эстрогены, гестагены) по принципу отрицательной или положительной обратной связи;
- ингибином (А и В). Ингибин В синтезируется в яичниках и совместно с эстрадиолом подавляет секрецию ФСГ во второй половине I фазы цикла (после выбора и роста доминантного фолликула). С возрастом, по мере уменьшения числа фолликулов, снижается продукция ингибина В, что приводит к прогрессивному нарастанию уровня ФСГ, который стремится обеспечить нормальную продукцию эстрадиола.

ЛГ и ФСГ определяют первые этапы синтеза стероидов в яичниках путем взаимодействия со специфическими рецепторами клеточной мембраны стероидпродуцирующих тканей яичников. Эффективность гормональной регуляции определяется как количеством активного гормона, так и уровнем содержания рецепторов в клетке-мишени.

Биологическая роль ФСГ:

- рост фолликулов в яичниках;
- пролиферация клеток гранулезы в фолликулах;
- синтез ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены;
- синтез рецепторов ЛГ и ФСГ на клетках гранулезы фолликула;
- стимуляция секреции активина, ингибина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР);
- продукция эстрадиола.

Биологическая роль ЛГ:

- синтез андрогенов в клетках тека фолликулов;
- синтез эстрадиола в доминантном фолликуле;
- способствует овуляции совместно с ФСГ;
- лютеинизация клеток гранулезы преовуляторного фолликула;
- синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы и местная активация различных реакций, участвующих в деструкции базальной мембраны фолликула;
- синтез половых стероидов в желтом теле яичника.

ПРЛ - полипептид, синтезируется клетками аденогипофиза (лактотрофами), биологический период его полураспада составляет 15-20 мин. По химическим и биологическим свойствам близок к гормону роста и плацентарному лактогену. ПРЛ контролирует лактацию, обладает различными метаболическими эффектами. В крови ПРЛ циркулирует в трех формах: *мономерной* (биологически активная молекула, на которую приходится 85% от общего содержания гормона в крови); *димерной и полимерной*. Две последние формы практически не обладают биологической активностью, но являются иммунореактивными, т.е. определяются все вместе при использовании иммунологических методов диагностики.

Гипоталамический контроль в регуляции синтеза ПРЛ проявляется тормозящим эффектом ДА. Рилизингового гормона к ПРЛ до настоящего времени не выделено, но известно, что тиреолиберин стимулирует синтез ПРЛ лактотрофами гипофиза. Синтез и секреция ПРЛ происходят в лактотрофах аденогипофиза, которые составляют около 20% гипофизарных клеток. Число лактотрофов не меняется с возрастом.

Пролактин находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизмам прямой или обратной связи. ГГС оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ через нейроэндокринные, аутокринные и паракрин-ные механизмы.

Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, можно разделить на две группы: *ПРЛ-ингибирующие факторы*, где основным является ДА, и *ПРЛ-стимулирующие*, там ведущая роль принадлежит тиреолиберину. Классическим примером, подтверждающим ингибирующую роль ДА в регуляции синтеза ПРЛ, является наличие гипер-пролактинемии на фоне приема препаратов фенотиазинового ряда, истощающих запасы ДА. В последние годы появились данные о вовлечении кортикостероидов в стимуляцию синтеза ПРЛ. Недавно был описан новый ПРЛ - рилизинг пептид (пролактолиберин), вырабатываемый в клетках гипоталамуса, гипофиза и некоторыми аденомами гипофиза, передается их тормозящее действие на периферические влияния ПРЛ. Во время лактации пики секреции ПРЛ связаны с актом сосания, причем зависят от их частоты, а не от продолжительности.

- ПРЛ поддерживает функцию желтого тела, синтез прогестерона.
- Пролактин снижает МПК непосредственно и опосредованно, подавляя стероидогенез в яичниках.
- Получены данные за активизацию процессов костной резорбции на фоне гиперпролактинемии.
- ПРЛ повышает активность клеток поджелудочной железы, приводя к ИР, следствием которой являются метаболические нарушения.

Через рецепторы ПРЛ в печени снижается синтез ГСПС; в надпочечниках повышается синтез андрогенов (рис. 2.2).

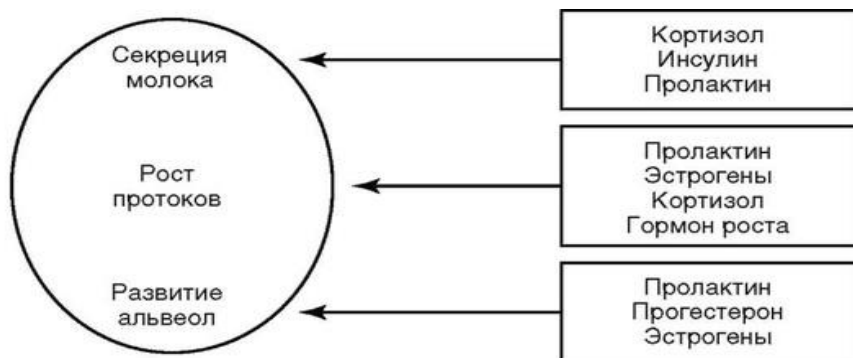


Рис. 2.2. Регуляция функции молочной железы

Доказано, что ПРЛ участвует в водно-электролитном обмене, обладает анаболическим действием, участвует в процессах иммунного ответа. Известно, что ПРЛ может играть роль аутокринного стимулятора Т-лимфоцитов.

В связи с этими метаболическими нарушениями и гипоэстрогенией

длительно лактирующие и много рожавшие женщины относятся к группе риска по постменопаузальному ОП.

- ПРЛ изменяет пищевое поведение, что способствует увеличению веса.
- ПРЛ оказывает ингибирующее действие на синтез лептина. *Перечисленные факторы способствуют формированию МС у пациенток с гиперпролактинемией.*

ВЛИЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ НА СИНТЕЗ ПРОЛАКТИНА

Эстрогены, препараты синтетических эстрогенов и эстрогенсодержащие оральные контрацептивы (ОК), усиливают секрецию ПРЛ в гипофизе в зависимости от дозы и времени. Последнее поколение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (низкодозированные и микродозированные) практически не влияет на синтез ПРЛ.

Тестостерон вызывает увеличение секреции ПРЛ, но в значительно меньшей степени, чем эстрогены. Этот эффект связан, по-видимому, с метаболизмом тестостерона в эстрадиол. Доказательством тому являются данные об отсутствии стимулирующего эффекта ДГТ, который не метаболизируется в эстрадиол.

Прогестерон и его синтетические аналоги не влияют на выделение ПРЛ. Тиреоидные гормоны снижают реакцию ПРЛ на тиреолиберин на уровне гипофиза. И, хотя лакторея часто наблюдается при первичном гипотиреозе, уровни ПРЛ при этом не всегда повышены.

Глюкокортикоиды и дексаметазон подавляют секрецию ПРЛ и его реакцию на тиреолиберин.

Биологическая роль ПРЛ:

- регуляция лактации;
- рост протоков МЖ (совместно с гормоном роста);

- повышение синтеза прогестерона в желтом теле яичника;
- повышение активности клеток поджелудочной железы;
- подавление синтеза лептина.

Из других эффектов ПРЛ интерес представляет его *диабетогенное действие*, связанное с непосредственным стимулирующим влиянием ПРЛ на β -клетки поджелудочной железы, что может привести к развитию периферической ИР, гиперинсулинемии (ГИ), яичниковой ГА и формированию СПКЯ. Кроме того, ПРЛ способствует деминерализации костной ткани путем подавления секреции кальцитонина, а также с помощью снижения синтеза эстрогенов в яичниках. Поэтому у женщин с гиперпролактинемией имеется риск развития ОП.

Яичники являются местом синтеза половых стероидов: эстрогенов, андрогенов и прогестерона. Процесс фолликулогенеза в яичниках происходит непрерывно - с антенатального периода до постменопаузы. К менархе в яичниках девочки насчитывается 260-450 тыс. примордиальных фолликулов. Из них в течение жизни могут овулировать только 400-500, остальные подвергаются атрезии (около 90%). В процессе атрезии фолликулов важная роль отводится апоптозу (программируемой клеточной гибели) - биологическому процессу, в результате которого происходит полное рассасывание клетки под влиянием собственного лизосомального аппарата. Примордиальные фолликулы располагаются в корковом слое яичников. Это важно помнить при проведении хирургических вмешательств, особенно с применением монополярной коагуляции, при которой происходит наибольшая травма и снижение овариального резерва. Важная роль в механизмах ауто- и паракринной регуляции функции не только овариальной, но и всей РС принадлежит факторам роста

(ФР) (рис. 2.3).

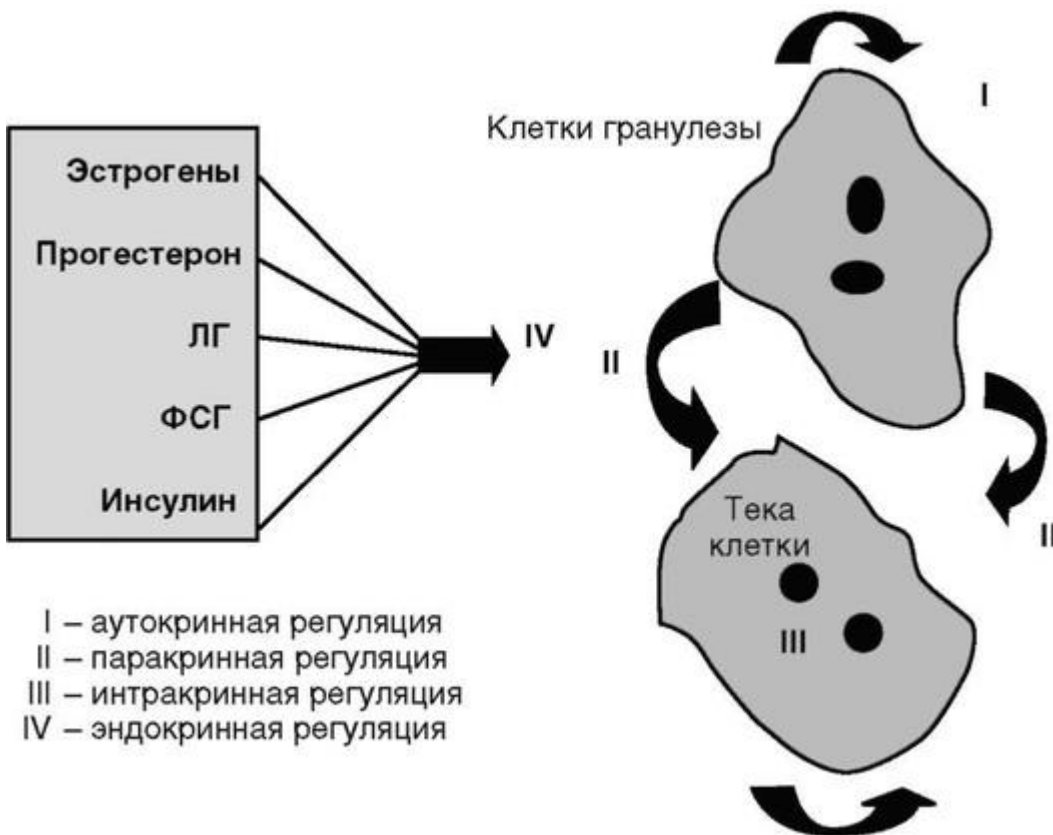


Рис. 2.3. Регуляция функции яичников

ФР - биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток, передающих гормональный сигнал. Установлено два типа ФР: 1-й - индукторы выхода клетки из состояния покоя; 2-й - индукторы клеточного деления. Они синтезируются в

неспецифических клетках различных тканей организма и обладают аутокринным, паракринным, интракринным и эндокринным эффектом. Аутокринный эффект реализуется путем воздействия на клетки, непосредственно синтезирующие данный ФР. Паракринный реализуется действием на соседние клетки. Интракринный эффект - ФР действует как внутриклеточный мессенджер. Эндокринный эффект реализуется через кровотоки на отдаленные клетки.

Наиболее важную роль в физиологии РС играют следующие ФР: ИФР, эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующие факторы роста (α -ТФР и β -ТФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), ингибины и активины.

РОЛЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ОВАРИАЛЬНОМ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗЕ

Ингибины - белковые вещества, образуются в клетках гранулезы фолликула и других тканях, участвуют в регуляции секреции ФСГ, тормозя ее, подобно эстрадиолу, по сходному механизму обратных связей. Образование ингибина В возрастает в середине I фазы параллельно повышению концентраций эстрадиола после выбора доминантного фолликула, а достигнув максимума, тормозит выделение ФСГ. Ингибин относится к интраовариальным факторам регуляции овуляции.

Активины обнаружены в гранулезных клетках фолликула и гонадо-трофах гипофиза. Активины стимулируют синтез ФСГ, пролиферацию клеток гранулезы, ароматизацию андрогенов в эстрогены; подавляют синтез андрогенов в клетках тека; предотвращают спонтанную люте-инизацию преовуляторного фолликула; стимулируют секрецию прогестерона в желтом теле.

Фоллистатин - антагонист активина, синтезируется в клетках гра-нулезы, гипофиза; подавляет секрецию ФСГ.

Инсулиноподобные факторы роста IuII (ИФР-I и ИФР-II) синтезируются в клетках гранулезы и других тканях, стимулируют ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в клетках тека; ароматизацию андрогенов в эстрогены; митогенную активность клеток гранулезы; ФСГ-индуцированный синтез рецепторов к ЛГ на поверхности клеток гранулезы. Биоактивность ИФР регулируется связывающими их протеинами - ИФР-СП, которые синтезируются в печени. Их продукция регулируется инсулином. При ГИ синтез ИФР-СП снижается, что приводит к повышению биоактивности ИФР.

СЭФР играет важную роль в ангиогенезе растущих фолликулов, а в доминантном фолликуле создает повышенные концентрации ФСГ. СЭФР повышает митогенную активность эндотелиальных клеток, проницаемость сосудистой стенки. Экспрессия этого ФР повышена при эндометриозе, опухолях яичников, СПКЯ и синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Эпидермальный фактор. Показано, что основную массу фолликулов в начале пролиферативной фазы составляют медленно растущие полостные фолликулы, из которых в начале следующего цикла формируется преовуляторный фолликул. ЭФР обнаружен в клетках грану-лезы, строме эндометрия, МЖ и других тканях. Этот ФР - наиболее сильный стимулятор клеточной пролиферации, обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, МЖ).

ТФР- α , ТФР- β стимулируют клеточную пролиферацию, оказывают митогенный и онкогенный эффект. Экспрессия этих ФР повышена при раке эндометрия, яичников.

ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ В ЯИЧНИКАХ

В яичнике женщины репродуктивного возраста фолликулы находятся на различных стадиях зрелости. Фолликулогенез начинается с 12-й недели антенатального развития; основная масса фолликулов подвергается атрезии. К рождению их количество составляет примерно 2 млн, а к пубертату - 500 тыс. До конца не известно, какие факторы ответственны за рост примордиальных фолликулов. Примордиальные фолликулы характеризуются одним слоем плоских прегранулезных клеток, небольшим ооцитом, клетки тека отсутствуют. Первичные преантральные фолликулы с одним слоем клеток гранулезы связаны с началом образования клеток тека и увеличением ооцита. Вторичные преантральные фолликулы характеризуются 2-8 слоями клеток гранулезы и полностью сформированным слоем клеток тека. Антральные фолликулы имеют в центре полость, заполненную жидкостью; их диаметр к началу менструального цикла составляет около 3 мм, они обладают

тенденцией к быстрому росту в ранней фолликулярной фазе. Преовуляторный фолликул достигает до 18 мм в диаметре, имеет много слоев клеток гранулезы, ооцит располагается на одной из сторон полости фолликула. После овуляции на месте фолликула образуется желтое тело, а также оставшиеся после предыдущих овулировавших фолликулов белые тела.

СТАДИИ РОСТА Фолликулов

Первая стадия роста фолликулов от примордиальных, первичных, вторичных (в зависимости от числа клеток гранулезы, диаметра ооци-та) до преполостных фолликулов - *негормонально-зависимый рост*. Он продолжается примерно 3-4 мес, до образования фолликулов диаметром 1-4 мм.

Вторая стадия - рост преантральных фолликулов [1-4-й класс, также в зависимости от диаметра фолликулов (от 0,4 до 2 мм) и числа клеток гранулезы] занимает около 65-70 сут и проходит в присутствии минимальных концентраций ФСГ (ниже пороговых) - *гормонозависимая стадия роста фолликулов*.

Этим можно объяснить наличие маленьких полостных фолликулов, определяемых эхографически в любой день менструального цикла.

Данный факт приводит к гипердиагностике поликистозных яичников (ПКЯ) при УЗИ и побуждает хирургов проводить соответствующие вмешательства (резекция или каутеризация яичников). В результате снижаются овариальные резервы.

Третья стадия роста фолликулов (5-й класс, диаметром 2-5 мм) - абсолютно зависимая от ФСГ когорта фолликулов 25-26-го дня цикла, которые вступают в дальнейший ФСГ-зависимый рост, достигая 5-10 мм в 1-4-й день цикла (6-й класс), из них формируется доминантный фолликул диаметром 14-20 мм, овулирующий под воздействием пика ЛГ.

Процесс полной атрезии фолликулов происходит в следующем цикле. Таким образом, антральные фолликулы диаметром до 4 мм являются резервом, из которого на 4-5-й день следующего цикла формируется доминантный фолликул.

Рост фолликула - от покоящегося примордиального до преовуляторного - носит последовательный и непрерывный характер; до конца не известно, сколько он длится; по последним данным, около 200 дней.

Установлено, что число растущих фолликулов зависит от возраста женщины. Так, в 24-25 лет число растущих фолликулов, покидающих примордиальный пул, составляет около 50 в день, в 34-35 лет - около 25, а к 44-45 годам снижается до 8 фолликулов в день. Кроме того, число растущих фолликулов зависит от овариального резерва, который резко уменьшается при наличии в анамнезе хирургических вмешательств (резекции яичников).

Гонадотропинзависимый рост овариальных фолликулов начинается с увеличения уровня ФСГ в конце предыдущего менструального цикла (рис. 2.4). Повышение синтеза и выделения ФСГ гипофизом происходит по принципу отрицательной обратной связи в ответ на снижение уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина В при регрессе желтого тела. Повышение уровня ФСГ в конце лютеиновой фазы стимулирует рост антральных фолликулов с 1-3 до 5-6 мм диаметром в ранней фолликулярной фазе цикла. С ростом фолликула резко уменьшается синтез ЭФР клетками гранулезы, который блокирует выработку ингибина В и повышает чувствительность клеток гранулезы к ФСГ.

Особое значение имеет базальный уровень ФСГ на 2-3-й день менструального цикла. Этот показатель отражает уровень ФСГ в крови (порог ФСГ), необходимый для формирования пула антральных фолликулов, и способность клеток гранулезы синтезировать ингибин В и эстрадиол («пороговые») концентрации в крови ФСГ, которые составляют 5-7 МЕ/л. Эти данные важны для клиницистов при прогнозировании эффективности индукции овуляции, которая снижается при

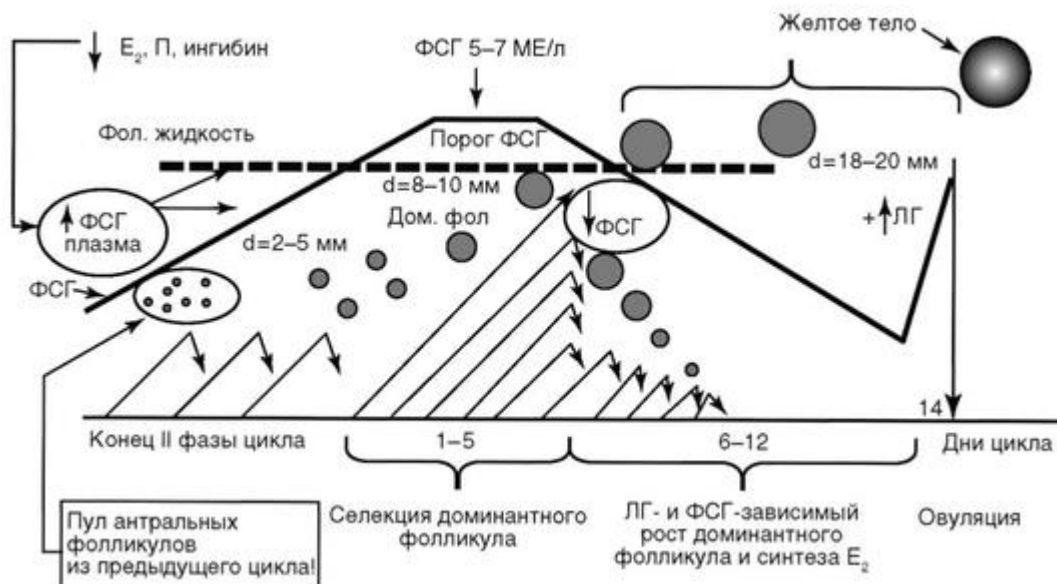


Рис. 2.4. Схема овариального фолликулогенеза

повышении базального уровня ФСГ. Поэтому для определения овариальных резервов рекомендуется определение уровня ФСГ на 2-3-й день цикла. При его значениях выше 10 МЕ/л частота наступления беременности резко снижается. В последние годы показана более высокая информативность определения уровня ингибина (подавляющего секрецию ФСГ) и АМГ в определении овариальных резервов (см. лекцию 1).

В ранней фолликулярной фазе до 5-го дня цикла рост фолликулов зависит от ФСГ, их размеры составляют 4-5 мм в диаметре. В этот период ФСГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы, синтез в них ЛГ-рецепторов, активацию ароматаз и продукцию ингибина. ЛГ в ранней фолликулярной фазе влияет преимущественно на синтез андрогенов в клетках тека и имеет мало рецепторов на клетках гранулезы. В этой фазе изменяется состав внутрифолликулярных факторов роста: сменяя ЭФР, увеличиваются синтез и влияние ИФР, которые могут как продуцироваться в самих клетках гранулезы, так и адсорбироваться из крови. Биологическая роль ИФР в созревании фолликула заключается в стимуляции клеток гранулезы к пролиферации и дифференцировке, повышению чувствительности клеток гранулезы к ФСГ и эстрадиолу, которые, в свою очередь, увеличивают синтез ИФР.

Максимального значения уровень ФСГ достигает к 5-му дню цикла, после чего снижается до повышения одновременно с ЛГ к овуляторному пику. Считается, что селекция доминантного фолликула происходит в период роста пула антральных фолликулов к 5-му дню менструального цикла при размере фолликулов 5-10 мм. Доминантным становится фолликул с наибольшим диаметром, наибольшим числом клеток гранулезы и рецепторов ФСГ, что позволяет синтезировать наибольшее количество ингибина и эстрадиола. Доминантный фолликул может сохранить способность (благодаря наличию рецепторов ФСГ) к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола на фоне снижения уровня ФСГ в крови. Способность роста в условиях снижения уровня ФСГ называется девиацией (англ. deviation - отклонение). Молекулярно-биологический механизм этого процесса состоит в переходе с ФСГ-зависимого на ЛГ- и ФСГ-зависимый рост доминантного фолликула. В быстром росте лидирующего фолликула играют роль возрастающие концентрации эстрадиола и ИФР, синтез которых в клетках гранулезы активируется под влиянием гормона роста и гонадотропинов. Важная роль в росте доминантного фолликула отводится СЭФР, который способствует неоангиогенезу, синтезу эстрадиола. Полагают также, что этот и другие факторы способствуют сохранению повышенных концентраций ФСГ в фолликулярной жидкости, несмотря на снижение плазменных концентраций. В основной когорте фолликулов, в которых синтез эстрадиола остается ФСГ-зависимым, снижающиеся уровни в крови ФСГ вызывают процесс атрезии, механизм которого связан с апоптозом. Снижение уровня ФСГ происходит также под влиянием нарастающих концентраций эстрадиола и ингибина, которые продуцируются доминантным фолликулом. В процессе атрезии основной когорты фолликулов определенная роль

отводится высоким концентрациям андрогенов, синтезирующихся в этих же маленьких фолликулах. Состав фолликулярной жидкости доминантного и атретичных фолликулов разный. Доминантный фолликул характеризуется высокой концентрацией эстрадиола. В атретичном фолликуле, наоборот, высока концентрация андрогенов. Высокий уровень эстрадиола в фолликулярной жидкости доминантного фолликула обеспечивает высокий уровень ИФР-I. Доминантный фолликул выделяет специфическое вещество - фактор отмены пика ЛГ (фопЛГ). У женщин старшей возрастной группы синтез этого фактора снижен, что может объяснить преждевременную лютеинизацию неовулированного фолликула.

Процесс овуляции происходит при достижении максимального уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле, который по положительной обратной связи стимулирует овуляторный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом. Овуляция происходит через 24-36 ч после пика ЛГ. Процесс разрыва базальной мембраны фолликула происходит под влиянием различных ферментов и биологически активных субстанций, продуцируемых в лютеинизированных клетках гранулезы: протеолитических ферментов, плазмينا, гистамина, коллагеназы, простагландинов, окситоцина и релаксина. Показана важная роль прогестерона, который синтезируется в лютеинизированных клетках преовуляторного фолликула под влиянием пика ЛГ, в активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве базальной мембраны фолликула.

После овуляции клетки гранулезы подвергаются дальнейшей люте-инизации с образованием желтого тела, секретирующего прогестерон под влиянием ЛГ. Структурное формирование желтого тела завершается к 7-му дню после овуляции («расцвет желтого тела»), что соответствует прогрессивному нарастанию концентрации половых стероидов. Динамика секреции эстрадиола и прогестерона совпадает, но не выявлено коррелятивной зависимости между данными параметрами, что свидетельствует о независимости путей биосинтеза этих гормонов в желтом теле. Совместное действие эстрадиола и прогестерона способствует преимплантационной подготовке эндометрия. Основным

регулятором синтеза стероидов в желтом теле является не только ЛГ, но и другие. Снижение активности желтого тела может быть связано с уменьшением количества рецепторов к ЛГ. Лютеолитическое действие оказывают повышенные концентрации эстрадиола и ПРЛ.

БИОСИНТЕЗ СТЕРОИДОВ В ЯИЧНИКАХ

В соответствии с двуклеточной теорией, предложенной В. Flask еще в 1959 г., ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, тогда как ФСГ - синтез ферментов-ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены в клетках гранулезы.

Стероидпродуцирующими структурами яичников являются клетки гранулезы, тека и в меньшей степени строма. Тека-клетки служат главным источником андрогенов, а местом синтеза эстрогенов являются клетки гранулезы. Прогестерон синтезируется в тека-клетках и максимально в лютеинизированной гранулезе - желтом теле.

Субстратом для всех стероидов, в том числе надпочечниковых и тестикулярных, является холестерин (ХС).

Первые этапы синтеза стероидов - энзимные системы, участвующие в стероидогенезе, идентичны в яичниках, надпочечниках и тестикулах (рис. 2.5, 2.6).

Различия биосинтеза в яичниках, тестикулах и коре надпочечников зависят от генетически запрограммированной экспрессии определенных энзимных систем. В яичниках синтез стероидов идет до конечного продукта - эстрадиола. В тестикулах экспрессия цитохрома P450 аро-матазы, метаболизирующей эстрогены в андрогены, значительно меньше, чем в яичниках. Поэтому стероидогенез останавливается на синтезе андрогенов - предшественников эстрадиола. В коре надпочечников в основном экспрессируются энзимные системы P450c21-гидроксилаза и P450c11 β -гидроксилаза, поэтому синтез на этапе 17-ОНП переключается в сторону образования основных гормонов коры надпочечников: глюкокортикоидов и минералокортикоидов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме.

Итак, эстрадиол и прогестерон являются основными женскими половыми гормонами, синтезируемыми в яичниках. Эстриол является периферическим метаболитом эстрона и эстрадиола, а не самостоятельным продуктом секреции яичников. По выражению L. Speroff, его образование является следствием «детоксикации» организма за счет конверсии биологически более активных веществ в менее активные формы». В 1965 г. E. Diczfalusy описал 4-й эстроген - Эстетрол-Э4, до настоящего времени мало изученный и не привлечший пока внимания клиницистов и экспериментаторов, по-видимому, вследствие его слабого эстрогенного действия (активность в 20 раз ниже, чем у Эстрадиола). По химической структуре Эстетрол 4 отличается наличием 4-й гидрок-сильной группы: в химической структуре Эстрона ОН группа одна, в структуре эстрадиола - две, эстриола - три. Субстратом для образования Эстетрола являются Эстрадиол и Эстриол. Установлено, что Эстетрол не связывается с ГСПС и тормозит образование гипофизом ЛГ и ФСГ в постменопаузе. Весьма интересны данные об антиэстро-генном действии Эстетрола в ткани МЖ.

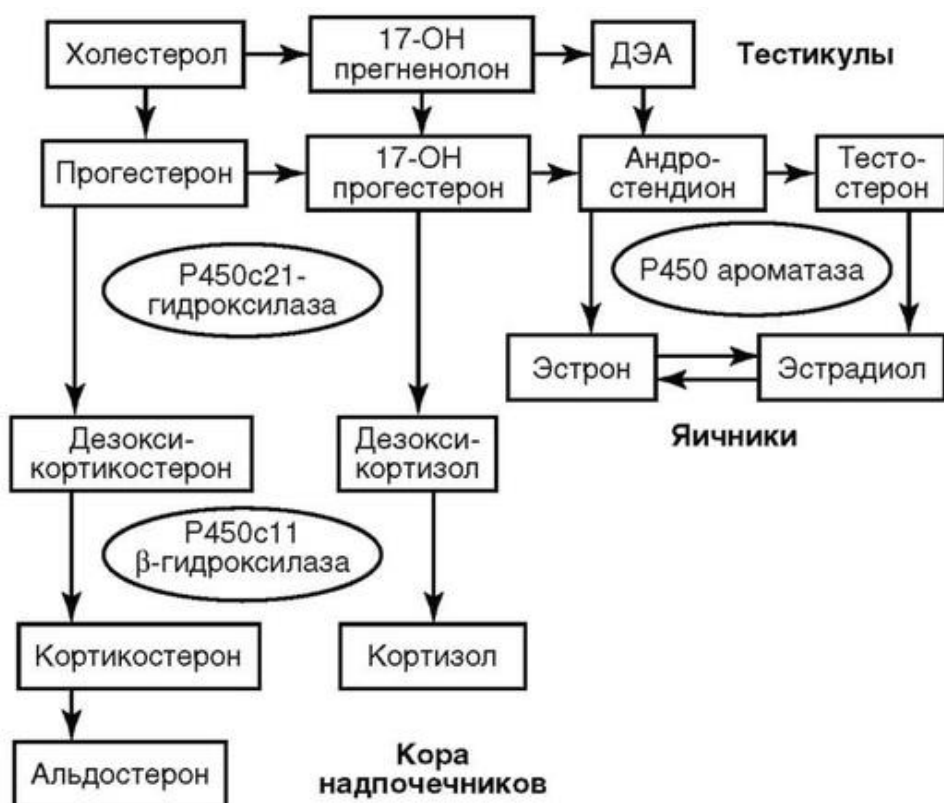


Рис. 2.5. Биосинтез стероидов

Синтез половых стероидов происходит также и внегонадно. Известно, что в жировой ткани (адипоцитах) имеется ферментная система P450 ароматаза, которая участвует в превращении андрогенов в эстрогены. Этот процесс может быть активирован различными митогенными ФР и самим эстрадиолом. Кроме того, биологически активный тестостерон (ДГТ) также синтезируется внегонадно в периферических тканях-мишенях под влиянием фермента 5-α-редуктазы. Изменение активности этого фермента может привести к развитию идиопатического гирсутизма у женщин с нормальной продукцией андрогенов.

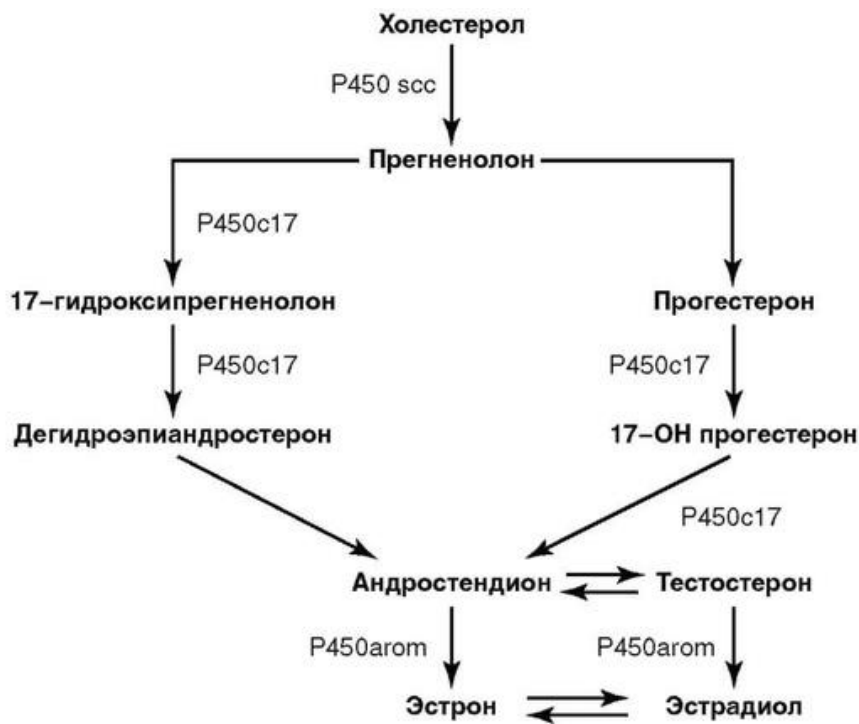


Рис. 2.6. Основные этапы биосинтеза стероидов в яичниках и ферментные системы, участвующие в стероидогенезе и в активируемых ими реакциях на разных этапах

Важная роль в гормональном балансе отводится половым ГСПС, синтез которых происходит в печени под регулирующим влиянием инсулина, тестостерона и эстрадиола. В связывании половых стероидов также принимают участие альбумины. Около 96% всех половых стероидов находится в связанном с белками состоянии. В свободном состоянии биологически активными являются всего 2-3% эстрадиола. Биологическое действие гормонов определяется несвязанными, свободными фракциями, уровень которых изменяется при различных патологических состояниях, в частности ИР, патологии печени и др.

Биологическое действие эстрогенов:

- на *репродуктивные* органы-мишени:

- пролиферация и гиперплазия эндо- и миометрия, эпителия влагалища, шейки матки;
- секреция слизи в эпителии цервикального канала;
- рост протоков МЖ;

- на *нерепродуктивные* ткани-мишени:

- пролиферативные процессы слизистой уретры, мочевого пузыря;
- развитие костно-мышечной системы;
- уменьшение секреции сальных желез;
- положительное влияние на кожу, волосы, слизистые;
- водно-солевой обмен;
- сердечно-сосудистую систему;
- антиатерогенное действие на липидный обмен;
- антиандрогенное (АА) действие (уменьшение клиренса ГСПС);
- распределение жировой ткани по женскому типу;

- улучшение функции ЦНС;
- протективное действие на сосуды. *Биологическое действие прогестерона:*
 - активация протеолитических ферментов преовуляторного фолликула, способствующих деструкции базальной мембраны и полноценной овуляции;
 - секреторная трансформация эндометрия;
 - миорелаксирующий эффект;
 - пролиферация альвеолярного эпителия протоков МЖ;
 - антиминералокортикоидное (диуретическое) действие;
 - антиэстрогенное действие.

Таким образом, к органам и тканям-мишеням половых стероидов относятся гипоталамус, гипофиз, половые органы, МЖ. К нерепродуктивным органам-мишеням относятся ЦНС, сердечно-сосудистая система, мочевыводящая система, кожа, волосяные фолликулы, сальные железы, жировая ткань, мышцы, кости, толстый кишечник. В них происходит реализация биологического эффекта половых стероидов с участием многочисленных ФР и цитокинов, регулирующих метаболизм клетки. В гормонально-чувствительной клетке стероид связывается специфическим белком-рецептором, обладающим высокой степенью родства к этому гормону и подобным ему по своей биологической активности гормональным препаратам. Биологическая активность гормонов зависит от числа рецепторов к нему и их чувствительности. Установлено наличие двух видов рецепторов к эстрадиолу: ЭР α - ядерные рецепторы, оказывающие пролиферативное действие, и мембранные ЭР β , оказывающие антипролиферативное действие.

Биологическое действие половых стероидов реализуется через ядерные (геномное действие) и мембранные (не геномное, быстрое действие) рецепторы. Геномное действие происходит в течение минут или часов, при этом гормон взаимодействует непосредственно с рецепторами ядра клетки. Не геномное действие осуществляется через мембран-

ные рецепторы клеток и реализуется быстро. Действие прогестерона реализуется через рецепторы А и Б.

В зависимости от превалирования того или иного типа рецепторов ткани-мишени отвечают различными эффектами. На этом основана гормональная терапия (ГТ) препаратами половых стероидов. Получены препараты, обладающие селективным избирательным действием. В частности, к группе препаратов для менопаузальной гормональной терапии (МГТ) относятся SERM - селективные модуляторы эстроге-новых рецепторов (Тамоксифен, Ралоксифен), которые в различных органах репродуктивной и экстрагенитальной системы ведут себя как антиэстрогены и/или обладают эстрогеноподобным действием.

Концентрация рецепторов половых гормонов в ткани-мишени определяет ее чувствительность к гормону. Механизм ядерного взаимодействия стероидов и клетки-мишени включает следующие этапы: проникновение из кровотока через мембрану клетки, проникновение в ядро клетки и соединение с белковым рецептором, взаимодействие комплекса гормон - рецептор с ядерной дезоксирибонуклеиновой кислоты, синтез матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), транспорт мРНК в рибосомы, синтез специфического белка в цитоплазме клетки.

Рецепторы к половым стероидам найдены во всех структурах РС. Содержание рецепторов свидетельствует о чувствительности ткани к действию половых стероидов, в частности, ими определяется развитие гиперпластических процессов эндометрия, МЖ. Известны заболевания, связанные с патологией рецепторов, такие как синдром резистентных яичников (СРЯ). Снижение числа рецепторов прогестерона в эндометрии может привести к невынашиванию и бесплодию вследствие нарушения секреторной трансформации. Важная роль отводится рецепторам в неэффективности ГТ гиперпластических процессов эндо- и миометрия, генитального эндометриоза и других гормонально-зависимых заболеваний РС.

Уникальность РС состоит, с одной стороны, в ее биологической надежности, устойчивости и, с другой - в легкой ранимости. На это указывают клинические наблюдения наступления и прогрессирования беременности у женщин с тяжелыми, порой несовместимыми с жизнью пороками сердца, онкологическими заболеваниями и другими тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями. В то же время после стресса, гриппа или родов и аборт у женщин развиваются нейроэндокринные синдромы, приводящие к стойкому нарушению менструальной и генеративной функции с выраженными метаболическими нарушениями.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И МИКРОЭКОЛОГИЯ ПИТАНИЯ

Помимо жиров, углеводов и белков с каждым приемом пищи человек получает микроскопические дозы регуляторных веществ, имеющих информационную ценность.

Фолиевая кислота необходима для фундаментальных процессов жизни (удвоения, репарации и эпигенетического управления геномом), содержится в зеленых листьях. Дефицит фолиевой кислоты наносит наибольший ущерб обновляющимся клеткам (костный мозг, иммунная система, эндометрий и фетоплацентарный комплекс при беременности). Их дефицит может отсрочить наступление беременности. Фолиевая кислота - необходимый партнер эстрогенов для своевременного менархе и пролиферации эндометрия. Термическая обработка приводит к утрате 90% фолатов, поэтому необходима их дотация.

Витамин В₆ участвует в обмене нейромедиаторов ЦНС, в частности гамма-аминомасляной кислоты, катехоламинов, серотонина, гистамина; подавляет синтез провоспалительных медиаторов, что проявляется падением острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка, гомоцистеина). Косвенно это влияет на секрецию ГнРГ, который реагирует торможением на воспаление.

Витамины-антиоксиданты (Е, ретинола ацетат, С) вместе с коэн-зимом Q 10 и цинком необходимы для защиты яичников от окислительного стресса, который возникает при овуляции. Вместе с кальцием витамин С влияет на гонадотрофы гипофиза воздействуя на секрецию ЛГ, ФСГ. Дефицит любого из компонентов антиоксидантной системы приводит к снижению фертильности. Недостаток витамина Е может привести к ановуляции. В эксперименте было доказано, что Витамин Е играет ключевую роль в защите плода от окислительного стресса.

Комплекс Витазенова, в состав которого входят все необходимые витамины и микроэлементы, необходимы для нормального наступления и течения беременности: витамины гр. В, витамины А, Е, Д, К, биотин, коэнзим Q10, магний, кальций, железо, цинк, марганец, медь, L-таурин.

Лекция 3. ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

В современных условиях планирование семьи и рождаемости - необходимое условие развития цивилизованного общества, сохранения здоровья женщины и экологического равновесия.

Контрацепция - предохранение от нежелательной беременности.

Много проблем препятствует повсеместному внедрению методов контрацепции: социальные, финансовые, религиозные, культурные традиции и ограничения, особенно в развивающихся странах. Если в развитых государствах около 60% женщин используют методы контрацепции, то в развивающихся странах - не более 10%, причем каждая четвертая беременность нежелательная. Социальная значимость планирования семьи обусловлена тем, что в мире ежегодно происходит 185 млн беременностей, из них 54 млн - нежелательных; 26 млн аборт; 20 млн осложненных аборт, 580 тыс. случаев материнской смертности; 104 тыс. случаев предотвращенной материнской смертности. В 2009 г. количество аборт в России приблизилось к количеству родов: 1,7 млн родов (1 724 553) и 1,2 млн аборт (1 161 690). Как известно, аборт отрицательно влияет на физическое и психическое здоровье женщины, способствуя возникновению ряда гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит, бесплодие и т.д.). Следует отметить наметившуюся в последнее время четкую тенденцию к снижению искусственных аборт, что связано не только с расширением использования методов контрацепции, но и использованием медикаментозного прерывания беременности.

Повышение уровня использования современных методов контрацепции способствует снижению количества нежелательных беременностей и сохранению репродуктивного здоровья.

Одним из наиболее простых в применении и эффективных методов является гормональная контрацепция. В настоящее время самое большое число пользователей ОК - в США, т.е. 17% всех женщин мира репродуктивного возраста, принимающих ОК, живут в этой стране. Среди европейских стран самая высокая частота применения ОК в Германии (60%). В России ОК принимают 7% женщин, в крупных городах этот показатель выше - 20-25%.

Бурное развитие гормональной контрацепции началось с 1956 г., когда американский ученый Г. Пинкус показал, что синтетические производные прогестерона подавляют овуляцию, а добавление малых доз эстрогенов существенно усиливает тормозящее действие прогестагенов и улучшает контроль менструального цикла. Первый таблетированный препарат для перорального применения - так называемый оральный контрацептив - был назван Эновидом[®]. В его состав входило 150 мкг местранола (метилированный этинилэстрадиол) и 9,85 мг прогестагенов (норэтинодрела). Применение Эновид[®] было начато в 1960 г. В 1961 г. компания «Шеринг» (Германия) разработала первый в Европе ОК - Ановлар[®]. В этот период женщин интересовала более всего надежность метода. Затем появились требования к переносимости и безопасности ОК. С этого времени фармацевтическая промышленность занята совершенствованием препаратов этого ряда. Основное направление исследований - устранение побочного действия половых стероидов. Поскольку нежелательные метаболические эффекты имеют четкий дозозависимый эффект, основное направление исследований - снижение дозы эстрогенного и прогестагенного компонента контрацептива, а также создание прогестагенов, не имеющих андрогенных и глюкокортикоидных эффектов. В современных ОК содержание гормонов в десятки раз меньше, чем в препаратах предыдущих поколений.

В настоящее время надежность ОК не подвергается сомнению. Но женщины стали более требовательны к удобству применения и дополнительным преимуществам, например, к влиянию на кожу и волосы и, самое главное, отсутствию прибавки массы тела.

Таким образом, требования к «идеальному контрацептиву» можно охарактеризовать так: 100% надежность, 100% переносимость, 100% обратимость, 100% безопасность плюс дополнительные неконтрацептивные преимущества.

Многие десятилетия в России гормональная контрацепция внедрялась с трудом. В 1960-1970-х гг. КОК в основном использовались в качестве препаратов для гормонотерапии, а не для контрацепции. Очевидно, это было следствием задержки развития гинекологической эндокринологии в нашей стране, а также негативной установки врачей и населения из-за укоренившегося представления о вредном влиянии гормональных препаратов на организм женщины. Причем среди этих вредных воздействий превалировал возрастающий риск венозных тромбозов у женщин старше 35 лет, с МС, курильщиц, а также онконастороженность. Известно, что частота злокачественных новообразований репродуктивных органов заметно снижалась под влиянием гормональных контрацептивов (ГК).

РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

При длительном применении низко- и микродозированных КОК снижается частота фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) на 40%. Что касается рака молочных желез (РМЖ), то большинство работ не выявили его повышения относительно популяционных значений или подтвердили снижение до исходных через 10 лет после отмены препаратов. Наиболее важным ФР является длительное применение КОК в молодом возрасте до первой беременности, закончившейся родами, поскольку в этом случае гормоны действуют на менее дифференцированные ткани. Также нет достоверных данных, подтверждающих, что различные комбинации или особенности прогестагенного компонента КОК по разному влияют на риск развития РМЖ.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

И РАК ЯИЧНИКОВ

В многочисленных исследованиях было показано снижение частоты рака яичников у женщин, принимавших КОК. Отмечено также, что за каждые 5 лет приема КОК частота рака яичников снижалась на 20% по сравнению с популяционными данными. После отмены препаратов протективное действие сохранялось в течение 20 лет. В метаанализе V. Veral показано, что рак яичников у женщин, принимавших КОК на протяжении 5-9 лет и отказавшихся от них менее 10, 10-19 и 20-29 лет назад, снижается на 48, 38 и 31% соответственно. Кроме того, была показана зависимость онкопротективного действия КОК в зависимости от гистотипа опухоли. Так, снижение риска составило соответственно не менее 20 и 12% за 5 лет для эндометриоидных/серозных и муцинозных видов рака.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

В многочисленных исследованиях показано снижение риска рака эндометрия у женщин, получавших КОК. Причем эффект сохранялся на протяжении 14-20 лет. Наиболее важные результаты были получены в RCGP Oral Contraception Study, а также результаты последующего наблюдения на протяжении 38 лет за 46 тыс. женщин из этой выборки. Показано, что риск рака эндометрия достоверно ниже среди женщин, принимавших КОК, и составляет 11,3 на 100 тыс. женщин по сравнению с 19,53 для женщин, никогда не принимавших КОК.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Централизованный анализ 24 исследований, проведенных во всем мире (16 573 женщин с раком шейки матки и 35 509 без него), выполненный International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, показал, что среди женщин, принимавших КОК, рак шейки матки растет по мере увеличения продолжительности приема КОК. При приеме КОК на протяжении 10 лет, начиная с 20-30 лет, повышается куммулятивный риск инвазивного рака шейки матки к 50 годам с 7,3 до 8,3 случаев на 1000 женщин в развивающихся странах и с 3,8 до 4,5 случаев на 1000 женщин в развитых странах. Через 10 лет после отказа от КОК риски уменьшаются как для инвазивного рака шейки матки, так и для рака *in situ* среди носительниц вируса папилломы человека. Полученные данные не являются на сегодня поводом для отказа от КОК у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, учитывая ведущую роль гормональной контрацепции в вопросах планирования семьи и онко-протективных свойств по отношению к другим видам рака.

Учитывая, что важнейшим фактором риска развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека, в исследовании Longatto-Filho и соавт. не было обнаружено связи между использованием КОК и повышенным риском CIN для женщин, инфицированных вирусом папилломы человека. В исследовании G. Tiffany et al. позитивная ассоциация между CIN и продолжительностью использования КОК не найдена, равно как и K. Syrjanen et al. продемонстрировали, что использование ОК не является независимым фактором риска CIN 2-3 и не влияет на исход HPV HR-инфекции.

Очевидна необходимость дальнейших исследований, а также широкое внедрение скрининговых программ для раннего выявления рака шейки матки.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

КОК первого поколения, содержащие 50 мкг эстрадиола, повышали риск развития тромбозов и эмболии. Причем эти осложнения чаще наблюдались у курящих женщин в возрасте старше 35 лет. Снижение дозы эстрадиола до 30-20 мкг уменьшило частоту этих осложнений. Тем не менее женщинам, имевшим в анамнезе тромбозы и/или эмболии, применение КОК не показано. При длительном приеме КОК женщинам, даже не имевшим в анамнезе указанных нарушений, рекомендуется контроль системы гемостаза (определение фибриногена, плазмينا, тромбопластинового времени, протромбина, антитромбина III). В последние годы было доказано, что риск тромбообразования обусловлен врожденной недостаточностью антитромбина III и повышением фибриногена, которые относительно часто наблюдаются при гипертензии и ожирении. Кроме того, риск тромбообразования повышается при мутации V фактора свертывания крови

(фактора Лейдена). Эта патология встречается у 3-5% женщин. Установлено, что частота тромбозов и эмболии у женщин, применяющих КОК и не имеющих мутации данного фактора, составляет 2,2, а у женщин с мутантным фактором - 27,7 на 10 тыс. женщин в год.

Кроме того, кардиоваскулярные нарушения при приеме КОК могут быть связаны с действием прогестагенов, влияющих на липидный состав крови. Так, производные норстероидов первого поколения повышают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что увеличивает атерогенные свойства крови, тем самым способствуя развитию атеросклероза. Прогестагены последнего поколения (гестоден, норгестимат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, номагестрелацетат) не обладают этими негативными свойствами. Учитывая возможное влияние на систему гемостаза, перед назначением КОК рекомендуется исследование развернутой гемостазиограммы.

Тенденции к гипертензии, которую отмечали при использовании КОК первого поколения, **содержащих этинилэстрадиол в дозе 50 мкг и прогестагены норстероидного ряда**, при приеме современных низко-и микродозированных КОК с прогестагенами третьего и четвертого поколения не наблюдали.

Нарушение толерантности к глюкозе отмечали при применении КОК первого поколения, а также содержащих производные медрок-сипрогестерона [ципротеронацетат + этинилэстрадиол (Диане-35*)]. Зарегистрированы тенденция к гипергликемии и повышение резистентности к инсулину, снижение толерантности к глюкозе. Эти изменения были связаны с прогестагенным компонентом, поскольку эстрогены на метаболизм глюкозы влияния не оказывали. Описанные выше нарушения углеводного обмена имели четкий дозозависимый эффект. Современные микродозированные КОК такого действия не имеют; они не противопоказаны даже при диабете.

Современная фармацевтическая промышленность выпускает ГК в виде таблеток, имплантатов; вагинальных, трансдермальных и внутриматочных рилизинговых систем.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ (РИС. 3.1)



Рис. 3.1. Классификация комбинированных оральных контрацептивов

Среди комбинированных форм ГК выделяют КОК, которые, в свою очередь, подразделяются на КОК с этинилэстрадиолом (классические) и КОК с эстрогенами, идентичными натуральным.

В качестве эстрогенов в большинстве современных КОК используется этинилэстрадиол, доза которого прогрессивно снижается с 50 до 20-15 мкг. В некоторых современных КОК применяются также эстрогены, идентичные натуральным (эстрадиол и эстрадиола валерат).

В качестве прогестагенов используются синтетические производные норстероидов (19-нортестостерона) и прогестерона. В группу I поколения прогестагенов норстероидного ряда входят линестренол, норгестрел, этинодиол ацетат, норгестимат. Производными прогестерона являются медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат. В последние годы синтезированы новые прогестагены: гестоден, норгестимат, диеногест, дроспиренон, номагэстрол.

Совершенствование прогестагенов шло по пути повышения их контрацептивной активности и уменьшения нежелательных побочных эффектов. Для производных норстероидов это заключалось в уменьшении андрогенной и глюкокортикоидной активности: влияние КОК на липидный, минеральный обмен, АД. Эстрогенный компонент в большинстве современных КОК не изменился по структуре по-прежнему используется этинилэстрадиол. Правда, доза препарата снизилась почти в 2 раза. Были созданы различные синтетические соединения, обладающие теми или иными свойствами прогестерона. Основным требованием к созданию новых прогестагенов было повышение их селективности к прогестероновым рецепторам (табл. 3.1). В результате были созданы прогестагены, не обладающие андрогенными и глюкокортикоидными эффектами: дезогестрел в составе КОК - дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон*, Регулон*, Три-Мерси*, Мерсилон*), гестоден в составе препаратов гестоден + этинилэстрадиол (Логест*, Фемоден*), а также ряд других препаратов.

Таблица 3.1. Фармакологический профиль прогестагенов

Прогестаген	Гестагенная активность	АА-активность	Глюкокортикоидная активность	Антиминералокортикоидная активность
Прогестерон	+	(+)	-	+
Дезогестрел	+	+	-	-
Ципротерона ацетат	+	+	(+)	-
Гестоден	+	+	-	-
Левоноргестрел	+	-	-	-
Норгестимат	+	-	-	-
Диеногест	+	+	-	-
Дроспиренон	+	+	-	+
Номегэстрола ацетат ^а	+	+	-	-

Примечание: «+» - положительный эффект; «(+))» - клинически незначимый эффект; «-» - нет эффекта.

К прогестагенам нового поколения также относится диеногест [в составе КОК диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*)]. Прогестаген дроспиренон [в составе КОК этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*)] - это производное спиронолактона, поэтому обладает не только антиандрогенным, но и антиминералокортикоидным эффектом. Благодаря данному свойству дроспиренон предотвращает симптомы эстрогенов, связанные с задержкой жидкости и натрия, такие как нагрубание МЖ и увеличение массы тела вследствие задержки жидкости.

Последнее инновационное поколение КОК содержит аналоги натурального эстрадиола [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)]. За счет своего состава данные КОК оказывают меньшее воздействие на организм женщины.

Механизм действия КОК реализуется через блокаду эстрогеновых и прогестероновых рецепторов клеток органов - мишеней РС женщины. Следствием этого являются:

- торможение овуляции за счет снижения синтеза и выброса ЛГ и ФСГ, что тормозит рост и созревание доминантного фолликула в яичнике;
- так называемая железистая регрессия - подавление процесса пролиферации и формирования секреторного эндометрия; в нем происходят децидуоподобные изменения, переходящие в атрофические, при которых невозможна имплантация;
- изменение структуры цервикальной слизи: вязкость ее повышается, что затрудняет прохождение сперматозоидов в матку;
- торможение сократительной активности маточных труб. Помимо контрацептивного действия, КОК оказывают благоприятное действие на РС, в том числе имеют дополнительные лечебные и профилактические эффекты;
- снижение частоты рака эндометрия на 50% и более, причем это относится ко всем гистологическим типам рака: аденокарциноме, аденоакантоме и смешанному типу;

- снижение частоты рака яичников (эпителиальных злокачественных опухолей) на 40%. Эффективность КОК более выражена при длительном использовании; так, применение КОК более 5 лет снижает частоту рака яичников на 80%;
- снижение частоты доброкачественных заболеваний МЖ - ФКБ;
- снижение частоты миомы матки за счет подавления овуляции секреции прогестерона, торможение роста миоматозных узлов;
- уменьшение количества менструальной кровопотери у женщин с аденомиозом и при меноррагии за счет атрофических изменений в эндометрии;
- уменьшение интенсивности болей при первичной и вторичной дисменорее вследствие снижения синтеза простагландинов в атрофичном эндометрии, вызывающих спазм артериол и ишемические боли;
- профилактика функциональных кист;
- снижение интенсивности симптомов предменструального синдрома (ПМС);
- профилактика рецидива аномальных маточных кровотечений (АМК) и ГЭ;
- снижение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза, передающихся половым путем.

Механизм противовоспалительного действия КОК не совсем ясен. Возможно, играет роль увеличение вязкости цервикальной слизи, препятствующей проникновению инфекции в верхние отделы полового тракта, за внутренний зев, путем «прилипания» бактерий к сперматозоидам. Такой путь восхождения инфекции особенно характерен для гонококков. Это подтверждается тем фактом, что жены бесплодных мужчин (с азооспермией) значительно реже болеют воспалительными процессами внутренних половых органов.

Одним из важных дополнительных преимуществ современных КОК является их **AA-действие**. КОК, содержащие прогестаген четвертого поколения дроспиренон, могут быть успешно использованы для лечения андрогензависимых дерматопатий и некоторых других заболеваний. Механизм AA-действия реализуется двумя путями: снижением продукции овариальных андрогенов за счет супрессии гипофиза и повышением концентрации ГСПС в крови за счет снижения клиренса в печени (опосредованно эстрогенным компонентом), что способствует уменьшению содержания в крови свободных, биологически активных фракций тестостерона (рис. 3.2). Кроме того, дроспиренон блокирует рецепторы А в тканях мишенях. Прогестагены последнего поколения, в отличие от предыдущих, не влияют (не нивелируют) на вызванное эстрогенами повышение концентрации ГСПС.

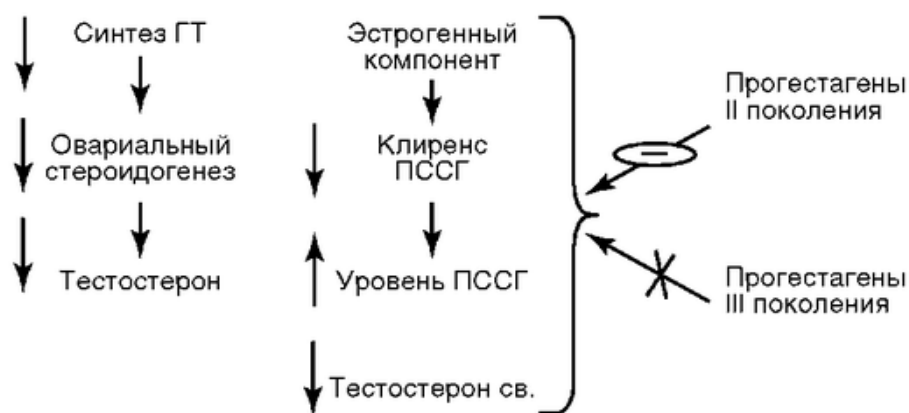


Рис. 3.2. Механизмы антиандрогенного действия комбинированных оральных контрацептивов

Дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон®) (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела) - один из популярных КОК, используется успешно с 90-х гг. прошлого века до настоящего времени. Он имеет выраженное антигонадотропное действие при отсутствии глюкокортикоидных эффектов.

Прогестагенный компонент дезогестрел, в отличие от левоноргестрела, не обладает андрогенными эффектами. Более выраженным антигонадотропным действием обладает трехфазный КОК дезогестрел + этинилэстрадиол (Три-Мерси*) за счет изменения дозы этинилэстрадиола: 35-30-30 и 50-100-150 мкг дезогестрела. Наиболее популярные КОК, используемые успешно с 90-х гг. прошлого века и до настоящего времени, содержат 20 мкг этинилэстрадиола.

К КОК нового поколения относится также препарат диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*) (30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста), АА-эффекты которого сопоставимы с препаратами ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35*) и этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*), поскольку в его состав входит диеногест. Этот прогестаген не является блокатором периферических рецепторов, но за счет высокой селективности к прогестероновым рецепторам усиливает АА-эффекты этинилэстрадиола (см. табл. 3.1).

К прогестагенам с истинной АА-активностью относятся ципротерона ацетат и дроспиренон. Эти прогестагены, непосредственно блокирующие рецепторы к андрогенам, усиливают АА-эффекты КОК. К ним относится давно используемый КОК ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35*), в состав которого входят 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, блокирующего периферические андрогенные рецепторы. Однако на сегодня доказано, что ципротерона ацетат (производное медроксипрогестерона) обладает глюкокортикоидными эффектами, т.е. способствует ИР. Известно, что ИР и, как следствие, ГИ усугубляют ГА. Поэтому на сегодня в лечении андрогензависимых дерматопатий наиболее популярны КОК этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*) (30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) и этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес*) (20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона), содержащий в качестве прогестагена дроспиренон - блокатор периферических рецепторов к андрогенам, эффективен в лечении гирсутизма и угревой сыпи. Преимуществом препарата этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*) является отсутствие глюкокортикоидных эффектов. Антиминералокортикоидное действие предотвращает такие побочные эффекты эстрогенов, как задержка жидкости, масталгия и прибавка массы тела, обусловленная задержкой жидкости. Поэтому этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*) являются препаратами выбора у женщин не только с андрогензависимыми дерматопатиями, но и с ПМС. В последние годы появились препараты с фолатами [дроспиренон + этинилэстрадиол + [кальция левомефолат] (Ярина плюс*, Джес плюс*)], которые предпочтительнее молодым не рожавшим женщинам.

Современная фармацевтическая промышленность производит КОК нескольких типов: одно- (моно)-, двух-, трех- и многофазные (табл. 3.2). В монофазных КОК доза эстрогенов и прогестинов постоянная, что поддерживает такой же постоянный уровень гормонов в организме. Эстрогенный компонент представлен этинилэстрадиолом в дозе 20-30 мкг или эстрадиолом в дозе 1,5 мг, прогестагены - производными норстероидов, прогестерона или спиронолактона. Однофазные (монофазные) КОК принимают с 1-го по 21-й или с 1-го по 24-й день цикла. Двухфазные КОК в настоящее время не используются. В трехфазных и многофазных КОК содержание эстрогенов и прогестагенов колеблется в зависимости от фазы цикла. В первую фазу, фолликулярную, преобладают эстрогены, в период овуляции содержание обоих гормонов возрастает незначительно, в лютеиновую фазу возрастает содержание прогестагена.

Таблица 3.2. Комбинированные оральные контрацептивы, зарегистрированные в России

Препарат	Состав		Фирма-изготовитель
	Этинилэстрадиол	Прогестаген	
<i>Низкодозированные монофазные КОК</i>			
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Ригевидон*)	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Микрогинон*)	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг	Bayer, Германия
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Минизистон*)	30 мкг	Левоноргестрел 0,125 мг	Bayer, Германия
Гестоден + этинилэстрадиол (Фемоден*)	30 мкг	Гестоден 0,075 мг	Bayer, Германия
Дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон*)	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	MSD, США
Дезогестрел + этинилэстрадиол (Регулон*)	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Норгестимат + этинилэстрадиол (Силест*)	30 мкг	Норгестимат 0,25 мг	Jenssen Cilag, Швейцария

Ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35*)	35 мкг	Ципротерона ацетат 2 мг	Bayer, Германия
Диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*)	30 мкг	Диеногест 2 мг	Bayer, Германия
Хлормадион + этинилэстрадиол (Белара*)	30 мкг	Хлормадинона ацетат 2 мг	Grunenthal, Германия

Продолжение табл. 3.2

Препарат	Состав		Фирма-изготовитель
	Этинилэстрадиол	Прогестаген	
Этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*)	30 мкг	Дроспиренон 3 мг	Bayer, Германия

Микродозированные монофазные КОК

Дезогестрел + этинилэстрадиол (Мерсилон*)	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	MSD, США
Гестоден + этинилэстрадиол (Логест*)	20 мкг	Гестоден 0,075 мг	Bayer, Германия
Дезогестрел + этинилэстрадиол (Новинет*)	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес*)	20 мкг	Дроспиренон 3 мг	Bayer, Германия

Монофазные КОК, содержащие аналоги натурального эстрадиола

Номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)	1,5 мг 17 β -эстрадиола	Номегэстрола ацетат 2,5 мг	MSD, США
----------------------------------	-------------------------------	----------------------------	----------

Трехфазные КОК

Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Триквилар*)	30 мкг - 6 табл.	Левоноргестрел 0,05 мг	Bayer, Германия
	40 мкг - 5 табл.	Левоноргестрел 0,075 мг	
	30 мкг - 10 табл.	Левоноргестрел 0,125 мг	
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Трирегол*)	30 мкг - 6 табл.	Левоноргестрел 0,05 мг	Gedeon Richter, Венгрия
	40 мкг - 5 табл.	Левоноргестрел 0,075 мг	
	30 мкг - 10 табл.	Левоноргестрел 0,125 мг	
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Тризистон*)	30 мкг - 6 табл.	Левоноргестрел 0,05 мг	Bayer, Германия
	40 мкг - 6 табл.	Левоноргестрел 0,075 мг	
	30 мкг - 9 табл.	Левоноргестрел 0,125 мг	
Дезогестрел + этинилэстрадиол (Три-Мерси*)	35 мкг - 7 табл.	Дезогестрел 0,05 мг	MSD, США

Окончание табл. 3.2

Препарат	Состав		Фирма-изготовитель
	Этинил-эстрадиол	Прогестаген	
	30 мкг - 7 табл.	Дезогестрел 0,1 мг	
	30 мкг - 7 табл.	Дезогестрел 0,15 мг	

Многофазные КОК, содержащие эстрадиола валерат

Диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*)	3 мг	-	Bayer, Германия
	2 мг	Диеногест 2 мг	
	2 мг	Диеногест 3 мг	
	1 мг	-	

Последнее (пятое, инновационное) поколение КОК уникально тем, что изменился эстрогенный компонент, т.е. в состав препаратов входит аналог натурального эстрогена. Диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*) - первый контрацептив, содержащий эстрадиол, идентичный натуральному (эстрадиола валерат). Побуждением исследователей к созданию КОК с аналогами натурального эстрадиола, несомненно, было уменьшение побочных эффектов, осложнений, связанных с предыдущим поколением контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол. Эстрадиола валерат быстро всасывается в слизистой кишечника и практически полностью подвергается гидролизу до эстрадиола и валериановой кислоты. Эстрадиол из препарата диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*), обнаруживаемый в сосудистом кровотоке, полностью идентичен эстрадиолу, который вырабатывается яичниками. Динамический режим дозирования (28-дневный прием) -

результат серии тщательных научных исследований, обеспечивает надежную контрацепцию, отличную переносимость и хороший контроль менструального цикла. Диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*) обладает минимальным влиянием на организм. Поэтому женщины отмечали удовлетворенность и приемлемость препарата. 1074 женщины из 1377 (78%) продолжали прием препарата диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*) после 20 циклов использования. Следующим инновационным КОК, появившимся на нашем рынке и содержащим аналог натурального эстрадиола (17-β эстрадиол), стал монофазный препарат номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*) (MSD, США) (рис. 3.3). Отличительная особенность этого препарата состоит в том, что в нем оба компонента максимально приближены к натуральным гормонам, вырабатываемым в организме женщины. Впервые при создании монофазного КОК с эстрогеном, идентичным натуральному, удалось добиться циклической стабильности менструального цикла. В его состав входят 17-β-эстрадиол (1,5 мг) и высокоселективный прогестаген, производное прогестерона - номегэстрола ацетат (NOMAC 2,5 мг). Он обладает идентичными прогестерону гормональными эффектами, очень длительным периодом полувыведения (46 ч), что обеспечивает высокую надежность контрацепции (даже в случае пропуска таблетки). Номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*) обладает высокой антигонадотропной активностью, соответственно подавляет овуляцию. Кроме того, препарат увеличивает вязкость цервикальной слизи. Режим 24/4, все 24 гормональные таблетки с одинаковой дозой эстрадиола и прогестагена и 4 таблетки плацебо. В последнее время все более популярным становится режим 24/4. За счет сокращения безгормонального интервала более выражено подавление не только овуляции, но и фолликулогенеза. Кроме того, при таком режиме кровотечения отмены становятся более короткими и менее обильными. Не выявлено отрицательного действия на метаболические параметры, систему гемостаза и массу тела.



Рис. 3.3. Таблетки номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)

ВЫБОР КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Подбор контрацепции должен производиться с учетом индивидуальных особенностей женщины, ее предпочтений, а также на основании рекомендаций медицинских критериев приемлемости методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) или РФ.

В большинстве случаев низкодозированные монофазные КОК могут быть рекомендованы всем женщинам, нуждающимся в контрацепции и не имеющим противопоказаний к применению комбинированных контрацептивов. КОК этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина* или Джес*) [дроспиренон + этинилэстрадиол+ [кальция левомефолат] (Ярина плюс* или Джес плюс*)] могут быть рекомендованы женщинам, в случае если они нуждаются в дополнительных АА-эффектах гормональной контрацепции (при СПКЯ, МС, гирсутизме, акне, ПМС). При наличии предменструальных болей и болезненного нагрубания МЖ (мастодинии) могут быть рекомендованы КОК, содержащие аналоги натурального эстрадиола [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)] или КОК с прогестагеном, обладающим антиминералокортикоидным действием. Молодым женщинам можно также использовать микродозированные КОК, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола [дезогестрел + этинилэстрадиол (Мерсилон*, Новинет*), гестоден + этинилэстрадиол (Логест*, Линдинет 20*)]. КОК последнего поколения, содержащие аналоги натурального эстрогена [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*) и номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)], могут быть рекомендованы всем женщинам,

не имеющим противопоказаний к применению комбинированных контрацептивов, т.е. сегодня можно реально претворить в жизнь лозунг ВОЗ «Контрацепция от менархе до менопаузы».

При наличии межменструальных метrorрагий с целью контроля цикла рекомендуются однофазные контрацептивы. Напомним, что эти рекомендации даются только после исключения всех других причин кровянистых выделений [полипы эндометрия (ПЭ), цервикального канала, эрозии и новообразования шейки матки]. Таким женщинам можно в течение первых 2-3 менструальных циклов назначать дезогестрелсодержащие КОК, после чего переходить на низкодозированные КОК. Курящим женщинам, особенно *много курящим, применение КОК в возрасте после 35 лет противопоказано*, поскольку доказано неблагоприятное влияние никотина в сочетании с препаратами половых гормонов на систему гемостаза. Женщинам с противопоказаниями к эстрогенам показаны чисто прогестагенные контрацептивы [например, дезогестрел (Чарозетта*), этоногестрел (Импланон*)].

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Тошнота, болезненность и нагрубание МЖ, ациклические кровянистые выделения обычно прекращаются на 2-3-й месяц приема КОК. Утомляемость, увеличение массы тела, повышение аппетита, снижение либидо имеют дозозависимый эффект и при применении микродозированных КОК встречаются реже.

После длительного приема КОК - более 3 лет - у некоторых женщин может наступить вторичная аменорея. Чаще это отмечают у пациенток с изначально неустойчивым менструальным циклом, тенденцией к опсоменорее, поздним менархе, т.е. имеющим в анамнезе указания на гипофункцию яичников. В подобных случаях длительное применение КОК может вызывать так называемый синдром гиперторможения вследствие длительного подавления гонадотропной функции гипофиза. Отметим, что при использовании современных КОК торможение гонадотропной функции гипофиза незначительно и выражается только в отсутствии овуляторного пика, а после отмены низко- и микродозированных КОК процесс овуляции не нарушается. В отличие от других форм аменореи спонтанное восстановление цикла наблюдается в течение первых 3 мес.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

1. Абсолютные:

- тромбоз, тромбоз, тромбоз, сосудистые заболевания мозга в анамнезе;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС) при наличии в анамнезе

инфарктов, инсультов; - декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ); - болезни печени, почек.

2. Относительные: - мигрени;

- гестационный диабет во время предыдущей беременности или у наследственно отягощенных по диабету женщин;
- желтуха во время предыдущих беременностей, желчекаменная болезнь, холецистит с частыми обострениями;
- гипертоническая болезнь, развившаяся в возрасте до 35 лет;
- эпилепсия;
- язвенный гастрит, энтероколит.

ПОКАЗАНИЯ К ОТМЕНЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

- Внезапные нарушения зрения.
- Повышение АД.

- Выраженная прибавка массы тела.
- Длительная иммобилизация.
- Планируемые хирургические вмешательства.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЖЕНЩИНАМИ, ПРИНИМАЮЩИМИ

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Женщинам до 35 лет рекомендуется посещать врача 1 раз в год для проведения кольпоскопии и цитологического исследования мазков с шейки матки, УЗИ органов малого таза, МЖ (на 5-7-й день цикла). Женщинам старше 35 лет, помимо названных исследований, рекомендуется исследование крови на содержание ХС, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, протромбина, фибриногена, плазмينا, антитромбина III; УЗИ печени, желчного пузыря. Женщинам, имеющим в семейном анамнезе заболевания сердца, артериальную гипертензию, диабет, желчекаменную болезнь, а также женщинам с МС, помимо этих исследований, перед назначением КОК необходимо также определение толерантности к глюкозе.

Вряд ли стоит перечислять все КОК, рекомендованные для контрацепции, поскольку число их с каждым днем увеличивается и фармакологическая промышленность поставляет все новые препараты.

К комбинированным ГК относится также *влагалищная релизинговая система - кольцо*, содержащее эстрогены и прогестагены. В США с 2001 г., а в нашей стране с 2004 г. успешно используется кольцо этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*), в состав которого входят 15 мкг этинилэстрадиола (самая низкая доза эстрогена) и 120 мкг этоногестрела (производное дезогестрела). Этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*) представляет собой эластичное и гибкое кольцо, изготовленное из гипоаллергенного полимера - этиленвинилацета (рис. 3.4). За счет градиента концентраций этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*) начинает действовать только во влагалище. Сложная система мембран позволяет выделяться строго ограниченному количеству гормонов: ежедневно в течение 21 дня равномерно выделяется всего 15 мкг этинилэстрадиола (минимальная доза эстрогенов) и 120 мкг этоногестрела. Кольцо вводится во влагалище с 1-го дня цикла на 3 нед и удаляется через 21 день, затем делают недельный перерыв, в течение которого проходит менструация.

Механизм контрацептивного действия этинилэстрадиола + этоно-гестрела (НоваРинга*) обусловлен подавлением овуляции и повышением вязкости цервикальной слизи. По контрацептивной эффективности влагалищное кольцо не уступает современным КОК. После прекращения контрацепции наблюдается быстрое восстановление фертильности: уже через 3 дня после извлечения кольца наблюдаются пиковые концентрации ФСГ, в среднем через 17 дней отмечается подъем ЛГ, а по данным УЗИ максимальные размеры фолликула в этот период достигают 18 мм, и у большинства женщин овуляция наблюдается уже в первом цикле после отмены этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга*).



Рис. 3.4. Кольцо этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг®)

Преимуществами этинилэстрадиола + этоноргестрела (НоваРинга®) являются:

- минимальная доза эстрогенов;
- отсутствие первичного прохождения через гепатобилиарный тракт;
- отсутствие желудочно-кишечных взаимодействий;
- стабильные концентрации гормонов (эффект плато), что минимизирует такие побочные эффекты КОК, как ациклические кровянистые выделения;
- минимальное системное влияние;
- возможность самостоятельного использования этинилэстрадиола + этоноргестрела (НоваРинга®) (без участия медицинского персонала);
- удобный режим приема (1 раз в месяц).

При первичном прохождении гормонов через гепатобилиарный тракт создаются пики концентраций гормонов в крови, что способствует ациклическим кровотечениям. В отличие от оральных препаратов трансвагинальное всасывание гормональных компонентов создает в крови их стабильные концентрации (отсутствуют пики и падения, характерные для КОК и пластыря).

Поэтому, несмотря на небольшую суточную дозу выделяемых гормонов, этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг®) обеспечивает хороший контроль цикла. Кроме того, было установлено, что частота ациклических кровянистых выделений при использовании этинилэстрадиола + этоноргестрела (НоваРинга®) была значительно ниже, чем при использовании КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола.

Этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг®) не оказывает клинически значимого влияния на массу тела и АД, углеводный и липидный обмен, показатели гемостазиограммы. Показано отсутствие влияния кольца на цитологию вагинального мазка и микробиоценоз влагалища, также не отмечено увеличение частоты вагинитов. Для женщин главным преимуществом этинилэстрадиола + этоноргестрела (НоваРинга®) является удобство применения (легко вводить и удалять) и удобный режим приема - 1 раз в месяц, т.е. не надо помнить о ежедневном приеме таблеток.

Следует отметить, что в аспекте современных взглядов на проблемы климактерия использование микродозированных КОК, а также интравагинальной гормональной рилизинговой системы этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг®) до возраста естественной менопаузы (50 лет) является действенной профилактикой патологии климактерия (АМК, гиперплазия и ПЭ, рост миомы матки, ранний климакс и т.д.).

К рилизинговым контрацептивам относится также трансдермальное введение гормональных препаратов в виде пластыря норэргестромин + этинилэстрадиол (Евра*), выделяющего через кожу в течение суток эстрогены (20 мкг этинилэстрадиола) и гестагены (норэргестромин 150 мкг); пластырь наклеивается на кожу 1 раз в неделю. Преимущества использования данного ГК те же, что и у этинилэстрадиола + этоноргестрела (НоваРинга*). Однако следует отметить принципиальное отличие, заключающееся в том, что кожа больше выполняет экскреторную (выделительную) функцию, чем инкреторную (всасывающую). В связи с этим может возникнуть отделение пластыря от кожи (особенно при чрезмерном потоотделении) и, таким образом, отсутствие необходимой для контрацепции концентрации гормонов в крови.

Преимуществом всех перечисленных рилизинговых гормональных систем, заключенных во влагалищные кольца, трансдермальные пластыри, является местное высвобождение стероидов, исключающее их прохождение через печень, частичную дезактивацию, что позволяет снизить дозировку гормонов.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ТОЛЬКО ПРОГЕСТАГЕНЫ

В настоящее время существуют пероральные и парентеральные прогестагенные контрацептивы. При этом все парентеральные препараты

(инъекции, имплантаты, внутриматочные системы) - это контрацептивы длительного действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОГЕСТАГЕННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

1. Пероральные (ПОК) - дезогестрел (Чарозетта*).
2. Парентеральные - инъекции, имплантаты, внутриматочные системы.

Во всем мире растет использование прогестагенсодержащей контрацепции. Так, во Франции 60% женщин используют методы гормональной контрацепции, 30% из них приходится на контрацепцию без эстрогенов [10% - на дезогестрел (Чарозетта*), 15% - на левоноргестрел (Мирену*), 3% - на этоноргестрел (Импланон*), 2% - на другое]. В отличие от предыдущего поколения ПОК [левоноргестрел (Микролют*), линэстренол (Экслютон*)], которые подавляют овуляцию лишь на 40-60%, дезогестрел (Чарозетта*) подавляет овуляцию более чем на 99%, что сравнимо с КОК. Помимо подавления овуляции, ПОК увеличивают вязкость цервикальной слизи. Чарозетта* - производное дезогестрела, поэтому правило забытых таблеток составляет 12 ч (как у КОК). Высокая селективность дезогестрела обеспечивает надежное подавление овуляции, а также отсутствие андрогензависимых побочных эффектов. Дозы в 75 мкг дезогестрела достаточно для обеспечения этих эффектов. Как и все прогестагенсодержащие контрацептивы, дезогестрел (Чарозетта*) применяется в непрерывном режиме, без семидневных интервалов. В основном эти ОК рекомендуются женщинам на фоне лактации и женщинам, которым прием эстрогенов нежелателен или противопоказан.

В крупном многоцентровом исследовании, проходившем в Германии после переключения с КОК на дезогестрел (Чарозетта*), четыре изучавшихся эстрогензависимых симптома разрешились или уменьшились более чем у 70% женщин. Уменьшение или исчезновение тошноты произошло у большинства женщин (92%); то же отмечалось в отношении болезненности МЖ (90%), эстрогензависимой головной боли (84%) и отеков (74%).

По данным Роспотребнадзора, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в России курение является самой распространенной привычкой. Здесь в настоящее время курят 45% мужчин и до 25% женщин; из них 60% мужчин и 30% женщин стали курить в подростковом возрасте. Никотин, попадающий в организм во время курения, повышает выработку катехоламинов (адреналина, норадреналина), в свою очередь, вызывающих увеличение частоты сердечных сокращений, повышение системного АД и вазоспазм. Угарный газ СО, выделяющийся при горении, прочно связывается с гемоглобином, что вызывает гипоксию тканей, в том числе и миокарда. Также в исследованиях показано, что никотин может повышать уровень фибриногена, соответственно повышать способность тромбоцитов к агрегации. Во многих исследованиях, посвященных эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, риск смертности

от инфаркта миокарда был достоверно выше среди курящих по сравнению с некурящими. Женщинам после 35 лет, которые курят хотя бы 1 сигарету в день, применение комбинированной контрацепции противопоказано. В данной ситуации следует рекомендовать чисто прогестагенные контрацептивы.

Прогестиновые контрацептивы показаны женщинам с ССЗ. В национальном когортном исследовании женщин в Дании с 1995 по 2005 г., принимающих контрацептивные средства, было показано, что при продолжительном приеме контрацептива понижается риск возникновения венозных тромбозов, при приеме контрацептивов со сниженной концентрацией вводимых эстрагенов наблюдается тот же эффект [этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*)]. Было доказано, что прием контрацептивов на основе прогестагенов (и внутриматочные спирали) не ассоциирован с повышением риска венозных тромбозов.

Очень актуальна проблема контрацепции у кормящих женщин. По данным статистики, примерно 98% супружеских пар начинают половую жизнь в первый месяц после родов. От 10 до 28 женщин из 100 обращаются в медицинские учреждения для прерывания беременности в течение первого года после родов. Вопрос о контрацепции становится актуальным на 6-8-й неделе после родов, поскольку метод лактационной аменореи может быть эффективен только при наличии трех факторов: ребенку не более 6 мес, кормление только грудью и по первому требованию ребенка, отсутствие менструации.

Доказано, что дезогестрел (Чарозетта*) не влияет на количество и качество грудного молока, длительность лактации и дальнейшее развитие ребенка.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

К препаратам длительного действия, вводимым инъекционным путем, относится распространенный препарат медроксипрогестерон (Депо-Провера*), содержащий 150 мг медроксипрогестерона. Препарат вводят 1 раз в 3 мес. Недостатком его являются длительные кровянистые выделения, **отмечаемые в течение 6 мес после введения препарата, или впоследствии вторичная аменорея.** В последние годы данный метод контрацепции используется редко. При длительном применении существует риск снижения минеральной плотности костной ткани.

Подкожные имплантаты вводятся под кожу с внутренней стороны плеча. Для контрацепции на протяжении 3 лет достаточно одного имплантата. В России применяется контрацептивный имплантат этоногестрел (Импланон НКСТ*). Среди подкожных имплантатов в прошлом столетии наиболее распространенным был норплант, содержащий пролонгированные прогестагены. В настоящее время он не используется. К последнему поколению инъекционных препаратов относится этоногестрел (Импланон НКСТ*) - имплантат для подкожного применения, не подвергается биологическому распаду и содержит этоногестрел. Структурно этоногестрел является производным 19-нортестостерона, с высоким сродством к рецепторам прогестерона. Механизм контрацептивного действия основан на подавлении овуляции. Дополнительный контрацептивный эффект - изменение вязкости цервикальной слизи, что препятствует прохождению сперматозоидов. Препарат не влияет на МПК и обмен липидов. Этоногестрел (Импланон*) вводится в первые 5 дней менструального цикла или на 21-28-й день после родов с внутренней стороны плеча недоминирующей руки на 8-10 см выше медиального надмыщелка плечевой кости с помощью специального аппликатора в асептических условиях. Этоногестрел (Импланон*) вводится на 3 года.

ВНУТРИМАТОЧНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

До 1990-х гг. наиболее популярным методом предохранения от беременностей в нашей стране была внутриматочная контрацепция (ВМК). В основном приверженность к ВМК была обусловлена отрицательным отношением к гормональной контрацепции. При этом использовали медьсодержащие контрацептивы (Мультилоад®, Нова Т®). Недостатком ВМК может быть риск воспалительных заболеваний, эктопической беременности и меноррагий.

Сегодня во всем мире достаточно широко используется ВМК - внутриматочная гормональная рилизинговая система левоноргестрел (Мирена*), высвобождающая 20 мкг левоноргестрела в сутки. При этом максимальная концентрация левоноргестрела отмечается на уровне эндометрия с минимальным содержанием гормона в крови. Левоноргестрел (Мирена*) представляет собой

гибкую полиэтиленовую Т-образную спираль, на вертикальном стержне которой расположен резервуар, содержащий левоноргестрел (рис. 3.5).

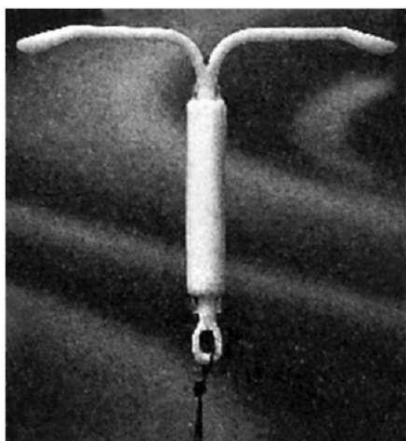


Рис. 3.5. Левоноргестрел (Мирена*)

Механизмы контрацептивного действия основаны на подавлении роста эндометрия, сгущении цервикальной слизи, снижении подвижности сперматозоидов в полости матки. Этим же объясняется не только отсутствие риска возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза, но и их профилактика в отличие от медьсодержащих ВМК. На функцию яичников левоноргестрел (Мирена*) не оказывает никакого влияния. Поэтому необходим УЗИ-контроль в связи с возможностью возникновения функциональных кист, не связанных с действием левоноргестрела (Мирены*). Как и в случае медьсодержащих ВМК, левоноргестрел (Мирена*) не является контрацептивом выбора в том случае, если женщина ранее не рожала.

Противопоказания к введению левоноргестрела (Мирены*) практически те же, что и для других ВМК:

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В КОНТРАЦЕПЦИИ

Исследования по разработке ГК продолжаются, направление их остается прежним уменьшение побочных действий и снижение дозы гормональных компонентов. Учитывая многочисленные биологические эффекты половых гормонов и их синтетических производных, задача создать идеальный ГК очень сложна. Возможно, будущее за другими, принципиально отличными препаратами. Перспективным представляется такое направление, как иммуноконтрацепция. Метод основан на общеизвестном факте образования антиспермальных антител при так называемом иммунном бесплодии. Принципом метода является создание вакцин, способных индуцировать образование антител к половым клеткам. Ведутся исследования по активной иммунизации против гормонов (на женщинах-добровольцах). Создаются вакцины к ЛГ, ФСГ, β -хорионическому гонадотропину (ХГ). В настоящее время доказана контрацептивная активность вакцины к β -ХГ. Иммунизация этой вакциной предотвращает наступление беременности при титре антител выше 50 нг/мл. Прогресс в создании новых контрацептивов, не имеющих побочного действия, - важнейшая социальная и медицинская задача XXI в.

Лекция 4. АМЕНОРЕЯ

Аменорея - отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста. Нарушение менструального цикла по типу аменореи в популяции среди женщин репродуктивного возраста составляет примерно 3,5%, а в структуре нарушений менструальной и генеративной функций - 10-15%. Аменорея - это не самостоятельное заболевание, а симптом не только патологии различных уровней РС, но и других нейроэндокринных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований. Благодаря значительному прогрессу в области гинекологической эндокринологии в настоящее время имеется возможность своевременного выявления уровня поражения при аменорее и проведения патогенетической терапии. Восстановление генеративной функции у

больных с аменореей является сложной задачей. Однако совершенствование методов вспомогательной репродукции позволяет решить и эту проблему.

До настоящего времени отсутствует единая, общепринятая классификация аменореи, что связано с многообразием этиологических и патогенетических механизмов ее развития. Это создает значительные трудности для практикующих врачей, так как успех терапии прежде всего основан на выявлении причин аменореи.

Аменорею традиционно делят на *первичную* - месячных никогда не было - и *вторичную* - отсутствие месячных в течение 3 мес регулярного цикла и 6 мес нерегулярного цикла.

Авторы считают целесообразным выделять первичную аменорею с ЗПР (нарушением развития вторичных половых признаков) и первичную аменорею без ЗПР (без нарушения развития вторичных половых признаков).

ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ

В первую очередь необходимо иметь четкие представления о том, когда нужно начинать обследовать девушек при отсутствии менструации, для чего нужно знать критерии первичной аменореи:

- отсутствие менструации в возрасте 16 лет и старше;

Возможно образование мозаичных наборов хромосом, когда различные клоны клеток имеют разный набор хромосом. Может быть структурный дефект хромосом, например потеря части хромосомы - делеция, перенос части хромосомы на другую - транслокация и т.д. (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Клинические формы дисгенезии гонад

Наименование	Кариотип*	Гонады	Фенотип
Классическая ДГ, или синдром Шерешев-ского-Тернера	45X/46XX	Соединительнотканые тяжи	Низкий рост, множественные пороки развития
Смешанная ДГ	45X/46XY 46XY/46XX	Тяжи с элементами тестикул	Увеличение клитора. Скudное половое оволосение
Чистая ДГ	46XX 46XY	Соединительнотканые тяжи, овариальная строма	Отсутствие ВПП
«Стертая» ДГ	45X/46XX	Тяжи, овариальная строма, единичные примордиальные фолликулы	Скudное половое оволосение, очень редко скudные «мензес»

* Наиболее вероятный кариотип.

В результате различных аномалий половых хромосом нормального развития гонады не происходит. Кроме того, в X-хромосоме находятся гены, детерминирующие развитие не только яичников, но и роста тела в длину. Выпадение этих фрагментов X-хромосомы приводит к низкорослости. Поэтому возможны различные клинические формы ДГ.

Типичная форма дисгенезии гонад, или синдром Шерешевского-Тернера

Для этой формы характерен кариотип 45-X. Клиническая картина характеризуется специфическим внешним видом (фенотип Шерешевского-Тернера), низким ростом (не более 150 см).

Диспластичное телосложение: короткая шея с низкой линией роста волос, кожные складки от сосцевидных отростков до акромиальных, микрогнатия и высокое нёбо, низко расположенные ушные раковины, вальгусная деформация локтевых и коленных суставов. Кроме того, может быть аномалия прикуса, косоглазие, щитовидная грудная клетка. У 38% больных встречаются аномалии почек и мочеточников, у 16% - пороки развития сердечно-сосудистой системы. Половое оволосение отсутствует, МЖ не развиты, матка резко гипопластична, т.е. имеется выраженный генитальный инфантилизм. По данным УЗИ размеры гонад в виде соединительнотканых тяжей длиной 1-1,5 см и шириной 0,3-0,5 см. При гистологическом исследовании выявляются элементы стромы, хилусные клетки; примордиальные фолликулы и ооциты отсутствуют.

Диагностика трудности не представляет в связи с типичным внешним видом пациенток. Диагноз подтверждается данными УЗИ, гормо-нальными исследованиями, для которых характерно резкое повышение в крови содержания гонадотропинов, особенно ФСГ, уровень которого соответствует постменопаузе. Генетическое обследование включает определение полового хроматина в буккальных мазках и кариотипа, при котором выявляются соответственно отсутствие полового хроматина и типичный кариотип - 45-X.

Стертая форма дисгенезии гонад

Эта форма характеризуется вариабельностью клинических проявлений.

Кариотип имеет мозаичный характер, чаще 45-X/46-XX. Помимо мозаичного кариотипа, могут быть другие варианты хромосомных aberrаций, такие как делеция длинного или короткого плеча X-хромосомы (Xc-, Xp-), изохромосомы по длинному плечу X (Xc), по короткому плечу X (Xp), сбалансированные транслокации между X-хромосомой и аутосомой. Клиническая картина зависит от процентного соотношения нормального и aberrантного клона клеток. Чем выше процент клона клеток с кариотипом 45-X, тем больше больные по внешнему виду и клинической картине похожи на пациенток с синдромом Шерешевского- Тернера. Соответственно при превалировании нормального клона с кариотипом 46-XX клиническая картина может характеризоваться нормальным морфотипом, спонтанным развитием вторичных половых признаков и даже спорадическими самостоятельными менструациями. Но всегда имеет место генитальный инфантилизм, повышенный уровень гонадотропинов и по УЗИ признаки дисгенетичных гонад.

Чистая форма дисгенезии гонад-При этом характерен кариотип 46-XX или 46-XY (синдром Свайера). Эта форма ДГ наиболее редкая, ее частота - 1 на 100 тыс. новорожденных. Клиническая картина имеет особенности: внешний вид характеризуется нормальным ростом, соматические дисплазии отсутствуют, морфотип может быть евнухоидным или интерсексуальным, с умеренно выраженным гирсутизмом (при синдроме Свайера), вторичные половые признаки не развиты - на фоне выраженного генитального инфантилизма. Гонады в виде соединительнотканых тяжей, а при синдроме Свайера - с элементами тестикул, которые могут приобретать злокачественный характер. Интерес представляют больные с чистой формой ДГ при кариотипе 46-XX. Причины возникновения этой формы до конца не известны. Описание семейных случаев заболевания свидетельствует о наследственной природе чистой формы ДГ.

Диагностика основывается на данных клинической картины, в которой основным выступает выраженный половой инфантилизм; эхо-скопических признаках дисгенетичных гонад; высоких уровнях гонадотропинов; определении кариотипа и отсутствии полового хроматина. Лапароскопия с биопсией гонад подтверждает диагноз.

Смешанная форма дисгенезии гонад Для этой формы характерен мозаичный кариотип с обязательным присутствием Y-хромосомы или ее участка. Наиболее часто встречается кариотип 45-X/46-XY. Клиническая картина характеризуется вариабельностью в зависимости от превалирования того или иного клона клеток. Морфотип, как правило, интерсексуальный, с умеренно выраженным гирсутизмом, могут быть соматические дисплазии и внешнее сходство с синдромом Шерешевского- Тернера. Для наружных половых признаков характерны элементы вирилизации: гипертрофия клитора, редко с персистенцией урогенитального синуса, что обусловлено наличием Y-хромосомы. Вторичные половые признаки не развиты, матка резко гипопластична. При лапароскопии с биопсией гонад всегда выявляются элементы тестикулярной ткани типа клеток Лейдига и Сертоли, а также недифференцированные половые клетки - гоноциты. В пубертатном возрасте часто развиваются опухоли гонад комбинированного строения с элементами стромы полового тяжа и половых клеток типа гонадобласто-мы, эмбриональной карциномы. Опухоли такого строения выявляются у 75% больных в возрасте до 25 лет. При этом в клинической картине прогрессируют признаки вирилизации, что обусловлено гормонально-активной андрогенсекретирующей опухолью.

Диагностика основывается на особенностях клинической картины, характеризующейся элементами вирилизации на фоне генитального инфантилизма, УЗИ признаков дисгенетичных яичников, лапароскопии с биопсией гонад. Обязательным является определение кариотипа, при котором выявляется наличие Y-хромосомы.

Таким образом, различные формы ДГ обусловлены мозаичным кариотипом и отличаются особенностями клинической картины. Но для всех форм данной патологии имеются общие диагностические критерии:

- первичная аменорея;
- отсутствие или резкое недоразвитие вторичных половых признаков, генитальный инфантилизм;
- при УЗИ признаки дисгенетичных гонад;
- высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, соответствующий постменопаузальному возрасту;
- кариотип с аномальным набором половых хромосом, отсутствие или значительное снижение полового хроматина;
- отрицательная проба с гестагенами, но положительная с эстрогенами и гестагенами;
- гонады представляют собой соединительнотканые тяжи, иногда с элементами яичников (примордиальные фолликулы) или тестикул.

Лечение дисгенезии гонад

Терапия ДГ зависит от наличия в кариотипе Y-хромосомы. В связи с высоким риском малигнизации гонад при наличии Y-хромосомы необходимо их оперативное удаление. В настоящее время это производится с минимальным инвазивным вмешательством при лапароскопии. При отсутствии в кариотипе Y-хромосомы или после оперативного удаления гонад при ее наличии проводится заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которая направлена:

- на феминизацию фигуры, развитие полового оволосения, МЖ, матки;
- подавление уровня гонадотропинов;
- циклические изменения в эндометрии с менструальноподобной реакцией;
- профилактику эстрогендефицитных состояний (ОП, метаболических нарушений, ССЗ);
- социальную адаптацию.

ЗГТ проводится препаратами, в состав которых входят аналоги натуральных эстрогенов и гестагенов - дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2/10*).

ГТ проводится длительное время, практически пожизненно, поэтому каждые полгода желательно назначение гепатопротекторов, например адеметионина (Гептрала*, Гептора*), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней два раза в год.

Прогноз для жизни и здоровья при проведении ЗГТ благоприятный. Восстановление генеративной функции весьма сложно, но возможно с использованием методов вспомогательной репродукции путем ЭКО с донацией яйцеклеток.

Синдром тестикулярной феминизации

СТФ относится к редким формам ложного мужского гермафродитизма с неполноценными (нет сперматогенеза) тестикулами, отсутствием матки и верхней трети влагалища при мужском наборе хромосом 46-XY.

Частота этого нарушения развития составляет 1 на 15 тыс. новорожденных.

Клиническая картина характеризуется описанными выше нарушениями развития наружных и внутренних половых органов, а также отсутствием полового и подмышечного оволосения. МЖ развиты правильно или гипопластичны.

Диагностика

Трудности в диагностике возникают только в том случае, если врач не знает о существовании такого заболевания.

Для подтверждения диагноза определяют кариотип (46-XY), половой хроматин, который отсутствует или резко снижен (менее 6%).

Определяется локализация гонад (паховые каналы, большие половые губы или полость таза).

Гормональные исследования не информативны: ЛГ, ФСГ, Э2 и тестостерон в пределах нормы.

Лечение

Обязательным этапом лечения является удаление неполноценных тестикул, поскольку более чем в 30% случаев в них развиваются злокачественные опухоли. Гонадэктомия рекомендуется в возрасте после 16 лет, после пубертатного скачка роста и развития МЖ. Как правило, необходимо формирование искусственного влагалища (кольпопоз) из тазовой брюшины.

Пациентки с СТФ имеют чисто женскую психосоциальную ориентацию. После удаления гонад обязательно проводится длительная ЗГТ для профилактики эстрогендефицитных изменений в урогенитальной, костной, сердечно-сосудистой системах, ЦНС. Можно использовать препараты натуральных эстрогенов [например, дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1/5 конти*)].

Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы

Эти заболевания с ЗПР включают нарушения ГГС функционального и/или органического характера. Все эти формы аменореи характеризуются низким содержанием гонадотропинов (менее 5 мМЕ/л) для ЛГ и ФСГ и отсутствием циклической их секреции.

При снижении массы тела следствием уменьшения доли жировой ткани является не только истощение энергетических запасов, но и нарушение регуляторных механизмов, связанных с гормональной активностью адипоцитов (лептин и др). Концентрация лептина коррелирует с массой тела, ИМТ и процентным содержанием жировой ткани. Снижение уровня лептина сопровождается снижением импульсной секреции ЛГ. Кроме того, гиполептинемию приводит к активизации адренергической системы и повышению секреции кори-кортропин-рилизинг гормона и НPY, что стимулирует секрецию АКТГ и коризола и является дополнительным фактором подавления секреции ГнРГ и ЛГ. Показано, что прием пищи и энергетический баланс у женщин с аменореей влияют на соотношения «масса тела/лептин» и «ИМТ/лептин». Увеличение массы тела на 1 кг приводит к быстрому повышению концентрации лептина. Независимо от массы тела у женщин с аменореей более низкие концентрации лептина, чем у женщин с нормальным менструальным циклом. Есть сообщения об успешном лечении гипоталамической аменореи рекомбинантным лептином.

У пациенток с аменореей на фоне снижения массы тела отмечается снижение базальной концентрации НPY.

Кроме того, в патогенезе аменореи при потере массы тела участвует грелин, который также подавляет активность оси ГГЯ. Высокие концентрации грелина были отмечены после потери массы тела. Концентрации грелина достоверно выше при неврогенной анорексии, чем у здоровых худеньких женщин. У спортсменок (гимнастки, балерины, ныряльщицы, легкоатлетки, бегуньи) отмечается активация кори-кортропин-рилизинг гормона, β -эндорфинов и грелина и очень низкие концентрации лептина.

Врожденные нарушения секреции гонадотропинов генетически обусловлены:

- нарушением секреции ГнРГ (с аносмией - синдром Каллмана, без аноσμии - изолированный гипогонадотропный гипогона-дизм);

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

К органическим причинам относятся опухоли гипоталамо-гипофизарной области. Например, краниофарингиома - опухоль, развивающаяся из ткани ножки гипофиза. Опухоль доброкачественная, часто подвергается кальцинозу, что облегчает ее диагностику на рентгенограмме черепа. Опухоль располагается супраселлярно. Клиническая картина, помимо первичной аменореи и ЗПР, характеризуется неврологической симптоматикой, зависящей от локализации опухоли, которая приводит пациенток к неврологам, а не к гинекологам.

К редким формам органических заболеваний ГГС относится синдром Каллмана - первичная аменорея в сочетании с аносмией, т.е. неспособность воспринимать запахи. Это заболевание обусловлено врожденным дефектом строения гипофизотропной зоны гипоталамуса, в структурах которой секретируется ГнРГ. И следовательно, гона-дотропная недостаточность гипофиза имеет вторичный характер. На аутопсии при исследовании мозга обнаруживают полную или частичную агенезию обонятельной луковицы. Синдром аносмии-аменореи был описан Каллманом в 1944 г. и назван ольфакто-генитальной дисплазией. Исследования эмбриогенеза мозга показали, что нейроны гонадотропных релизингов развиваются в обонятельной доле и оттуда мигрируют в передние отделы гипоталамуса в ходе роста и развития подкорковых структур мозга. Поэтому становится понятным странное на первый взгляд сочетание аменореи и аносмии. Следует отметить, что аносмия встречается, как правило, у мужчин, а у женщин - чрезвычайно редко.

Заболевание генетически обусловлено. Дефектный ген локализуется в X-хромосоме и наследуется аутосомно рецессивно.

Клиническая картина характеризуется инфантилизмом наружных и внутренних половых органов, отсутствием вторичных половых признаков и, как было отмечено, аносмией. Последнее облегчает диагностику.

Лечение - ЗГТ. Хотя диагностика таких форм первичной аменореи и ЗПР не представляет трудности, выявление причин нарушения функции ГГС достаточно сложно. Все описанные формы клинически однотипны и характеризуются евнухоидным телосложением, резким недоразвитием наружных и внутренних половых органов, отсутствием или резким недоразвитием вторичных половых признаков. При гормональных исследованиях определяют низкие уровни гонадотропинов. Поэтому все эти формы первичной аменореи с ЗПР называют гипого-надотропными в отличие от описанных выше пороков развития гонад, для которых характерен гипергонадотропизм. Содержание эстрогенов в крови резко снижено. При УЗИ размеры яичников уменьшены за счет отсутствия растущих фолликулов, в яичниках содержатся в основном примордиальные и преантральные фолликулы.

В выяснении причин аменореи помогает наличие таких особых симптомов, как неврологические нарушения и аносмия.

Гормональные пробы позволяют уточнить степень «заинтересованности» гипофиза. Так, например, увеличение уровня гонадотропинов после введения аналогов ГнРГ свидетельствует о сохранных его резервных возможностях. Повышение уровня гонадотропинов не менее чем в 3 раза указывает на способность гипофиза секретировать гонадотропины и на гипоталамический уровень нарушения. Повышение уровня эстрадиола после введения гонадотропных препаратов - свидетельство потенциальной активности яичников.

Лечение функциональных нарушений ГГС - ЗГТ препаратами половых стероидов [например, дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2/10*)]. Восстановление репродуктивной функции возможно только с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) - ЭКО. ЗГТ необходима для развития вторичных половых признаков и менструальных выделений, которые положительно влияют на психику женщины, подтверждая ее полноценность. Кроме того, ЗГТ ликвидирует проявления системного дефицита эстрогенов.

ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ БЕЗ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНЫХ ПОЛОВЫХ ПРИЗНАКОВ

Пороки развития половых органов:

- гинатрезии;

- аплазия матки.

Атрезия гимена или части влагалища

Патогенез

Данный порок развития возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела урогенитального синуса в период внутриутробного развития. Причины изучены недостаточно.

Клиническая картина

При атрезии гимена или части влагалища пациентки жалуются на циклические боли внизу живота, что связано с нарушением оттока менструальной крови и формированием гематокольпоса, скоплением крови в матке и трубах. При несвоевременной коррекции данного порока имеется риск развития наружного эндометриоза в результате ретроградной менструации. Других жалоб пациентки не предъявляют.

Диагностика

УЗИ окончательно подтверждает диагноз, при этом определяются нормальных размеров яичники и отсутствие матки.

Гормональные исследования дают мало информации, уровни гона-дотропинов и половых стероидов в пределах возрастных нормативов и циклически изменяются.

Лапароскопия проводится не только с целью подтверждения диагноза, но и на этапах проведения хирургического лечения - кольпо-поза из тазовой брюшины. После пластической операции возможна половая жизнь. Генеративная функция может быть выполнена с помощью ВРТ с использованием суррогатной матки.

Практическим врачам необходимо помнить, что отсутствие матки при первичной аменорее бывает только в двух случаях: при синдроме Майера-Рокитанского-Кюстнера (кариотип женский 46-XX) и СТФ (кариотип мужской 46-XY). Основным дифференциально-диагностическим критерием является определение кариотипа, который в последнем случае носит мужской характер (46-XY).

Заканчивая раздел, посвященный первичной аменорее без ЗПР, еще раз подчеркнем, что она является результатом пороков развития, формирующихся на ранних этапах эмбриогенеза. Диагностика причин аменореи основана на знании основ эмбриогенеза. Терапия имеет паллиативный характер: не устраняя причины аменореи, пациентку адаптируют к условиям жизни в соответствии с ее женским фенотипом.

ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ

Внутриматочная патология

- Травматические повреждения.
- Синехии - синдром Ашермана. Функциональные нарушения ГГС
- Аменорея на фоне потери массы тела.
- Психогенная аменорея (стресс-аменорея).
- Синдром гиперторможения яичников. Органические нарушения ГГС
- Послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шихана).
- Синдром «пустого» турецкого седла. Яичниковые формы
- СРЯ.
- Синдром истощения яичников (СИЯ).

При вторичной аменорее нарушения развития вторичных половых признаков не наблюдается, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих возрастных пределах (12-16 лет).

В отличие от первичной вторичная аменорея встречается часто, составляет до 70-80% в структуре аменореи и является едва ли не постоянным симптомом гормональных нарушений функции яичников, надпочечников, щитовидной железы, гиперпролактинемии. На долю вторичной аменореи при заболеваниях названных эндокринных желез приходится более 50%. Эти формы будут описаны в соответствующих разделах.

Ниже разбирается вторичная аменорея, являющаяся симптомом травматических заболеваний матки, нарушений ГГС.

ВНУТРИМАТОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Травматические повреждения шейки и тела матки. Атрезия цервикального канала

Отсутствие менструаций является следствием травматичных внутриматочных манипуляций, выскабливания, при которых повреждается базальный слой эндоцервикса.

Клиническая картина

Клиническим признаком этой патологии является прекращение менструаций после аборта, диагностического выскабливания, удаления полипов цервикального канала и других манипуляций.

Важным клиническим симптомом являются циклические боли вследствие нарушения оттока менструальной крови.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании анамнеза, клинической картины и данных УЗИ, произведенного при болях: расширенная полость матки и скопление в ней жидкости.

Лечение

Восстановление проходимости цервикального канала при зондировании, которое можно проводить амбулаторно.

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана)

Внутриматочные синехии - следствие частых грубых выскабливаний или эндометритов. Заподозрить эту патологию можно при изучении анамнеза.

Клиническая картина

В отличие от атрезии цервикального канала циклических болей при внутриматочных синехиях пациентки не отмечают. Частой ошибкой практикующих врачей является поиск эндокринных нарушений при аменорее после аборта.

Диагностика

Уровень половых и гонадотропных гормонов в пределах нормы, поэтому эту форму аменореи называют нормогонадотропной.

Патогенез

Патогенетические механизмы развития вторичной аменореи на фоне потери массы тела связаны с нарушением нейромедиаторного

обмена ЦНС с уменьшением выделения ГнРГ. Определенную роль играет уменьшение количества жировой ткани. Установлено, что первая менструация приходит при определенном количестве жировой ткани - 17% от массы тела, а для нормального становления менструальной функции этот процент еще выше - 22%. Быстрая потеря 10-15% жировой ткани не только в период пубертата, но и в постпубертатном периоде приводит к резкому прекращению менструации.

В патогенезе этой формы аменореи определенную роль играет лептин - белковый гормон, образующийся в адипоцитах. В регуляции его секреции важную роль играет инсулин, уровень которого повышается после насыщения. Уровень лептина четко коррелирует с количеством жировой ткани. Лептин синергично с ИФР-1 подавляет секрецию эстрадиола в гранулезных клетках фолликулов.

Вторичная аменорея - один из самых заметных признаков начала заболевания при соблюдении косметической диеты, что заставляет девушек обращаться именно к гинекологу, хотя это только признак общего заболевания, связанного с голоданием. Пациентки тщательно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодание. Поэтому часто назначается неправильное лечение, в основном направленное на нормализацию менструального цикла назначением КОК, усугубляющих торможение гонадотропной секреции.

Для этих пациенток характерны отличная учеба в школе, сильный волевой характер, лидерство в любом коллективе. Толчком к соблюдению косметической диеты часто служат стресс, нейроинфекции, нетактичное замечание окружающих относительно дефекта фигуры или незначительной полноты. При потере массы тела на 5-18% резко прекращаются менструации без периода олигоменореи. На фоне продолжающейся потери массы тела нарастают симптомы голодания - брадикардия, гипотония, гипогликемия, гипотермия, гастрит, запоры.

Конфликты в семье у молодых девушек, которых родители заставляют нормально питаться, вызывают раздражительность, плаксивость, бессонницу, агрессивные или депрессивные состояния. В дальнейшем развивается кахексия с полной потерей аппетита и отвращением к еде. Эта симптоматика очень сходна с психическим заболеванием - нервной анорексией. Некоторые психиатры полагают, что аменорея на фоне потери массы тела является начальной стадией шизофрении, требующей лечения под наблюдением психоневролога.

При осмотре обращают на себя внимание резкое уменьшение подкожно-жировой ткани, снижение массы тела. Телосложение женского типа. Вторичные половые признаки развиты нормально. При гинекологическом исследовании выявляются гипоплазия матки, сухость слизистых вульвы и влагалища.

Диагностика

Диагноз аменореи на фоне потери массы тела может быть поставлен в поликлинических условиях на основании следующих критериев:

- соблюдение косметической диеты (выясняется при активном опросе);
- хронологическое совпадение потери массы тела и наступления аменореи.

Гормональные исследования характеризуются снижением ЛГ, ФСГ, эстрадиола. При последовательном проведении гормональных проб выявляются резервные возможности различных уровней РС. Гестагеновая проба может быть положительной или отрицательной, что связано с длительностью аменореи и состоянием эндометрия. Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная. Кломифеновая проба также может быть положительной или при длительном голодании отрицательной. Проба с ГнРГ свидетельствует о сохраненной функции гипофиза, а проба с гонадотропинами способствует нормальному росту и созреванию фолликулов, т.е. адекватной реакции яичников на стимуляцию.

Лечение

Лечение во многом определяется психоэмоциональным состоянием пациентки. Следует убедить девушку в том, что основная причина заболевания - потеря массы тела. Следует помнить, что упорный отказ от пищи может быть первым симптомом юношеской шизофрении. При этом показана консультация психиатра. Из психотропных средств можно рекомендовать настой валерианы, пустырника и др. При необходимости можно госпитализировать пациентку в стационар, что избавляет ее от конфликтной ситуации в семье, школе. Диета должна быть высококалорийной, с 5-6-разовым питанием, легкоусвояемой, с добавлением соленых и острых продуктов, повышающих

аппетит. Обязательно назначение витаминов группы В или поливитаминов, циклической витаминотерапии.

Восстановление менструального цикла возможно только после нормализации массы тела и прекращения приема психотропных препаратов. Следует помнить, что эти препараты подавляют гонадотропную функцию гипофиза.

В результате лечения через 6-8 мес нормализуется масса тела, улучшаются общее состояние и показатели гормонов крови, у 80% больных восстанавливается менструальный цикл. При отсутствии эффекта требуется дообследование в специализированном стационаре; можно рекомендовать микродозы циклической терапии натуральными эстрогенами и гестагенами [дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2/10*)] в течение 3-6 мес, что оказывает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры. После нормализации массы тела можно проводить стимуляцию овуляции кломифеном по общепринятой методике.

Прогноз благоприятный для восстановления менструальной и генеративной функции при своевременной диагностике и лечении.

Профилактика - нормализация режима труда и отдыха, полноценное питание, особенно в период полового развития. Родители и учителя должны быть информированы об основах физиологического развития подростков.

Психогенная аменорея (стресс-аменорея)

Вторичная аменорея в репродуктивном возрасте может быть следствием психоэмоциональных нарушений. В качестве примера всегда приводят аменорею военного времени.

Клиника характеризуется внезапным прекращением менструации без предварительного периода олигоменореи. Отсутствуют также вегетативно-сосудистые симптомы, характерные для климакса.

Патогенез

Существует две гипотезы возможных механизмов развития психогенной аменореи:

- Повышенная активность опиоидэргической системы и увеличение синтеза эндорфинов.
- Повышение синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона и активизация коры надпочечников. Вследствие этих процессов тормозится синтез ГнРГ, опосредованно синтез гонадотропинов и половых стероидов яичников (рис. 4.1).

Диагноз устанавливают на основании анамнеза и клинической картины. При гормональных исследованиях отмечается снижение уровня гонадотропинов и половых стероидов до базальных значений.

Следует отметить, что при длительном течении такой аменореи в возрасте старше 40 лет она может перейти в раннюю менопаузу.

Лечение

ГТ не требуется. При нормализации ситуации - ликвидации стресса - восстанавливается нормальная функция гипоталамо-гипофизарной системы.

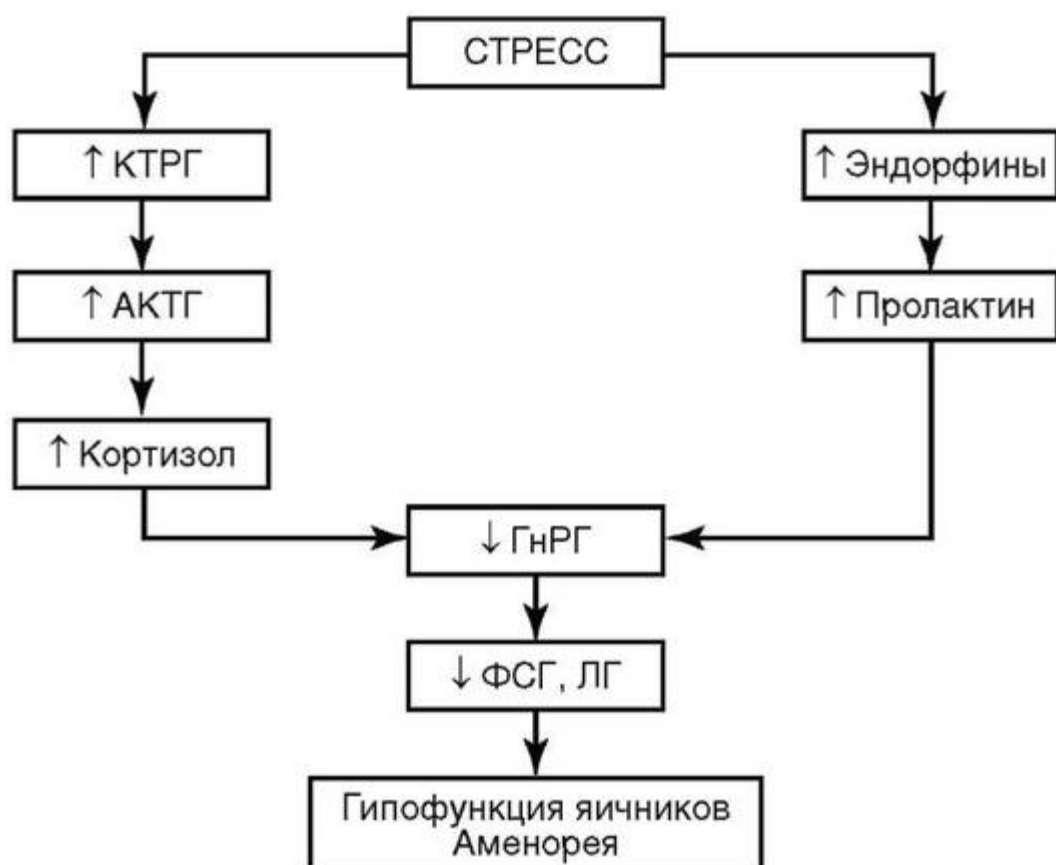


Рис. 4.1. Влияние стресса на синтез гонадотропных рилизинг-гормонов

Синдром гиперторможения яичников

Эта форма аменореи имеет ятрогенное происхождение. Она вызвана приемом лекарственных препаратов, а именно длительным приемом КОК, агонистов гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ), пролонгированных гестагенов, т.е. препаратов, механизм действия которых состоит в торможении секреции гонадотропинов. Этот синдром чаще наблюдается у астеничных женщин, у которых в анамнезе позднее менархе, периодические задержки менструаций, скудные менструации, длительное ановуляторное бесплодие, т.е. признаки гипофункции яичников.

Клиническая картина

Характеризуется вторичной аменореей, четко наступившей после отмены названных выше препаратов. При этом клинических проявлений гипоестрогении - вегетативно-сосудистых симптомов, гипоплазии МЖ, наружных и внутренних половых органов не отмечают. Правда, нельзя забывать, что пациентки - это женщины в возрасте до 35 лет (как правило), и обращаются они к врачу не позднее чем через 2-3 мес после отсутствия очередных менструаций.

Диагноз «синдром гиперторможения яичников» устанавливают на основании анамнеза. При определении гонадотропинов - содержание ФСГ и ЛГ в пределах базального уровня. Нередко отмечается повышение уровня ПРЛ, как правило, не выше 1000 мМЕ. При УЗИ размеры матки не изменены, толщина эндометрия не более 6 мм, размеры яичников соответствуют нормативам. Фолликулярный аппарат визуализируется в виде антральных фолликулов до 8-10 мм в диаметре. Лечение

Как правило, в течение 3 мес менструальный цикл восстанавливается без лечения (в тех случаях, когда уровень ПРЛ в норме). При отсутствии месячных в течение указанного срока рекомендуется стимуляция кломифеном в обычной дозе, используемой для стимуляции овуляции, т.е. по 50-100 мг с 3-го по 7-й или с 5-го по 9-й день формируемого цикла. Контроль за действием препарата с помощью УЗИ - определение динамики роста фолликула и толщины эндометрия начиная с 7-10-го дня после приема кломифена. Как правило, достаточно 3-4 циклов стимуляции. При повышении

уровня ПРЛ назначают бромокриптин (Парлодел*) или его аналоги в дозе не более 2,5 мг/сут. Нормализация функции яичников (менструация) наступает через 3-4 нед лечения. Если аменорея наступила после приема КОК, после восстановления цикла в течение 1 года следует применять негормональные методы контрацепции.

ОРГАНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы как причина вторичной аменореи встречаются достаточно редко. Как правило, речь идет об опухолевых процессах, и неврологические симптомы, которые им сопутствуют, заставляют пациентов обращаться к невропатологам. J. Schillings и H. McClamrock перечисляют как причину органических нарушений гипоталамуса следующие образования: краниофарингиома, герминома, туберкулезная и саркоидная гранулема и дермоидная киста. Опухоли гипофиза также достаточно редкая причина вторичной аменореи. Исключения составляют пролактиномы, секретирующие ПРЛ; опухоли, секретирующие соматотропный гормон и вызывающие акромегалию; опухоли, секретирующие АКТГ, - вызывающие болезнь Иценко-Кушинга; опухоли, вызывающие гипертиреоз-оидизм. Пациенты гинеколога-эндокринолога - это женщины, у которых нарушена гонадотропная функция гипофиза, что изолированно встречается крайне редко. В то же время встречаются так называемые нефункционирующие, «молчащие» опухоли гипофиза, при которых нарушений секреции тропных гормонов не находят, клинических проявлений их дефицита не обнаруживают.

Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)

Синдром Шихана развивается вследствие некротических изменений в гипофизе на фоне спазма или кровоизлияния в передней доле гипофиза после массивного послеродового кровотечения и, самое главное, несвоевременно и неадекватно проведенных лечебных мероприятий. Этому может способствовать особенность кровоснабжения гипофиза, масса которого во время беременности увеличивается в 2 раза в жестком ложе турецкого седла. Предрасполагают к внутрисосудистому свертыванию крови гестозы в тяжелой форме. Синдром Шихана - патология достаточно редкая, составляет 0,1% среди вторичных аменорей, тем более что совершенствование акушерской помощи значительно сократило частоту массивных кровотечений в родах.

Клиническая картина

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (гестоз, кровотечение в родах, агалактия), а также на основании снижения уровня гонадотропинов, ПРЛ, АКТГ и ТТГ в крови. Как правило, имеет место аменорея, снижение уровня периферических гормонов эстрадиола, кортизола, тироксина, трийодтиронина.

Лечение

В зависимости от тяжести симптомов и уровня периферических гормонов назначают глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, при аменорее - ЗГТ половыми гормонами [дидрогестерон + эстрадиол

(Фемостон 2/10*)]. Следует отметить, что тяжесть симптоматики не всегда соответствует степени поражения передней доли гипофиза.

Синдром «пустого» турецкого седла

Частота этой патологии, по данным аутопсии, составляет до 5%; в основном у женщин (85%).

«Пустое» турецкое седло образуется как следствие недостаточности диафрагмы седла, образующейся из твердой мозговой оболочки. В диафрагме имеется отверстие, в которое проходит ножка гипофиза, и в норме спинномозговая жидкость в полость седла не попадает. При недостаточности диафрагмы жидкость, окруженная паутинной оболочкой, через дефект в диафрагме попадает в ложе гипофиза и сдавливает его (см. рис. 7.1).

Причинами образования «пустого» седла являются частые беременности, патологические роды, арахноидиты и арахноидальные кисты, некроз гранулем гипофиза, некроз и кровоизлияния в аденомы гипофиза.

Клиническая картина

Зависит от поражения тех или иных тропных функций передней доли гипофиза. Чаще всего наблюдают гипогонадотропные нарушения, а именно аменорею - до 70%. Нарушения адrenокортикотропной и тиреотропной функций отмечают значительно реже - до 6%; несahарный диабет - до 11%.

Описаны случаи, когда «пустое» седло было обнаружено на аутопсии; в жизни никаких клинических проявлений эта патология может не вызывать.

Лечение

Зависит от клинических проявлений. При аменорее ЗГТ до возраста естественной менопаузы.

Существуют формы аменореи у женщин репродуктивного возраста, причины которых еще недостаточно изучены. Предложенные объяснения патогенеза имеют характер гипотез.

ЯИЧНИКОВЫЕ ФОРМЫ ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕИ

В литературе существует термин «преждевременная яичниковая недостаточность», который употребляется для обозначения вторичной аменореи у женщин до 36 лет с повышенным уровнем гонадотропинов и гипозестрогенией. В 1990 г. В.П. Сметник предложила выделить из этой группы две клинические формы преждевременной яичниковой недостаточности: СРЯ и СИЯ. Как показали дальнейшие исследова-

ния, эти формы имеют существенное клиническое, морфологическое и отчасти гормональное различие.

Синдром резистентных яичников

СРЯ возникает у женщин в возрасте до 36 лет, характеризуется вторичной аменореей, макро- и микроскопически неизменными яичниками и повышенным уровнем гонадотропинов. Частота СРЯ составляет примерно 5% среди всех форм аменореи.

Патогенез

Причины возникновения СРЯ недостаточно изучены. Возможно, что развитие СРЯ связано с дефектами рецепторного аппарата фолли-кулов. Возможно, резистентность к гонадотропинам объясняется нарушенной структурой ФСГ или патологией рецепторов гонадотропинов в яичниках. Однако большинство исследователей считают причиной аутоиммунные процессы. Так, обнаружены антиовариальные антитела в крови этих женщин, а также частое сочетание с аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, возможное спонтанное восстановление менструаций и овуляции, даже наступление беременностей позволяют рассматривать эту патологию как аутоиммунную преходящую атаку.

Клиническая картина

Характерно развитие аменореи в возрасте до 36 лет. В анамнезе больных со СРЯ отмечается наследственная отягощенность по нарушениям менструальной и генеративной функций, большая частота инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Начало заболевания пациентки связывают с тяжелыми вирусными инфекциями, стрессовыми ситуациями. Помимо отсутствия менструации, других жалоб у больных нет. Важным информативным признаком является отсутствие приливов и других вегетативно-сосудистых нарушений, характерных для физиологической постменопаузы. Возраст менархе своевременный, менструации постепенно приобретают характер олигоменореи, до 36 лет развивается аменорея, беременности бывают редко.

Телосложение женского типа, ИМТ 20-25, вторичные половые признаки развиты правильно. При гинекологическом исследовании обращает на себя внимание то, что выраженных признаков гипоплазии - истончения слизистых вульвы и влагалища - не наблюдается.

Диагностика

Решающую роль в диагностике играют гормональные исследования, при которых определяются высокие уровни ЛГ и ФСГ и низкие

уровни эстрадиола, уровень ПРЛ в пределах нормы. При УЗИ определяются нормальных размеров яичники со множеством фолликулов диаметром до 5-6 мм, матка нормальных размеров, эндометрий тонкий. Гестагеновая проба чаще отрицательная, проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная. При гипергонадотропных формах аменореи проведение кломифеновой пробы нецелесообразно, поскольку она направлена на повышение синтеза и выделения гонадотропинов, которые и так повышены. Реакция гонадотропной функции гипофиза на введение ГнРГ и эстрогенов имеет адекватный характер: снижение уровня ФСГ на введение эстрогенов и повышение уровня ФСГ и ЛГ на введение ГнРГ. Эта проба указывает на сохранность механизмов обратных связей и исключает наличие гонадотропинсекретирующей аденомы гипофиза. Тем не менее МРТ или КТ необходимы. Лапароскопия с биопсией гонад и гистологическим исследованием подтверждает диагноз СРЯ. Критерии диагностики СРЯ следующие:

- аменорея вторичная;
- при УЗИ - яичники нормальных размеров с фолликулярным аппаратом;
- высокие уровни ЛГ и ФСГ;
- положительная проба с эстрогенами и гестагенами.

Лечение

Терапия СРЯ представляет большие трудности в плане восстановления генеративной функции. Попытки лечения гонадотропинами и ГнРГ не увенчались успехом. Рекомендуется ЗГТ - дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2/10*). Терапия направлена на профилактику эстрогендефицитных состояний и нормализацию менструального цикла, а также на подавление уровня гонадотропинов. Восстановление генеративной функции возможно с помощью ВРТ путем донации яйцеклетки.

Синдром истощения яичников

СИЯ характеризуется вторичной аменореей с вегетативно-сосудистыми нарушениями у женщин в возрасте в среднем до 38 лет, имевших в прошлом нормальную менструальную и генеративную функцию. Частота СИЯ в популяции составляет до 2%, а в структуре вторичной аменореи - до 5-6%. Нельзя отождествлять СИЯ с ранним климаксом, который является возрастным физиологическим процессом. Климакс, как известно, проходит с постепенным угасанием функции РС. Прекращение менструаций не свидетельствует о прекращении гормональной функции яичников, которая продолжается в постменопаузе достаточно длительное время. Поэтому для обозначения этой патологии В.П. Сметник был предложен термин «истощение яичников».

Патогенез

Имеется множество теорий, объясняющих преждевременное истощение фолликулярного аппарата яичников. Одной из причин являются хромосомные аномалии, в частности наличие трех X-хромосом. Показана семейная концентрация генов, ответственных за проявление данной патологии. Установлено, что различные неблагоприятные факторы как в антенатальном, так и в постнатальном периоде (радиация, химические вещества, тератогенные лекарственные препараты, вирус гриппа, краснухи, паротита) могут привести к повреждению гонад и замещению их соединительной тканью. Возможно, имеет место ускоренный по сравнению с физиологическим процесс апоптоза ооцитов в яичниках. Вероятно, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекционные заболевания, интоксикации, стрессы) могут способствовать развитию СИЯ.

Клиническая картина

В отличие от СРЯ при СИЯ отмечаются типичные для постменопаузы вегетативно-сосудистые проявления - приливы, потливость, слабость, головные боли с нарушением трудоспособности. Возраст менархе своевременный, менструальная и генеративная функции не нарушены длительное время. Заболевание начинается с аменореи, редко ей предшествует период олигоменореи. Для таких женщин ожирение не характерно. На фоне аменореи развиваются прогрессирующие атрофические процессы в МЖ и половых органах.

Диагностика

Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картины. Решающая роль принадлежит гормональным исследованиям, при которых определяются значительно повышенные уровни гонадотропинов, особенно ФСГ, и резкое снижение уровня эстрадиола.

При трансвагинальной эхографии яичники уменьшены в размерах, фолликулы отсутствуют, матка меньше нормы, эндометрий линейный.

- значительное повышение уровня ФСГ и снижение эстрадиола;
- уменьшение размеров яичников и матки с отсутствием фолликулов по данным трансвагинальной эхографии.

Лечение

Лечение направлено на профилактику и терапию эстрогендефицит-ных состояний: вегетативно-сосудистых нарушений, урогенитальных расстройств, ОП и сердечно-сосудистых заболеваний. С этой целью проводится ЗГТ - дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2/10* или Фемостон 1/10*) до возраста естественной менопаузы и далее. На фоне лечения быстро проходят приливы, улучшаются общее самочувствие, работоспособность. Восстановление генеративной функции возможно путем ЭКО с донорской яйцеклеткой.

СИЯ может развиваться после субтотальной резекции яичников при различных хирургических вмешательствах, особенно по поводу апоплексии яичника. Иногда при операциях по поводу трубной беременности, консервативной миомэктомии и других проводится неоправданная резекция яичников в связи с их так называемой кистозной дегенерацией - термин, который должен быть забыт гинекологами! Снижается фолликулярный резерв яичников, быстро развиваются апоптоз и атрезия фолликулов и в последствии их истощение. Об этом следует помнить практикующим врачам и производить резекцию яичников строго по показаниям с максимальным сохранением здоровой ткани.

Клинические и гормональные характеристики СРЯ, СИЯ, синдрома гиперторможения яичников сведены в табл. 4.2.

Таблица 4.2. Дифференциально-диагностические критерии вторичной аменореи

Признак	СРЯ	СИЯ	Синдром гиперторможения яичников	Ранняя менопауза
Возраст	До 35 лет	До 38 лет	20-30 лет	До 40-45 лет
Вегетативно-сосудистые нарушения	Отсутствуют	Выражены	Отсутствуют	Выражены
ЛГ и ФСГ	Повышены	Повышены	Норма	Повышены
Проба с гестаге-нами	Отрицательная	Отрицательная	Положительная	Положительная
Проба с кломи-феном	Отрицательная	Отрицательная	Положительная	Положительная
УЗИ яичников	Мультифолли-кулярные яичники (МФЯ)	Уменьшены, фолликулы отсутствуют	Норма	Уменьшены, фолликулы есть

Лекция 5. АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ И ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Параметрами нормального менструального цикла являются:

- длительность кровотечения 3-7 дней;
- интервал между кровотечениями 22-37 дней;
- кровопотеря 30-80 мл.

Для нарушений цикла используется следующая терминология:

- олигоменорея - интервал более 37 дней;
- полименорея - интервал менее 22 дней;
- меноррагия - циклические кровотечения длительностью более 7 дней;
- метроррагия - ациклические кровотечения длительностью более 7 дней;
- гипоменорея - скудные менструации.

Частота маточных кровотечений возрастает с возрастом. Так, по данным J. Cameron, частота маточных кровотечений (МК) в 15-19 лет составляет 8%. К 40-49 годам она возрастает до 50%. Среди причин МК можно выделить следующие основные группы.

Органические - обусловленные заболеваниями внутренних половых органов (миомы матки, аденомиоз, полипы, аденокарцинома эндометрия, гормонально-активные опухоли яичников).

Дисфункциональные - следствие нарушения гормональной функции яичников; кровотечения, как правило, ановуляторные.

Следствие экстрагенитальных заболеваний - нарушения в системе гемостаза, заболевания печени (цирроз), щитовидной железы.

Ятрогенные - вызванные приемом (часто неправильным) гормональных препаратов.

У 18% женщин, страдающих АМК, органическую патологию выявить не удастся.

В компетенцию гинеколога-эндокринолога входят дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК). Знание остальных причин МК совершенно необходимо при дифференциальной диагностике, выборе метода обследования и лечения.

ДМК среди МК составляют до 50% и встречаются во все периоды жизни женщины: пубертатном, репродуктивном (реже), пре- и перименопаузальном.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Непосредственной причиной кровотечения являются изменения в эндометрии. Поэтому раздел о АМК следует начать с основных представлений о его структуре и функции.

секреторной трансформации обусловливается достаточным уровнем Э в пролиферативной фазе цикла и достаточной концентрацией прогестерона в секреторной фазе. Для нормального функционирования эндометрия во второй фазе цикла необходимо не только возрастание концентраций прогестерона, но и сохранение уровня эстрадиола не менее 100 пг/мл.

Пролиферация и секреторные изменения происходят под влиянием Э и прогестерона, которые являются только триггером (пусковым механизмом) для передатчиков биологического действия гормонов. Действие их реализуется через сложную систему медиаторов, к которым относятся ФР, цитокины, энзимы и производные лимфоцитов - натуральные киллеры и Т-лимфоциты. В паракринной и аутокринной регуляции процессов, происходящих в эндометрии, наиболее изучено влияние следующих ФР: ЭФР и ИФР-1, ТФР-α, стимулирующих клеточную пролиферацию,

экспрессию которых регулируют Э и прогестерон. При иммуногистохимическом исследовании ЭФР рецепторы выявляются как в железистом эпителии, так и в строме эндометрия. Число рецепторов к ЭФР выше в пролиферативной фазе, чем в лютеиновой. Эти факторы играют важную роль в стимуляции пролиферативных процессов эндометрия. ФР участвуют в пролиферации эндотелиальных клеток сосудов и подавлении их апоптоза, т.е. в процессе новообразования сосудов эндометрия (неоангиогенеза). В процессе неоангиогенеза определяющую роль играет СЭФР. Новообразование сосудов в здоровых тканях взрослого организма имеет место только в эндометрии и яичниках. СЭФР реализует действие Э и П, участвуя в новообразовании сосудов, без которых невозможен рост эндометрия, развитие гранулезных клеток фолликула и их лютеинизация после овуляции. В процессе эмбриогенеза СЭФР способствует росту и развитию тканей эмбриона, во взрослом организме он образуется в патологических тканях опухолей и их метастазов. Доказано его наличие в эндометриоидных гетеротопиях. Артериолы растут из базального слоя в функциональный, не анастомозируя между собой, что способствует ишемизации, некротическим изменениям в предменструальном периоде и кровотечению.

Роль цитокинов менее изучена. Установлена их активность как иммуномодуляторов. Образуются цитокины в строме и эпителии эндометрия. Структурно и функционально они близки к ФР, действуя паракринно на экспрессию рецепторов Э и прогестерона и эндотелий сосудов эндометрия.

В эндометрии образуются энзимы, ответственные за синтез ароматазы, способствующей превращению тестостерон в Э, конечный этап синтеза половых гормонов. 17-гидроксистероид дегидрогеназа способствует метаболизму Э в менее активный эстрон.

При менструальном кровотечении важную роль играют матрикс-металлпротеиназы (ММП) - специфические энзимы, вызывающие деградацию межклеточного матрикса и отторжение функционального слоя эндометрия. Образование ММП подавляет действие прогестерона, поэтому количество ММП возрастает в предменструальном периоде на фоне падения уровня прогестерона.

Кровотечению способствуют увеличение фибринолитической активности и повышение уровня активаторов пламиногена. Интенсивность кровотечения зависит от уровня тканевых гормонов - простагландинов (Пг), образующихся в эпителии и строме эндометрия. Простагландины имеют разнонаправленное действие: так, ПгE₂ - вазодилататор, ПгF_{2a} - вазоконстриктор и агрегат тромбоцитов; тромбоксан ТхA₂ обладает таким же, но менее выраженным действием. Образование Пг в течение цикла меняется. Количество вазоконстрикторов в предменструальном периоде увеличивается, вызывая ишемию и некротические изменения. Повышение уровня вазодилататоров способствует усилению кровотечения.

Описанные изменения, инициируемые Э и прогестерон, происходят в овуляторном цикле. При ановуляторной дисфункции яичников, отсутствии овуляции длительность влияния Э увеличивается, удлиняется время пролиферативных процессов, формируется ГЭ. Длительность влияния Э для развития гиперплазии имеет большее значение, чем количественный уровень гормона.

Увеличивается время действия ауто-и паракринных факторов, способствующих пролиферации, тормозится апоптоз. Все это приводит к ГЭ при отсутствии секреторной трансформации, т.е. созревания (дифференцировки) эндометрия. Нарушается синтез ММП, простагландинов, происходит дезинтеграция спазма и расширения сосудов, некротические изменения в эндометрии усугубляются повышением фибринолитической активности, уровня пламиногена и уменьшением агрегации тромбоцитов.

Таким образом, в патогенезе ДМК, помимо ГГС, регулирующей гормональную функцию яичников, в механизме МК участвуют местные эндометриальные факторы, нарушение образования которых может влиять на интенсивность кровотечения.

ДМК - следствие нарушения гормональной функции яичников, которая встречается во все периоды жизни женщины: ювенильный (пубертатный) - 12-18 лет, репродуктивный - 18-40 лет, пременопаузальный - 40-55 лет. Такие широкие возрастные границы позволяют считать ДМК наиболее частой патологией РС женщины.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенетического механизма ДМК лежит нарушение образования и выделения гонадотропных гормонов, регулирующих гормональную функцию яичников. В пубертатном периоде гонадотропная функция еще не сформировалась, выбросы ФСГ и ЛГ носят хаотический характер. В пременопаузальном возрасте в силу инволютивных процессов в яичниках и гипоталамических центрах гонадотропная функция нарушается - повышается секреция ФСГ, уровень ЛГ также увеличивается и приобретает монотонный характер. В репродуктивном возрасте причиной нарушения циклической гонадотропной функции могут быть стрессы, смена климата, инфекции, гормональные сдвиги после прерывания беременности, эндокринные заболевания: СПКЯ, МС, диабет, гипотиреоз, ожирение, прием некоторых лекарственных препаратов. Результатом нарушения гонадотропной функции гипофиза является гормональная дисфункция яичников, протекающая по типу ановуляции, с персистенцией или атрезией фолликулов. При этом имеет место абсолютная или относительная гиперэстрогения при нормальном уровне эстрадиола и низком уровне прогестерона. Гиперэстрогения является причиной развития гиперпластических процессов эндометрия, в том числе и атипической гиперплазии (АГ). Интенсивность кровотечения в значительной степени определяется местными эндометриальными факторами: усилением фибринолиза, нарушением соотношения вазоконстрикторов и вазодилаторов (простагландинов и тромбоксанов), а также экспрессией СЭФР и ФР фибробластов. ДМК через неопределенное, иногда длительное время самостоятельно прекращается за счет пролиферации эндометрия из клеток базального слоя эндометриальных желез. Как правило, ДМК рецидивируют особенно часто в пре- и перименопаузальном возрасте.

Поэтому основной терапевтической задачей является профилактика рецидивов кровотечения.

Как было отмечено, ДМК бывают во всех возрастных периодах жизни женщины, поэтому они называются в соответствии с этими периодами ювенильными, ДМК репродуктивного возраста, климактерическими или перименопаузальными.

ЮВЕНИЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЛИ АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПЕРИОДА ПУБЕРТАТА

Частота ювенильных кровотечений (ЮК) среди гинекологических заболеваний в подростковом возрасте достигает 30%, в структуре

ДМК - 10%. В пубертатном возрасте гиперэстрогения встречается реже, чем в другие возрастные периоды. В яичниках чаще имеет место процесс атрезии, а не персистенции фолликулов, достигших перiovуляторных размеров.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиника характерна для ДМК во всех возрастных периодах: задержка месячных на 1,5-3 мес с последующим обильным кровотечением в течение более чем 7 дней. Клиническая картина определяется тяжестью анемизации и характеризуется бледностью кожи, тахикардией, слабостью, головокружением, сонливостью при большой кровопотере. При необильных кровотечениях общее самочувствие страдает мало. Об интенсивности кровотечения можно судить по наличию или отсутствию сгустков. Реже могут быть менометроррагии.

Диагноз и дифференциальный диагноз сложности не представляют благодаря типичной клинической картине. Однако следует помнить, что за ЮК принимают редкие нерегулярные менструации в первые два года после менархе в период становления менструального цикла, когда менструальный цикл имеет ановуляторный характер. Воздержаться от гипердиагностики и необоснованной терапии позволяют следующие данные: необильные кровянистые выделения, не вызывающие анемии, отсутствие сгустков в выделяемой крови, время кровотечения не более 7 дней, нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов, свертывания крови и тромбоцитов. Дифференциальный диагноз следует проводить с нарушениями в системе гемостаза. Если при регулярном цикле на нарушения в системе свертывания крови могут указывать кровотечения типа меноррагий, то в пубертатном возрасте этот диагноз затруднен в связи с наличием нерегулярных, ациклических кровотечений. Поэтому определение фибриногена, тромбоцитов, антитромбина, времени свертывания и кровотечения необходимо при обследовании девочек-подростков с ЮК. Наиболее частой причиной нарушения гемостаза является тромбоз или тромбоцитопения

(болезнь Верльгофа). Это заболевание имеет характерный анамнез: кровоточивость с раннего детства, носовые кровотечения, кровоточивость десен, множественные подкожные геморрагии, быстрое образование кровоподтеков при малейшей травме. Диагноз устанавливается на основании снижения числа тромбоцитов ниже 145 тыс.

При нерезко выраженной анемизации и необильном кровотечении используют гормональный гемостаз. В современной практике чаще всего используют комбинированные ГК, эстрогенный компонент которых составляет 0,03 мг [дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон*, Регулон*)]; препараты с той же дозой эстрогена, но с прогестагенами последнего поколения менее эффективны. Дезогестрел, входящий в состав препаратов дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон* и Регулон*), усиливает антигонадотропный и гемостатический эффект. Препараты назначают от 3 до 5 таблеток в зависимости от интенсивности кровотечения на момент обращения в первый день, снижая дозу на 1-2 таблетки в день в течение 2-3 нед. Кровотечение останавливается к концу первого или на второй день приема препарата, далее продолжается прием КОК в течение минимум 21 дня, а при наличии анемии - до 30-40 дней с целью отсрочить менструальноподобное кровотечение отмены для восстановления гемодинамических показателей. После

отмены КОК через 2-4 дня наступает менструальноподобное кровотечение, иногда довольно обильное, требующее применения кровоостанавливающих или утеротонических препаратов. При анемизации необходимо назначать антианемическую терапию: препараты железа, витамины, при гиповолемии показана инфузионная терапия.

Дальнейшее назначение КОК в течение 6 мес дает ребаунд-эффект, реализующийся нормализацией гонадотропной функции гипофиза и становлением овуляторных циклов.

Использовать только гестагены для гемостаза мы полагаем нецелесообразным, поскольку время остановки кровотечения удлинится. Если при использовании эстрогенного гемостаза быстро начинается процесс пролиферации эндометрия, то при использовании только гестагенов начинается процесс секреторной трансформации эндометрия, более длительный по времени. Кроме того, гестагены снижают тонус миометрия, усиливают дилатацию сосудов эндо- и миометрия, что гемостазу не способствует.

ВТОРОЙ ЭТАП ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ - ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Оптимальным методом профилактики является прием комбинированных ГК в течение 3-6 мес. Рекомендуются в первые 3 мес препараты, содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола. Последующие 3 мес можно использовать микродозированные препараты, содержащие 0,02 мг [гестоден + этинилэстрадиол (Логест*), дезогестрел + этинилэстрадиол (Мерсилон*, Новинет*) этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес*)]. Если не происходит нормализации менструального цикла после отмены КОК, можно назначать с 16-го по 25-й день цикла гестагены в дозе 10-20 мг [дидрогестерон (Дюфастон*)]. Контролем эффективности терапии являются УЗИ растущего фолликула, наличие желтого тела на 20-24-й день цикла. В течение всего периода лечения рекомендуется наблюдение у подросткового гинеколога; по показаниям гемостимулирующая витаминотерапия, рациональное питание (избегать так называемой косметической диеты) и, самое главное, нормализация режима труда и отдыха. Все мы хотим, чтобы наши дети были всесторонне развиты, поэтому отдаем их в престижные спортклубы, нанимаем репетиторов по изучению иностранных языков, выбираем хорошие колледжи с гарантией последующего поступления в вуз.

При этом нельзя забывать, что пубертат - это критический возраст в жизни женщины, формирование функции РС. Поэтому любые нарушения овариальной функции, возникшие в этом возрасте в результате физических и психических перегрузок, могут проявиться ЮК, а в дальнейшем привести к различным эндокринным синдромам с нарушением менструальной и генеративной функций. Причем эти внешние факторы могут способствовать экспрессии генов, кодирующих различные гинекологические заболевания.

Терапия ЮК только утеротоническими, гемостатическими препаратами, витаминами, гомеопатическими средствами (если речь идет о кровотечении, а не о скудных сукровичных выделениях) не эффективна, приводит к анемизации и удлиняет время кровопотери. Описанная некоторыми авторами эффективность подобной терапии для остановки кровотечения указывает на то, что у пациенток не ЮК, а нерегулярные менструации, характерные для периода становления менструального цикла в пубертатном возрасте.

Профилактика ЮК и нормализация цикла является обязательной. У женщин, имевших в анамнезе ЮК, чаще, чем в популяции, отмечают ановуляторное бесплодие, СПКЯ, гиперпластические процессы эндометрия.

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Причинами МК в репродуктивном возрасте могут быть следующие:

- связанные с беременностью - самопроизвольные аборты, эктопическая беременность, плацентарный полип, трофобластическая болезнь;
- следствие инфекции - вагиниты, цервициты, эндометриты;
- предраковые и злокачественные заболевания - дисплазия/карцинома шейки матки;
- полип цервикального канала, ПЭ;
- миома (субмукозная);
- аденомиоз;
- гиперплазия/карцинома эндометрия, рак маточных труб;
- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- системные заболевания - тромбоцитопения, болезнь Виллебранда, анемия Фанкони, болезни щитовидной железы, болезни печени.

Все перечисленные причины являются органическими, т.е. имеют анатомический субстрат. Этот длинный перечень представлен как напоминание врачам при дифференциальной диагностике для выявления ДМК, являющихся следствием ановуляторной дисфункции яичников, которые входят в компетенцию гинекологов-эндокринологов.

Частота ДМК среди АМК репродуктивного периода, по данным разных авторов, колеблется в значительных пределах - от 10 до 50%. В анамнезе женщин, страдающих ДМК, нередко отмечались ЮК в пубертатном возрасте. Подобные ановуляторные кровотечения могут возникнуть после стрессов, абортов, неблагоприятных родов, некоторых соматических или эндокринных заболеваний, СПКЯ, при МС, диабете. Основным патогенетическим механизмом является ановуляторная дисфункция яичников с персистенцией фолликулов, гиперэстрогения (абсолютная или относительная) при неполноценном желтом теле и гиперпластическими процессами в эндометрии.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз облегчается типичной клинической картиной: обильные, ациклические кровотечения (метроррагии) после задержки месячных более 1,5-3 мес. Иногда кровотечения бывают по типу менометроррагий. В диагностике используют хорошо известные гинекологам инструментальные методы: УЗИ, кольпоскопию, гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием, гистологическое исследование удаленного при выскабливании эндометрия. При УЗИ необходимо обращать внимание не только на толщину эндометрия, его эхогенность, но и на наличие персистирующих больших фолликулов, что определяет тактику лечения. Определение половых и гипофизарных гормонов информативной ценности не имеет.

ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическая гемостатическая терапия: ингибиторы фибрино-лиза (трамексановая кислота), применение нестероидных противовоспалительных препаратов (Диклофенак, Напроксен); ангиопротективные и улучшающие микроциркуляцию препараты (Этамзилат) полноценного гемостаза не вызывают. Их применение только уменьшает кровопотерю, и они рассматриваются как дополнительные средства.

Для гормонального гемостаза применяются дезогестрелсодержащие КОК с 30 мкг этинилэстрадиола по схеме, описанной в разделе ЮОК.

Вторым этапом терапии является профилактика рецидива кровотечения, которая одновременно является профилактикой гиперпластических процессов эндометрия. Выбор терапии зависит от возраста женщины и заинтересованности в беременности. Оптимальной профилактикой ановуляторных кровотечений, особенно возникающих на фоне персистенции фолликулов, является применение КОК с режи-мом 24/4 [этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес*), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)], в дальнейшем можно рекомендовать влагалищное кольцо этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*), КОК последнего поколения [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)] в течение не менее 6 мес. При противопоказаниях к эстрогенам препаратом выбора является дезогестрел (Чарозетта*), на фоне применения которого подавление овуляции сравнимо с КОК. Напомним, что в репродуктивном возрасте ДМК чаще возникают на фоне функциональных кист или персистирующих фолликулов, поэтому гестагены на вторую фазу цикла нецелесообразны, так как по этому режиму они не обладают антигонадотропным эффектом.

Женщинам позднего репродуктивного возраста (после 35 лет) при рецидивирующих анемизирующих ДМК назначают антигонадотропные препараты: аГнРГ: бусерелин (Бусерелин-депо*) 3,75 мг 1 раз в 28 дней 6 инъекций. Препараты подавляют, даже выключают гормональную функцию яичников, вызывая атрофические процессы в эндометрии. Нежелательные побочные эстрогендефицитные эффекты купируются назначением терапии прикрытия - дидрогестерон + эстра-диол (Фемостон 1/5 конти*), дроспиренон + эстрадиол (Анжелик*), эстрадиол (Дивигель*) 0,5 после 2-й инъекции, поскольку после 1-й инъекции эффект стимуляции овуляции в течение 7-14 дней не сопровождается симптомами климактерического синдрома (КС). Низкая доза эстрогена в этих препаратах не связывается с рецепторами эндо- и миометрия и, таким образом, не снижает эффективность основного лечения. Длительность терапии прикрытия плюс 1 мес после последней инъекции аГнРГ. Очень важно грамотное консультирование пациенток, которые боятся наступления климакса. Наоборот, на фоне лечения низкий уровень ФСГ в крови не способствует росту фолликулов и не снижает овариальные резервы.

После первого этапа, направленного на супрессию гипофиза и аменорею (аГнРГ), можно рекомендовать применение внутриматочной спирали Мирена*, содержащей левоноргестрел, который не обладает антигонадотропным действием, а максимально концентрируется в эндометрии, вызывая в нем атрофические процессы. Контейнер этой внутриматочной спирали содержит левоноргестрел, который выделяется в количестве 20 мкг/сут и вызывает атрофические изменения в эндометрии в течение 5 лет. Женщин следует предупреждать, что при применении левоноргестрела (Мирены*) первые 3-6 мес возможны длительные скудные кровянистые выделения. Во избежание этих эффектов левоноргестрел (Мирену*) рекомендуется вводить сразу после окончания терапии аГнРГ до восстановления менструаций.

При рецидивирующих функциональных кистах лучше рекомендовать КОК с режимом 24/4. Резекцию и/или аблацию эндометрия проводить нецелесообразно, так как нет гарантии полного удаления функционально активного эндометрия из области трубных углов.

Удаление матки как метод лечения ДМК в репродуктивном возрасте используется редко, как правило, при сочетании ДМК с миомой, аденомиозом, при противопоказаниях для гормонотерапии.

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

В ПРЕ- И ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Частота ДМК в этом возрасте значительно возрастает, что связано с физиологическими изменениями в яичниках (резкое уменьшение числа примордиальных фолликулов, содержащих яйцеклетки, в гипоталамических структурах - нарушение цикличности образования и выделения ГнРГ, соответственно в гипофизе - гонадотропинов). Уже с 40 лет нарушаются принципы обратной связи в РС: повышающиеся уровни гонадотропинов стимулируют рост персистирующих фолликулов, синтезирующих высокие концентрации эстрадиола, которые не снижают секрецию гонадотропинов. Поэтому ДМК возникают чаще на фоне абсолютной гиперэстрогении. Цикличность менструаций постепенно нарушается, интервалы между менструациями увеличиваются, циклы (как правило, ановуляторные кровотечения) носят дисфункциональный характер, клинически проявляясь в виде менометроррагий. В то же время в этом возрасте увеличивается частота органических заболеваний - миомы, аденомиоза, полипов, аденокарциномы эндометрия, гормонально-активных опухолей яичников. Нами было проведено исследование причин АМК в пре- и перименопаузальном возрасте; было показано, что сочетание ГЭ с органическими причинами МК составляет 75%.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ДМК характеризуются обильными кровотечениями со сгустками, наступающими, как правило, после задержки месячных на 2-6 мес, но могут носить и характер менометроррагий.

Дифференциальная диагностика с другими причинами МК проводится с помощью УЗИ, гистероскопии, эхогистероскопии. Органические причины кровотечения (которые уже многократно перечислялись) определяют выбор метода лечения. Наиболее редкой причиной МК бывают гормонально-активные опухоли яичников - гра-нулезоклеточные или гранулезотеккаклеточные смешанные опухоли. Опухоли относят к пограничным злокачественным. Они не достигают больших размеров и выявляются при УЗИ или МРТ яичников.

ЛЕЧЕНИЕ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРЕ-И ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Первым этапом лечения в этом возрасте является лечебно-диагностическое выскабливание матки под контролем гистероскопии.

Если в других возрастных группах можно в качестве первого этапа назначать гормональный гемостаз, то в возрасте 45-55 лет гормональный гемостаз является врачебной ошибкой.

Руководить действиями врача должна онкологическая настороженность. Выскабливание эндометрия облегчает диагностические возможности гистероскопии, гистологическое исследование выявляет наличие гиперпластических процессов в эндометрии и определяет характер и целесообразность ГТ.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия зависит от гистологической структуры удаленного эндометрия, наличия или отсутствия сопутствующих органических заболеваний матки и придатков. Основным принципом лечения является подавление пролиферативных процессов, ЗГТ прогестагенами во 2-й фазе цикла или подавление гормональной функции яичников и развитие атрофических процессов в эндометрии, т.е. наступление менопаузы.

Применение КОК последнего поколения показано в пременопаузальном возрасте при отсутствии противопоказаний. Поскольку при ДМК в этом возрасте почти всегда имеет место ГЭ на фоне хронической ановуляции, то методом выбора являются прогестагены: дидро-гестерон (Дюфастон*), прогестерон (Утрожестан*), производные нор-стероидов [норэтистерон (Норколут*)]. При рецидивирующих ДМК или в сочетании с аденомиозом и миомой (до 10 нед беременности) можно использовать антигонадотропные препараты аГнРГ [бусере-лин (Бусерелин-депо*)] с последующим введением левоноргестрела (Мирены*) или ЗГТ прогестагенами на вторую фазу цикла. При отсутствии сопутствующей миомы и/или аденомиоза - дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг или прогестерон (Утрожестан*) 200 мг. При сопутствующих перечисленным гинекологических заболеваниях препаратом выбора является норэтистерон (Норколут*) с 16-го по 25-й день цикла по 5 мг. Даназол и гестринон на сегодняшний день применяются редко в связи с метаболическими и

андрогенными побочными эффектами. В возрасте старше 50 лет при рецидивирующих ДМК рекомендуется выключение гормональной функции яичников препаратами аГнРГ. При этом обязательным является назначение возвратной (add-back) терапии, терапии прикрытия, поскольку после 6-месячного курса лечения МПК снижается на 6-8% и не восстанавливается после отмены, в отличие от МПК женщин репродуктивного возраста. При этом можно назначать дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1/5 конти*), эстради-ол (Дивигель*) 0,5, тиболон (Ливиал*), которые не оказывают эстро-генных эффектов на эндо- и миометрий. Дозы и порядок введения препаратов будут представлены в разделе «Гиперплазия эндометрия».

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) - это чрезмерная пролиферация преимущественно железистого компонента эстрогензависимого нормального поликлонального эндометрия или фокусно измененного аномального моно-клонального эндометрия.

ПАТОГЕНЕЗ

ГЭ - своеобразная болезнь клеточного деления, при которой под влиянием Э в отсутствие действия прогестерона, вызывающего диф-ференцировку, т.е. созревание эндометрия, при участии некоторых ФР и торможения апоптоза происходит стимуляция клеточного деления и повышается возможность образования атипических (мутантных) клеток; повышается риск развития карциномы. Одним из важных факторов риска ГЭ является ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения. В стромальных и сосудистых клетках жировой ткани повышена экспрессия ароматазы, метаболизирующей андрогены в эстрон. Этот процесс автономный и не зависит от гонадотропной стимуляции. Висцеральное ожирение повышает риск развития рака эндометрия в 6 раз.

Висцеральное ожирение ассоциировано с ИР и соответственно ГИ. Инсулин и ИФР-I усиливают ЛГ-зависимый синтез андрогенов, которые, в свою очередь, способствуют атрезии фолликулов и ановуляции. Кроме того, инсулин снижает продукцию ГСПС и ИФР-СП в печени, повышая биодоступность эстрадиола и ИФР-I. Инсулин и ИФР являются мощными митогенами и стимулируют клеточную пролиферацию в эндометрии. Таким образом, висцеральное ожирение является независимым фактором риска развития атипической ГЭ и рака эндометрия.

Важная роль в патогенезе ГЭ отводится местным факторам и рецеп-тивности эндометрия. При простой ГЭ встречаются как нормальная, так и повышенная экспрессия рецепторов. В тканях сложной и АГ отмечается низкое число рецепторов, что отражает неблагоприятный прогноз заболевания.

Важная роль в патогенезе ГЭ отводится различным митогенным и онкогенным ФР. В гиперплазированном эндометрии в 2 раза повышена экспрессия рецепторов к ЭФР и ТФР и снижена экспрессия протеина ВАХ, участвующего в апоптозе при повышении содержания онкомаркера BCL 2.

Формирование ГЭ проходит через следующие этапы: пролиферация, гиперплазия железистая, железисто-кистозная, аденоматозная без атипии и АГ. Эта эволюция не обязательна, но возможна, особенно у женщин группы риска: при МС, диабете типа 2, СПКЯ. Известный онколог-гинеколог Я.В. Бохман рассматривал железисто-кистозную гиперплазию как фоновый процесс, АГ - как предраковый. Частота ГЭ колеблется в больших пределах от 6 до 40% и нарастает с возрастом. По классификации Международного общества гинекологов и патологов (ВОЗ, 1994), ГЭ делится на ГЭ без атипии и АГ. Риск развития адено-карциномы при ГЭ без атипии - 4%, при АГ - до 30%.

До настоящего времени среди гистологов принят термин «желе-зисто-кистозная гиперплазия» - простая гиперплазия без атипии. К предраку гинекологи относят АГ. Савельева Г.М. и Серов В.Н. (2005) полагают, что классификация предраковых процессов должна учитывать не только морфологические, но и клинические данные. Авторы считают, что клиницисты могут относить к предраку:

- АГ в любом возрасте;
- железисто-кистозную гиперплазию в сочетании с МС;

- рецидивирующую железисто-кистозную гиперплазию в перименопаузальном возрасте.

Патогенетическая концепция Я.В. Бохмана (1989)

Гормонально-зависимый вариант (60-70%) связан с длительной эстрогенной стимуляцией при отсутствии действия прогестерона. Часто развивается при ановуляторных синдромах и метаболических нарушениях.

Гормональнонезависимый вариант (30-40%) не связан с эндокринными нарушениями. Часто встречается в постменопаузе.

Классификация ГЭ, рекомендуемая морфологами ВОЗ (1994)

I. ГЭ без атипии (ядра эпителия не изменены):

- простая ГЭ (увеличение железистых и стромальных компонентов);
- сложная ГЭ (преобладание железистых структур).

II. АГ эндометрия (ядра эпителия изменены):

- простая ГЭ (кистозные изменения в железах);
- сложная ГЭ (полиповидные выросты в железах);
- «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» - EIN. Факторы риска ГЭ и рака эндометрия:
 - висцеральное ожирение;
 - нарушения менструального цикла более 12 лет;
 - отсутствие родов;
 - неиспользование ОК;
 - сахарный диабет (СД) второго типа.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характеризуется ациклическими кровотечениями, как правило, ановуляторными по типу метроррагий, с интервалом 2-3 мес. Простая гиперплазия всегда проявляется АМК. Пациентки с олигоменореей часто долгое время не обращаются к врачу, при этом длительность ановуляции увеличивается и возрастает риск развития ГЭ. У женщин обычно имеются клинические и биохимические симптомы МС: висцеральное ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, ИР, гипертензия. В анамнезе у этих женщин нередко отмечают ЮК, ановуляторное бесплодие, невынашивание беременности ранних сроков. Как сочетанную патологию часто отмечают миомы матки и/или аденомиоз.

Диагностика основана на данных гистологического исследования эндометрия, полученного при лечебно-диагностическом выскабливании. Во многих руководствах указывается на возможность диагностики при биопсии эндометрия без выскабливания, например, с помощью специального инструмента - пайпеля-шприца, у которого вместо иглы пластиковый катетер, через который насаживают кусочки эндометрия. Однако гарантии, что в оставшемся эндометрии нет атипических участков, мы не получим. Гистероскопия также не очень информативна, так как складки секреторного эндометрия могут создать ложное впечатление гиперплазии. Гистероскопия необходима, так как визуализация полости матки позволяет провести полное удаление патологически измененных тканей.

УЗИ (вне кровотечения) имеет большую информативную ценность.

Эхоскопическая картина гиперплазированного эндометрия характеризуется:

- толщиной М-эха более 15 мм;
- неоднородностью его структуры;

- эхо-позитивными и эхо-негативными включениями;
- усиленным кровотоком при доплерометрии.

Эта эхоскопическая картина отмечается после 20-24-го дня цикла или при задержке месячных. Есть данные о том, что уже на 5-7-й день цикла при толщине эндометрия более 7 мм и наличии неоднородной структуры с эхогенными включениями можно предположить ГЭ. У женщин в постменопаузе толщина эндометрия не должна превышать 5 мм. Позитивные результаты УЗИ совпадают с морфологическими данными в 87% наблюдений, негативные данные УЗИ позволяют исключить патологию эндометрия в 94% наблюдений. Диагностической ценности определение гонадотропных и половых гормонов не имеет. Ановуляторный характер кровотечения подтверждает отсутствие желтого тела при УЗИ яичников.

Таким образом, показаниями к отдельному диагностическому выскабливанию являются АМК, подозрение на патологию эндометрия по данным УЗИ, нарушения менструального цикла у женщин из группы высокого риска по раку эндометрия.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия определяется результатами гистологического исследования эндометрия (наличием или отсутствием атипических изменений), возрастом женщины, сопутствующей патологией матки и придатков, наличием соматических заболеваний.

Критерии выбора ГТ:

- морфологическая характеристика гиперплазии;
- возраст больной;
- клинические проявления;
- метаболические нарушения;
- сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания;
- противопоказания и переносимость препарата. I. ГТ при простой ГЭ

1. Женщинам до 40 лет с целью профилактики рецидива рекомендуются препараты монофазных КОК, содержащих эстрогены в дозе 0,03 мг, и дезогестрел [дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон*, Регулон*)], в течение 6 мес и далее низкодозированные КОК или влагалищное кольцо (при отсутствии противопоказаний).

У курящих женщин и при наличии других противопоказаний к эстрогенсодержащим препаратам рекомендуются прогестагены: дезогестрел (Чарозетта*) по 1 таблетке в день ежедневно, норэтистерон (Норколут*) 5 мг/сут с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес. Эти прогестины не только способствуют выраженной секреторной трансформации, но и подавляют овуляцию. Далее для профилактики рецидива (табл. 5.1) ОК дезогестрел (Чарозетта*) или дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг либо прогестерон (Утрожестан*) 200 мг с 16-го по 25-й день цикла. Если женщина не планирует беременность, рекомендуется пролонгированный прогестагенный контрацептив этоногестрел (Импланон*).

Женщинам, заинтересованным в беременности, вторым этапом можно рекомендовать стимуляцию овуляции кломифеном с 3-го по 7-й или с 5-го по 9-й день цикла. Более 3-4 циклов кломифена не рекомендуется. Контролировать действие препарата можно по УЗИ, при котором регистрируется наличие желтого тела. Во второй фазе цикла обязательно использовать гестагены [дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг или прогестерон (Утрожестан*) 200 мг] и далее продолжить их до 14-16 нед беременности с целью профилактики иммуноконфликтных потерь беременности.

2. Женщинам 40-45 лет

Применение КОК нежелательно, учитывая способность КОК повышать реологические свойства крови. В этой возрастной группе назначают, как правило, прогестины. После 6 мес патогенетической терапии для профилактики рецидива ГЭ рекомендуется введение внутриматоч-

ной левоноргестрел-релизинговой системы левоноргестрел (Мирена*). Ежедневно из специального резервуара выделяется 20 мкг препарата с максимальной его концентрацией в эндометрии и минимальной в крови. Левоноргестрел (Мирена*) вводится на 5 лет. В первые 3-6 мес отмечаются ациклические мажущие кровянистые выделения, затем развивается аменорея за счет атрофических процессов в эндометрии. Гормональная функция яичников не изменяется, поэтому необходим УЗ-контроль, поскольку в этом возрасте выше риск формирования функциональных кист. Кроме того, при отсутствии противопоказаний для профилактики рецидива ГЭ можно рекомендовать влагалищное кольцо этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*), учитывая минимальную в нем дозу этинилэстрадиола (15 мкг) и отсутствие первичного прохождения через гепатобилиарный тракт, хороший контроль цикла, профилактику функциональных кист, стабилизацию роста миомы и удобный режим использования - 1 раз в месяц. 3. Женщинам 45-50 лет Рекомендуются прогестагены с 5-го по 25-й день цикла или в непрерывном режиме [норэтистерон (Норколут*) 5 мг/сут] в течение 6 мес, а также антигонадотропные препараты аГнРГ [бусерелин (Бусерелин-депо*) № 6]. Для профилактики рецидива рекомендуется введение гормональной системы левоноргестрел (Мирена*) на 5 лет или про-гестинов с 16-го по 25-й день цикла - норэтистерон (Норколут*) 5 мг, линэстренол (Оргаметрил*) 10 мг при сопутствующей миоме/аденомиозе и дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг или прогестерон (Утрожестан*) 200 мг при отсутствии сопутствующей миомы матки.

II. ГТ рецидивирующей простой гиперплазии. Женщинам до 40 лет назначают прогестины в указанных выше дозах с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес. Как правило, это женщины с МС или СПКЯ и ожирением, поэтому для профилактики рецидива им можно рекомендовать КОК с антиандрогенным действием - этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*) или микродозированные контрацептивы [этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*)], не вызывающие метаболических эффектов. При противопоказаниях к эстрогенам - дезо-гестрел (Чарозетта*) или длительный прием прогестагенов - дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг, прогестерон (Утрожестан*) 200 мг с 16-го по 25-й день цикла или этоногестрел (Импланон*).

Женщинам 40-50 лет предпочтительнее антигонадотропины.

При наличии МС или сопутствующих миоме и/или аденомиозе желательно использовать препараты аГнРГ [бусерелин (Бусерелин-депо*) и др.] 1 раз в 28 дней, 6 мес с терапией прикрытия после 2-й инъекции [дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1/5 конти*), эстрадиол (Дивигель*) 0,5]. Контролем эффективности терапии являются УЗИ для определения толщины эндометрия, которая уже в течение 2 мес лечения не должна превышать 5 мм. Для профилактики рецидива ГЭ рекомендуется левоноргестрел (Мирена*), КОК последнего поколения [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)] или прогестагены с 16-го по 25-й день цикла.

III. ГТ АГ должна быть более агрессивной. Так, мы считаем, что в возрасте 45-50 лет консервативная терапия возможна только при наличии высокого оперативного риска. При сочетании с миомой и/или аденомиозом рекомендуется удаление матки с придатками, поскольку в яичниках женщин с рецидивирующей или атипичской ГЭ выявляются микроскопические гормонально-активные структуры. При наличии противопоказаний к операции назначают гестагены (медроксипрогестерона ацетат 300-500 мг в неделю в течение 6 мес) или препараты аГнРГ - 1 раз в 28 дней в течение 6 мес. Контролем является гистологическое исследование эндометрия - пайпель-биопсия или выскабливание через 3 и 6 мес после начала лечения. Совершенствование УЗ-техники на сегодня позволяет применять его для контроля за состоянием эндометрия. Оперативное лечение используется все реже в связи с появлением множества современных гормональных препаратов, которые можно рекомендовать женщинам до возраста менопаузы: КОК с аналогами натурального эстрогена [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*)], гормональные релизинговые системы [этинилэстрадиол этоногестрел (НоваРинг*) , левоноргестрел (Мирена*)] и прогестагены [дезогестрел (Чарозетта*), этоногестрел (Импланон*), дидрогестерон (Дюфастон*), прогестерон (Утрожестан*)].

В любом возрасте ГТ ГЭ проводится на фоне комплексного лечения метаболических нарушений (см. лекцию 10).

Таблица 5.1. Профилактика гиперплазии эндометрия

Возраст	До 40 лет	40-45 лет	Более 45 лет
Цель	1. Стимуляция овуляции 2. Подавление пролиферации 3. Секреторная трансформация	1. Подавление пролиферации 2. Секреторная трансформация	Атрофия эндометрия
Препараты	1. Кломифен 2. КОК (монофазные) 3. Прогестагены	1. КОК 2. Прогестагены 3. Этоногестрел (Импланон*)	1. Прогестагены [левоноргестрел (Мирена*)] 2. Прогестагены на вторую фазу цикла 3. аГнРГ 4. Этоногестрел (Импланон*)

ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ

ПЭ относят к опухолевидным образованиям эндометрия, не имеющим признаков истинных пролиферативных процессов (*в настоящее время вынесены за пределы морфологической классификации ГЭ*). Полипы образуются при пролиферации базального слоя эндометрия и окружающей их стромы. В образующийся полиповидный вырост проникают фиброзные, мышечные волокна и новообразованные сосуды. Эпителий, покрывающий ПЭ, может быть идентичным эндометрию и функционировать, претерпевая пролиферативные и секреторные изменения в течение цикла. Эпителий, покрывающий ПЭ, может быть нефункционирующим. По гистологическому строению в зависимости от соотношения желез и стромы полипы классифицируют как:

- функциональные - эпителий соответствует изменению аутологического эндометрия в зависимости от фазы цикла; встречаются у женщин репродуктивного возраста;
- железистые - с преобладанием железистого компонента; встречаются у женщин репродуктивного возраста;
- железисто-фиброзные - с преобладанием соединительнотканного компонента; встречаются у женщин перименопаузального и репродуктивного возраста;
- фиброзные - содержащие в основном стромальный компонент с единичными железами, покрытый нефункционирующим эпителием; как правило, наблюдаются в перименопаузальном возрасте и постменопаузе;
- аденоматозные - характеризуются обилием желез со структурной и атипической перестройкой эпителия, рассматриваются как предраковая патология; подобные полипы встречаются в возрасте старше 40 лет.

ПАТОГЕНЕЗ

Важная роль принадлежит воспалительным процессам, на что указывает большая их частота в постменопаузе на фоне эстрогендефицитного эндометрита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характеризуется кровянистыми выделениями, интенсивность которых определяется наличием сопутствующих изменений в эндометрии. Наиболее интенсивные выделения отмечают при ГЭ. У женщин репродуктивного возраста отмечают предменструальные выделения раз-

личной интенсивности, постменструальные метроррагии характерны для крупных полипов. Боли внизу живота схваткообразного характера отмечают только при крупных, так называемых рождающихся полипах, как правило фиброзных, в перименопаузальном и постменопаузальном возрасте; гнойвидные выделения появляются при присоединившейся инфекции.

ДИАГНОСТИКА

ПЭ диагностируются при эхографии, имеющей весьма характерную картину, и подтверждаются при гистероскопии и гистологическом исследовании.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение всех типов полипов состоит в удалении полипа при выскабливании под контролем гистероскопии. Рекомендуется для тщательного удаления ножки полипа электрохирургическая гистероскопическая резектоскопия. Вопрос о гормонотерапии решается на основании гистологического исследования структуры эндометрия и ткани ПЭ. При наличии элементов ГЭ проводится соответствующая терапия (см. лекцию 5). При выявлении аденоматозных полипов рекомендуются аГнРГ - 6 инъекций с последующим введением левоноргестрела (Мирены*).

После удаления фиброзных полипов, покрытых нефункционирующим атрофическим эпителием, гормонотерапия не показана, но, поскольку они часто рецидивируют в постменопаузе, целесообразно рекомендовать введение левоноргестрела (Мирены*).

После удаления железистых и железисто-фиброзных ПЭ ГТ показана только при наличии гиперпластических изменений в окружающей эндометрии. Контроль за состоянием эндометрия проводится УЗИ на 5-7-й день цикла в течение 2-3 следующих за выскабливанием месяцев.

Но, несмотря на то что полипы - это не гормонально-зависимые образования, т.е. ГТ не показана, прием КОК в репродуктивном возрасте является эффективной профилактикой рецидива ПЭ. Женщинам после 40 лет можно рекомендовать левоноргестрел (Мирену*) - действенная профилактика не только полипов, но и ГЭ. Если женщина не привержена к левоноргестрелу (Мирене*), рекомендуются прогестагены [норэтистерон (Норколут*) 5 мг] с 16-го по 25-й день цикла, которые дают эффект ежемесячного «гормонального кюретажа». Дидрогестерон (Дюфастон*), прогестерон (Утрожестан*) не обладают таким эффектом, поэтому не показаны.

МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

МК в постменопаузальном возрасте всегда следует рассматривать как симптом злокачественного процесса. В этом случае надо немедленно приступить к тщательному обследованию. Причинами МК в этом возрасте могут быть аденокарцинома эндометрия, рак шейки матки, атрофический кольпит, ПЭ, гормонально-активные (эстрогенсекретирующие) опухоли яичников. Атрофический кольпит является причиной скудных кровянистых выделений из истонченной и эрозированной слизистой влагалища, что видно при простом осмотре в зеркалах. Эти сукровичные выделения устраняются применением влагалищных свечей с эстриолом (Овестин*), которые не оказывают системных эстрогенных эффектов.

Рак шейки матки диагностируется при осмотре в зеркалах, кольпо-скопии и биопсии шейки матки.

Гормонально-активные опухоли выявляются при УЗИ яичников, а также по соответствующему репродуктивному возрасту и состоянию вульвы, слизистой влагалища и шейки. Гормонально-активные опухоли, как правило, односторонние, небольших размеров (6-8 см в диаметре), имеют достаточно четкую, специфичную УЗ-картину.

МК в постменопаузе являются показанием для выскабливания матки и гистологической оценки состояния эндометрия.

Напомним, что толщина М-эха в постменопаузе должна быть не более 5 мм. Превышение этого размера является показанием для выскабливания и биопсии эндометрия даже при отсутствии метrorрагий.

Кровянистые выделения в постменопаузе могут быть из атрофического эндометрия, причем бывают достаточно интенсивными. Подобные выделения сопровождаются пролиферативными процессами в эндотелии сосудов и новообразованием сосудов под влиянием

СЭФР.

Наиболее частыми причинами кровотечений в постменопаузе являются фиброзные полипы (см. выше), часто с воспалительными изменениями, и рецидивирующие, поэтому обязательно проведение гистероскопии.

В 70-80 лет часто по УЗИ обнаруживают признаки серозоцеле. Причина - прогрессирующие эстрогендефицитные атрофические изменения слизистых, приводящие к атрезии цервикального канала, эндометриту. Наиболее целесообразна пайпель-аспирация (биопсия) содержимого полости матки после предварительного (10 дней) использования крема эстриол (Овестин*) для минимализации травмы шейки матки при наложении пулевых щипцов.

В заключение отметим следующие основные положения:

- АМК являются одной из самых частых гинекологических патологий и симптомом многих гинекологических заболеваний. Гормонально-зависимая причина МК - ГЭ - выступает фоном развития адено-карциномы, поэтому требует особой настороженности врача при принятии решения о гормональном гемостазе АМК.
- ГТ должна проводиться с учетом возраста женщины, сопутствующих соматических заболеваний. Эффективность лечения должна контролироваться УЗИ. Необходимо контролировать состояние эндометрия, яичников - показатели гемокоагуляции и липидного спектра крови, АД.
- Особую настороженность следует проявлять при выявлении ГЭ в постменопаузальном возрасте. После исключения гормонально-активных опухолей яичников можно рекомендовать введение левоноргестрела (Мирены*).

Лекция 6. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ПМС характеризуется патологическим симптомокомплексом, проявляющимся нейropsychическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями во второй фазе менструального цикла.

В литературе можно встретить различные синонимы ПМС: синдром предменструального напряжения, предменструальная болезнь, циклическая болезнь.

Частота ПМС вариабельна и зависит от возраста женщины. В возрасте до 30 лет частота ПМС составляет 20%, после 30 лет встречается примерно у каждой второй женщины. Кроме того, ПМС чаще наблюдается у эмоционально лабильных женщин астенического телосложения с дефицитом массы тела. Отмечена также большая частота ПМС у женщин интеллектуального труда.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез ПМС до конца не известны. С момента первого описания этого синдрома его стали относить к числу эндокринных заболеваний, однако до настоящего времени дискутируется вопрос: ПМС является психическим (особенно в случае преобладания аффективных расстройств) или эндокринным нарушением?

Исторически первой была гормональная теория, предложенная еще в 1931 г. А. Frank. Полагали, что ПМС развивается на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении и недостаточности секреции прогестерона.

Гипотеза, согласно которой ПМС - это проявление нарушения содержания баланса половых гормонов [ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ)], в настоящее время не находит поддержки у большинства исследователей. ПМС наблюдается у женщин с регулярным овуляторным циклом, т.е. формирование полноценного желтого тела является одним из важнейших условий его развития. У женщин с анову-ляцией (СПКЯ) симптомы ПМС не наблюдаются. На фоне выключения функции яичников при использовании аГнРГ отмечается значительное

улучшение самочувствия. На фоне гестационной аменореи, для которой характерен высокий, но стабильный уровень эстрогенов и прогестерона, симптомы ПМС не отмечаются. Важная роль в патогенезе ПМС отводится ПРЛ. Помимо физиологического повышения, отмечают гиперчувствительность тканей-мишеней к ПРЛ во второй фазе цикла. Известно, что ПРЛ является модулятором действия многих гормонов, в частности надпочечниковых. Этим объясняется натрийзадерживающий эффект альдостерона и антидиуретический эффект вазопресина. Поскольку простагландины являются универсальными тканевыми гормонами, которые синтезируются практически во всех органах и тканях, нарушение синтеза простагландинов может проявляться

множеством различных симптомов. Многие симптомы ПМС сходны с состоянием гиперпростагландинемии. Нарушением синтеза и метаболизма простагландинов объясняют возникновение таких симптомов, как головные боли по типу мигрени, тошноту, рвоту, вздутие живота, поносы.

Считают, что решающим в генезе ПМС является не уровень половых гормонов, а колебания их содержания в течение менструального цикла. Доказано, что эстрогены и прогестерон оказывают значительное модулирующее воздействие на ЦНС путем геномных механизмов (взаимодействие с ядерными рецепторами), прямого влияния на мембрану нейронов и их синаптическую функцию, причем не только в центрах, ответственных за функцию РС, но и в лимбических отделах мозга, регулирующих эмоции, поведение и сон.

Полагают, что ПМС ассоциируется с действием нейроактивных метаболитов прогестерона, включая те, которые спонтанно продуцируются в ЦНС.

Показано, что при ПМС нарушена функция серотонинергической, катехоламинергической, ГАМК-ергической и опиатергической систем, при этом сходные симптомы могут наблюдаться в результате активации или, наоборот, ингибирования той или иной системы. До настоящего времени преимущественная роль какой либо из этих систем не доказана.

В настоящее время показана роль дефицита магния (Mg) в патофизиологии ПМС. Mg - важнейший микроэлемент, принимающий участие во многих жизненно важных физиологических процессах организма. Mg является естественным антистрессовым фактором, тормозя развитие процессов возбуждения в ЦНС, снижая чувствительность к внешним воздействиям. В связи с этим дефицит Mg проявляется самыми разнообразными клиническими симптомами. Mg участвует в энергетических реакциях (обмен углеводов и аденозинтрифосфатов). Поэтому недостаток магния приводит к повышенной утомляемости, неадекватному теплообмену (зябкости). В условиях дефицита Mg нару-

шается электрическая возбудимость клетки, снижается порог возбудимости, что проявляется эмоциональной лабильностью, нарушением сна, тахикардией, повышением АД. Важна роль магния в медиаторном обмене, при его дефиците возможны депрессия, нарушение концентрации внимания, памяти. Нормальный уровень Mg можно назвать основополагающей константой, контролирующей здоровье человека.

Таким образом, в настоящее время патогенез ПМС представляется как результат взаимодействия между циклическими изменениями уровней яичниковых стероидов, центральными нейротрансмиттерами (серотонином, β -эндорфином, ГАМК) и вегетативной нервной системой, ответственной за развитие «соматических симптомов». К факторам, способствующим возникновению ПМС, относят психовегетативные нарушения, связанные с нейроэндокринными изменениями в пубертатном (нервная анорексия или булимия) и послеродовом (депрессия) периоде; вирусные инфекции; частые смены климата; стрессовые ситуации; прием алкоголя; дефицит кальция, магния, витамина B₆; погрешности в диете (злоупотребление соленой, жирной, острой пищей, кофе); наследственность; злоупотребление алкоголем. Взаимодействие алкоголя с ГАМК-рецепторами и нейростероидами влияет на симптоматику ПМС. Во время поздней лютеиновой фазы низкие дозы алкоголя вызывают снижение периферического уровня аллопрегненолона. Это подтверждает тот факт, что алкоголь является фактором риска для развития симптомов ПМС. Определенную роль играет преморбидный фон, отягощенный различными гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В зависимости от превалирования тех или иных симптомов в клинической картине выделяют четыре формы ПМС:

- нейропсихическую;
- отечную;
- цефалгическую;

- кризовую.

В настоящее время, согласно Международной классификации психических болезней 10-го пересмотра 2013 г., ПМДР официально был включен в DSM-5 в раздел психических расстройств. В связи с чем «кризовую» форму ПМС, скорее, можно отнести к «психовегетативной» форме заболевания, и разница состоит только в перманентном или пароксизмальном характере симптомов. Выделение этих форм ПМС определяет тактику лечения, которая в определенной степени имеет симптоматический характер.

В зависимости от количества симптомов ПМС, их длительности и выраженности предлагают выделять легкую и тяжелую форму ПМС.

Легкая форма ПМС - появление 3-4 симптомов за 2-10 дней до менструации при значительной выраженности 1-2 симптомов.

Тяжелая форма ПМС - появление 5-12 симптомов за 3-14 дней до менструации, из них 2-5 или все значительно выражены.

Следует отметить, что нарушение трудоспособности, независимо от количества и длительности симптомов, свидетельствует о тяжелом течении ПМС и часто сочетается с нейропсихической формой.

В течении ПМС можно выделить три стадии.

- Компенсированная стадия ПМС, при которой появляются симптомы в предменструальном периоде, с началом менструации симптомы проходят. С годами клиника ПМС не прогрессирует.
- Субкомпенсированная стадия ПМС, при которой с годами тяжесть течения ПМС прогрессирует, увеличиваются длительность, количество и выраженность симптомов.
- Декомпенсированная стадия ПМС - тяжелое течение ПМС, «светлые» промежутки постепенно сокращаются.

Нейропсихическая форма ПМС характеризуется наличием следующих симптомов: эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, бессонница, агрессивность, апатия к окружающему, депрессивное состояние, слабость, быстрая утомляемость, обонятельные и слуховые галлюцинации, ослабление памяти, чувство страха, тоска, беспричинный смех или плач, сексуальные нарушения, суицидальные мысли. Помимо нейропсихических реакций, которые выступают на первый план, в клинической картине могут быть другие симптомы: головные боли, головокружения, нарушение аппетита, болезненность МЖ, вздутие живота.

Отечная форма ПМС отличается превалированием в клинической картине следующих симптомов: отеки лица, голеней, пальцев рук, нагрубание и болезненность МЖ (мастодиния), кожный зуд, потливость, жажда, прибавка в весе, нарушение функции желудочно-кишечного тракта (запоры, метеоризм, поносы), боли в суставах, головные боли, раздражительность и др. У подавляющего большинства больных с отечной формой ПМС во второй фазе цикла отмечается отрицательный диурез с задержкой до 500-700 мл жидкости.

Цефалгическая форма ПМС характеризуется превалированием в клинической картине вегетативно-сосудистой и неврологической симптоматики: головные боли по типу мигрени с тошнотой, рвотой и поносами (типичные проявления гиперпростагландинемии), головокружение, сердцебиение, боли в сердце, бессонница, раздражительность, повышенная чувствительность к запахам, агрессивность. Головная боль имеет специфический характер: дергающая, пульсирующая в области виска с отеком века, сопровождается тошнотой, рвотой. Крайне важно провести дифференциальную диагностику между цефалгической формой ПМС и менструальной мигренью. В первом случае чаще отмечается головная боль напряжения: характер боли сжимающий, стягивающий, сдавливающий, локализация двухсторонняя, не усиливается от привычных физических нагрузок, редко сопровождается психовегетативными симптомами. Согласно классификации Международного общества по головной боли, менструальная мигрень - это мигрень без ауры (простая), 70% атак которой приходится на период от 2 дней до начала менструации и до ее окончания при условии, что в другие

дни цикла головной боли нет. Как известно, простая мигрень характеризуется приступами пульсирующей (обычно односторонней) головной боли, чаще в лобно-височно-глазничной области, которые сопровождаются тошнотой, рвотой, непереносимостью света, шума и др. Ясно, что патогенетические механизмы этих нарушений различны: при ПМС триггерным механизмом служит повышение половых стероидов в среднюю лютеиновую фазу, а для менструальной мигрени - резкое снижение их уровня, особенно эстрогенов, в позднюю лютеиновую фазу и менструальные дни. В анамнезе у этих женщин часто отмечаются нейроинфекции, черепно-мозговые травмы, психические стрессы. Семейный анамнез больных с цефалгической формой ПМС часто отягощен сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонической болезнью и патологией желудочно-кишечного тракта.

При кризовой форме ПМС в клинической картине преобладают симпатoadреналовые кризы, сопровождающиеся повышением АД, тахикардией, болями в сердце, чувством страха без изменений в электрокардиограмме.

Приступы нередко заканчиваются обильным мочеотделением. Как правило, кризы возникают после переутомления, стрессовых ситуаций. Кризовое течение ПМС может быть исходом нелеченой нейропсихической, отечной или цефалгической формы ПМС на стадии декомпенсации; такое состояние проявляется в возрасте после 40 лет. У подавляющего большинства больных с кризовой формой ПМС отмечены заболевания почек, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Крайне редко наблюдаются атипичные формы ПМС:

- гипертермическая (циклическое повышение температуры тела до 37,2-38 °С при отсутствии признаков воспалительных процессов в организме);
- гиперсомническая (циклическая дневная сонливость);
- циклические аллергические реакции вплоть до отека Квинке;
- язвенный гингивит и стоматит;
- циклический иридоциклит (воспаление радужки и цилиарного тела).

Наличие столь многообразных нарушений при ПМС еще раз подтверждает роль половых гормонов как мощных нейромодуляторов и веществ, воздействующих на нейроэндокринные, вазомоторные и обменно-трофические нарушения в динамике менструального цикла, которые у пациенток с ПМС носят чрезмерный или патологический характер.

ДИАГНОСТИКА

Представляет определенные трудности, так как больные часто обращаются к терапевту, невропатологу, нефрологу или другим специалистам в зависимости от формы ПМС. Проводимая симптоматическая терапия дает улучшение во второй фазе цикла, поскольку после менструации симптомы исчезают самостоятельно. Поэтому выявлению ПМС способствует активный опрос пациентки, при котором выявляется циклический характер патологических симптомов, возникающих в предменструальные дни. Учитывая многообразие симптомов, предложены следующие клинико-диагностические критерии ПМС:

- заключение психиатра, исключающее наличие психических заболеваний;
- четкая связь симптоматики с менструальным циклом - возникновение клинических проявлений за 7-14 дней до месячных и их прекращение после менструации.

L. Speroff и др. полагают, что диагноз устанавливается при наличии не менее пяти из следующих симптомов и при обязательном проявлении одного из первых четырех:

1. Эмоциональная лабильность: раздражительность, плаксивость, быстрая смена настроения.
2. Агрессивное или депрессивное состояние.
3. Чувство тревоги и напряжения.

4. Ухудшение настроения, чувство безысходности.
5. Снижение интереса к обычному укладу жизни.
6. Быстрая утомляемость, слабость.
7. Невозможность сконцентрироваться.
8. Изменения аппетита, склонность к булимии.
9. Сонливость или бессонница.
10. Нагрубание и болезненность МЖ, головные боли, отеки, суставные или мышечные боли, прибавка в весе.

Желательно ведение дневника в течение 2-3 менструальных циклов, в котором пациентка отмечает все патологические симптомы. Специальная карта-опросник может быть подготовлена самой пациенткой, где она перечисляет (по вертикальной оси) все симптомы, которые обычно наблюдаются в течение менструального цикла, а по горизонтальной оси - их выраженность по 4-балльной системе (0 баллов - нет симптома, 1 балл - слабо выражен, 2 балла - умеренно выражен, 3 балла - тяжелый, вызывает резкий дискомфорт и/или негативно влияет на повседневную жизнь) в каждый из дней цикла.

Обследование по тестам функциональной диагностики нецелесообразно ввиду малой информативности.

Гормональные исследования включают определение ПРЛ, прогестерона и эстрадиола во второй фазе цикла. Гормональная характеристика больных с ПМС имеет особенности в зависимости от формы. Так, при отечной форме отмечено достоверное уменьшение уровня прогестерона во второй фазе цикла. При нейропсихической, цефалгической и кризовой форме выявлено повышение уровня ПРЛ в крови.

Дополнительные методы обследования назначаются в зависимости от формы ПМС.

В зависимости от клинической картины заболевания обследование может включать:

- измерение диуреза и количества выпитой жидкости в течение 3-4 дней в обе фазы цикла;
- маммографию в первую фазу менструального цикла (до 8-го дня);
- оценку выделительной функции почек (определение уровня в сыворотке крови азота, мочевины, креатинина и др.);
- эхоэнцефалографию, реоэнцефалографию, МРТ или КТ головного мозга;
- оценку состояния глазного дна и периферических полей зрения;
- рентгенографию черепа, шейного отдела позвоночника;
- консультацию невропатолога, психиатра, окулиста;
- определение уровня ПРЛ в сыворотке крови в обе фазы цикла;
- измерение уровня АД;
- исследование функции щитовидной железы;
- определение содержания катехоламинов в крови или моче, а также УЗИ или МРТ надпочечников с целью исключения феохромоцитомы.

При выраженных церебральных симптомах (головные боли, головокружения, шум в ушах, нарушение зрения) показаны КТ или МРТ для исключения объемных образований.

При проведении электроэнцефалографии у женщин с нейропсихической формой ПМС выявляются функциональные нарушения преимущественно в диэнцефально-лимбических структурах мозга. При отечной форме ПМС данные электроэнцефалографии свидетельствуют об усилении

активирующих влияний на кору больших полушарий неспецифических структур ствола мозга, которые более выражены во второй фазе цикла. При цефалгической форме ПМС данные электроэнцефалографии указывают на диффузные изменения электрической активности мозга по типу десинхронизации корковой ритмики, которая усиливается при кризовом течении ПМС.

При отечной форме ПМС показано измерение диуреза, исследование выделительной функции почек.

Обязательно к обследованию больных с ПМС привлекаются смежные специалисты: невролог, психиатр, терапевт, эндокринолог.

Следует помнить, что в предменструальные дни ухудшается течение имеющихся хронических экстрагенитальных заболеваний, что расценивается как ПМС, поэтому важен дифференциальный диагноз.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Симптомы, обусловленные ПМС, следует дифференцировать с хроническими заболеваниями, ухудшающими свое течение во второй фазе менструального цикла:

- психическими заболеваниями (маниакально-депрессивным психозом, шизофренией, эндогенной депрессией);
- хроническими заболеваниями почек;
- классической мигренью;
- опухолью головного мозга;
- арахноидитом;
- ПРЛ-секретирующей аденомой гипофиза;
- кризовой формой гипертонической болезни;
- феохромоцитомой;
- заболеваниями щитовидной железы.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия ПМС назначается только после постановки диагноза на основании оценки наличия и интенсивности соматических и психологических симптомов.

Общие принципы терапии ПМС:

- доказать цикличность заболевания;
 - изменить стиль жизни (диета, работа, физические упражнения, отдых);
 - выделить лидирующие симптомы и доказать их связь с менструальным циклом:
- отеки;
- головные боли; - панические атаки; - психовегетативные изменения. К поведенческой терапии относят:
- подробное информирование пациентки относительно характера ее заболевания и необходимости вести ежедневный дневник симптомов;
 - изменение стиля жизни (режим труда и отдыха, умеренные регулярные физические упражнения, умение адекватно справляться со стрессовыми воздействиями, сбалансированное питание, ограничение соли, шоколада, кофеина, молочных продуктов, алкоголя во второй фазе цикла).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В медикаментозной терапии нуждаются женщины с тяжелой формой ПМС. Основные требования к медикаментозной терапии:

1. Препараты должны изменять менструальный цикл, блокируя овуляцию.
2. Препараты должны быть эффективны в отношении наиболее беспокоящего симптома (отечность, масталгия/мастодиния, головные боли, депрессия, панические атаки и др.).

Из витаминов можно рекомендовать пиридоксин (витамин В₆) в дозе от 20 до 40 мг/сут, который используется в течение длительного времени. Установлена тесная связь Mg с витамином В₆. Только их совместное поступление в организм обеспечивает необходимые условия для достаточного усвоения в организме Mg. Установлено, что под влиянием магния и пиридоксина уменьшаются симптомы депрессии, гидратации и повышается диурез, который также используется в течение длительного времени. Применение в течение 6 мес препарата Магне В₆* (до 6 таблеток в сутки в 2-3 приема), имеющего в своем составе хорошо усваиваемую органическую соль магния и пиридоксин, достоверно уменьшает выраженность симптомов, сопровождающих ПМС.

Для купирования циклической масталгии может быть эффективным комбинированный лекарственный растительный препарат Мастодинон*, основным действующим компонентом которого является *Agnus castus*

(Витекс священный), оказывающий дофаминергическое действие и снижающий секрецию ПРЛ. Применяется по 30 капель 2 раза в день не менее 3 мес.

Остальные растительные компоненты обеспечивают комплексное воздействие на женский организм:

Caulophyllum thalictroides (Стеблелист василистниковидный) используется для нормализации менструального цикла, Суламен (Цикламен европейский) помогает при заболеваниях женской половой системы, *Ignatia* (Чилибуха Игнация) применяется для купирования психовегетативных расстройств, *Iris* (Ирис разноцветный), снимает нервное напряжение, *Lilium tigrinum* (Лилия тигровая) помогает при мигрени.

За годы его применения был проведен целый ряд клинических исследований (как в России, так и за рубежом). В частности, эффективность и безопасность препарата Мастодинон* были доказаны в европейских исследованиях, проведенных по стандарту GSP. Так, были проведены рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования.

В отечественных исследованиях пациентками с диффузной фибрознокистозной мастопатией и в некоторых случаях с ПМС при курсе лечения 3 мес и длительности наблюдения 3-24 мес фитопрепарат на основе витекса убедительно доказал свои полезные свойства. После 3-месячного курса терапии у 76-100% пациенток уменьшились жалобы, снизились плотность и отек тканей по данным маммографии. Повторный 3-месячный терапевтический курс имел еще большую эффективность: через 12 мес после повторного лечения ни у одной участницы не было ни боли, ни лактореи, ни нагрубания МЖ.

Agnus castus входит в состав препарата Циклодинон*, который может применяться для лечения функциональных нарушений менструального цикла, сопровождающимися масталгией, а также нарушений менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы. Применяется по 40 капель или по 1 таблетке 1 раз в день по утрам в течение 3 мес.

Результаты экспериментальных и клинических испытаний свидетельствуют о том, что для купирования циклической масталгии и головных болей эффективно масло примулы вечерней. В ряде работ было обнаружено, что женщины с масталгией имеют низкие концентрации метаболита одной из незаменимых ненасыщенных жирных кислот - линолевой кислоты, а именно гамма-линолевой кислоты. Масло вечерней примулы содержит это вещество в высокой концентрации и используется по 2 капсулы (500 мг) 3 раза в день, т.е. по 3 г/сут 2-3 мес.

При масталгии, отеках МЖ эффективно местное применение про-жестожеля.

Одним из наиболее распространенных методов лечения ПМС является подавление циклических (эндокринных и биохимических) изменений, происходящих в организме. С этой целью используются КОК и реже аГнРГ.

КОК достаточно успешно применяются для лечения ПМС, однако следует использовать только монофазные препараты. Из них предпочтительным является препарат, содержащий в своем составе дроспи-ренон - этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес*) или номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*) с режимом 24+4. Уменьшение безгормонального интервала с 7 до 4 дней усиливает эффект препарата за счет стабильной концентрации уровней гормонов, что эффективно купирует симптомы ПМС. Дроспиренон - прогестаген, обладающий антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью, поскольку является производным спиронолактона - блокатора альдостерона. При использовании этого препарата выявлено значительное снижение выраженности таких симптомов ПМС, как задержка жидкости, мастодиния и мастал-гия. Отмечены также стабилизация и даже некоторое снижение веса, что, возможно, связано не только с влиянием на водный баланс, но и с уменьшением аппетита, отмеченным во многих работах. Благоприятное влияние на такие симптомы, как лабильность настроения и раздражительность, по-видимому, обусловлено антиандрогенным влиянием дроспиренона, как и купирование циклического появления акне у некоторых женщин.

аГнРГ [бусерелин (Бусерелин-депо*) и др.]. Для проведения возвратной терапии (add-back) или терапии прикрытия с целью профилактики снижения минеральной плотности костной ткани и вегетативных симптомов используют низкодозированные препараты для ЗГТ: дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1/5 конти*), дроспиренон + эстрадиол (Анжелик*), эстрадиол (Дивигель*) 0,5, а также препараты, содержащие кальций и активные метаболиты витамина D.

В последние годы широкое применение для лечения ПМС получили современные антидепрессанты, сочетающие мягкий тимоаналептический эффект (снятие тревоги, напряжения, улучшение настроения и общего психического самочувствия) с хорошей переносимостью. Эти препараты успешно купируют как перманентные, так и пароксизмальные психовегетативные симптомы у 65-70% женщин с ПМС. К ним относятся препараты различной химической структуры с учетом современных представлений о патогенезе депрессии и аффективных расстройств. Известно, что ингибиторы обратного захвата серотонина улучшают чувствительность тканей к инсулину и снижают массу тела. Наиболее эффективны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина флуоксетин (Прозак*, Профлузак*) - 20 мг; сертралин (Золофт*) - 50 мг; пароксетин (Паксил*) - 20 мг; флувоксамин (Феварин*) - 50 мг; циталопрам (Ципраamil*) - 20 мг. Несмотря на то что все эти препараты относятся к одной группе, они обладают так называемыми вторичными эффектами: стимулирующим [флуоксетин (Флуоксетин*), сертралин (Золофт*)] или седативным [пароксетин (Паксил*), флувоксамин (Феварин*)], что нужно учитывать при подборе терапии. К наиболее эффективным можно отнести циталопрам (Циталопрам*), поскольку он практически не влияет на катехоламинергические нейротрансмиттерные системы. Принимая во внимание, что ПМС - это хроническое заболевание с длительным течением и циклическим проявлением симптомов, очень важным является подбор не только адекватной дозы препарата, но и режима лечения. Вышеуказанные препараты назначаются в дозе 1/4 табл/сут 1 раз в день утром или вечером (с учетом седативного или стимулирующего эффекта), через 7 дней доза постепенно увеличивается до 1-2 табл/сут (клинически подбирается минимально эффективная доза). Чаще всего у пациенток с ПМС достаточной дозой является одна таблетка препарата, при этом прием осуществляется циклически: в первую фазу доза несколько снижается, достигая максимальной величины к моменту наиболее выраженного проявления симптомов ПМС. Полный терапевтический эффект обычно наступает через 2-4 мес. Курс лечения составляет 4-6 мес, однако возможна поддерживающая терапия до 12 мес.

При нарушении сна и тревожных расстройствах пациентки нередко более чувствительны к так называемым норадренергическим антидепрессантам, которые также назначаются по одной таблетке ежедневно перед сном: селективный блокатор обратного захвата норадреналина - миансерин (Леривон*) - 15 мг; норадренергический серотонинергический антидепрессант - миртазапин (Ремерон*) - 30 мг.

С целью улучшения кровообращения в ЦНС эффективно применение пирацетама (Ноотропила*), тофизопама (Грандаксина*) по 1 капсуле 3-4 раза в день, гамма-аминомасляной кислоты (Аминалона*) по 0,25 г в течение 2-3 нед.

Учитывая важную роль простагландинов в патогенезе ПМС, рекомендуются антипростагландиновые препараты - нимесулид (Найз*, Кокстрал*, Нимесил*), кеторолак (Кетанов*, Кеторол*) и другие во второй фазе цикла, особенно при отечной и цефалгической форме ПМС.

Во время лечения крайне важно продолжить заполнение менструальной карты, что помогает оценить его влияние на отдельные симптомы, выявить возможные побочные эффекты и при необходимости изменить дозу препарата или перейти на другой вид лечения.

Оценка эффективности терапии проводится по менструальным дневникам с ежедневной оценкой симптомов в баллах:

0 - симптомов нет;

1 - беспокоит слегка;

2 - беспокоит умеренно, но не нарушает повседневную жизнь;

3 - тяжелые симптомы, вызывающие беспокойство ими и/или их влиянием на повседневную жизнь.

Снижение в результате лечения интенсивности симптомов до 0-1 балла свидетельствует о правильности выбора терапии. Терапия ПМС долгосрочная, но не существует определенного мнения по поводу длительности терапии. Чаще всего это приходится решать индивидуально с каждой пациенткой.

Прогноз благоприятный. При несоблюдении рекомендаций и отсутствии лечения возможен рецидив заболевания. Следует объяснить пациентке, что изменение образа жизни (соблюдение диеты, использование физических упражнений, массажа) приведет к улучшению самочувствия и качества жизни. Кроме того, следует уведомить больных, что симптомы ПМС возвращаются с прекращением терапии. Отмечено, что у женщин с ПМС в пременопаузальном периоде климактерические нарушения выражены значительно сильнее. Поэтому необходима своевременная коррекция нарушений при ПМС.

Лекция 7. СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушением секреции ПРЛ. Было показано, что избыточная секреция ПРЛ, которому ранее отводилась скромная роль в регуляции лактации, является причиной нарушения менструальной и генеративной функций более чем в 25-30% случаев. Гиперпролактинемия - одна из частых причин вторичной аменореи и бесплодия.

Накопленные клинические и экспериментальные данные показали, что нарушение секреции ПРЛ и связанный с этим симптомокомплекс возникают как при первичном поражении пролактинсекретирующих структур, так и при других эндокринных и неэндокринных заболеваниях, а также при приеме некоторых фармакологических препаратов. Эти данные легли в основу современного представления о первичной гиперпролактинемии как о самостоятельной нозологической единице, а также о ее вторичных формах, наблюдаемых при других заболеваниях.

ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Анатомические причины:

- опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гранулема, гамар-тома), гормонально-активные опухоли (пролактиномы, смешанные ПРЛ-АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза); псевдоопухоль мозга; интраселлярная киста гипофиза; интраселлярная герминома, менингиома;

- артериовенозные пороки;
- инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез);
- повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, черепно-мозговые травмы, воздействие радиации.

Функциональные причины:

- стрессы;
- нейроинфекции (менингит, энцефалит);
- различные эндокринные заболевания (гипотиреоз, болезнь Кушинга¹, синдром Нельсона², акромегалия).

Более редкие причины:

- почечная недостаточность, цирроз печени;
- эктопическая продукция ПРЛ при бронхогенной карциноме, гипернефроне;
- операции, травмы в области грудной клетки. Ятрогенные причины (после приема лекарственных препаратов):
- эстрогены, эстрогенсодержащие ОК второго поколения;
- препараты, влияющие на секрецию и обмен ДА:
фенотиазины, галоперидол, метоклопрамид, домперидон, пимозид^р, сульпирид;
- препараты, истощающие запасы ДА в ЦНС: резерпин, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды;
- стимуляторы серотонинергической системы: амфетамины, галлюциногены.

В основе патогенетических механизмов гиперпролактинемии лежит нарушение ДА-ингибирующего влияния на синтез и выделение ПРЛ. В результате постоянной стимуляции секреции ПРЛ происходит сначала гиперплазия лактотрофов гипофиза, затем возможно формирование микро- и макроаденомы гипофиза. Опухоли и воспалительные процессы в области гипоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение ДА из нейронов тубероин-фундибулярной области в портальную систему.

Функциональная гиперпролактинемия нередко наблюдается у женщин с различными гинекологическими заболеваниями, в частности при приведенных ниже:

Эндометриоз, миома матки, воспалительные процессы. Также при постоянном раздражении интерорецепторов при патологическом процессе и импульсацией в ЦНС - состоянием хронического эндогенного стресса. Этим можно объяснить тот факт, что у женщин с бесплодием отмечается большая частота гиперпролактинемии, а терапия бром-криптином не эффективна.

В последние годы выделяют так называемую транзиторную гиперпролактинемию, часто сопутствующую бесплодию, что проявляется

¹ *Болезнь Кушинга* - гиперкортицизм вследствие функциональной или опухолевой гиперсекреции АКТГ.

² *Синдром Нельсона* - хроническая надпочечниковая недостаточность после адре-налэктомии, в результате которой развивается опухоль гипофиза - хромоформная аденома, секретирующая АКТГ. лютеолитическим эффектом ПРЛ на желтое тело. Функциональная гиперпролактинемия у женщин с СПКЯ описана в соответствующем разделе. Функциональная гиперпролактинемия отмечается примерно у трети женщин с СПКЯ, что обусловлено нарушением допаминергического контроля не только синтеза и выделения ГнРГ, но и ПРЛ. Кроме того, хроническая гиперэстрогения при СПКЯ оказывает стимулирующий эффект на синтез ПРЛ.

МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

- В гипоталамусе под влиянием ПРЛ уменьшаются синтез и выделение ГнРГ и, соответственно ЛГ и ФСГ за счет снижения чувствительности гипоталамуса к эстрогенам.
- В яичниках ПРЛ тормозит гонадотропинзависимый синтез стероидов, снижает чувствительность яичников к экзогенным гонадо-тропинам, снижает секрецию прогестерона желтым телом.

В последние годы показано, что у 30-40% женщин с гиперпролактинемией имеется повышение уровня надпочечниковых андрогенов ДЭА и ДЭА-С. Доказано, что их уровень уменьшается на фоне лечения бромкриптином. В сетчатой зоне коры надпочечников были найдены рецепторы к ПРЛ, кроме того, гиперпродукцию андрогенов можно объяснить общностью гипоталамической регуляции ПРЛ-секретирующей и АКТГ-секретирующей функции гипофиза. Снижение уровня ГСПС объясняют непосредственным влиянием ПРЛ на печень, где они синтезируются.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характеризуется нарушением менструального цикла чаще по типу олигоменореи и аменореи. В 8% случаев бывает нерегулярный или неустойчивый менструальный цикл. При этом гиперпролактинемия чаще бывает транзиторной. Примерно у 70% пациенток нарушение менструального цикла с галактореей или без нее связывают с тяжелыми стрессовыми ситуациями, травмами, оперативными вмешательствами, длительным приемом нейролептиков. Галакторея (лакторея) от единичных капель молозива до струйного выделения молока наблюдается не у всех женщин (около 67%) с гипер-пролактинемией и не коррелирует с уровнем ПРЛ. Галакторея может быть как на фоне ановуляции, так и на фоне овуляторных менструальных циклов. Последнее связано с гиперчувствительностью рецепторов

ПРЛ к нормальному его уровню или высокой биологической активностью ПРЛ. Галакторея выявляется почти у всех женщин с аменореей и у каждой второй при олигоменорее. При относительно регулярном ритме менструаций и подтвержденной гиперпролактинемии галакторея выявляется у 15-20% женщин.

По классификации ВОЗ различают три степени галактореи:

- I степень - выделение молозива из сосков при пальпации МЖ;
- II степень - струйное выделение молока при пальпации МЖ;
- III степень - спонтанное выделение молока.

Бесплодие, чаще вторичное, наступает после родов или самопроизвольных выкидышей. Иногда транзиторная гиперпролактинемия выявляется у женщин с регулярным менструальным циклом.

Головные боли, чаще по типу мигрени, головокружения, транзиторное повышение АД по типу нейроциркуляторной дистонии отмечаются примерно у половины женщин с гиперпролактинемией при активном опросе. Поскольку пациентки фиксируются на основной жалобе (нарушении менструального цикла и бесплодии), врачам следует задавать наводящие вопросы с целью выявления сопутствующих характерных жалоб. К ним также относятся снижение либидо (полового чувства), нейропсихические реакции в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности.

Для гиперпролактинемии на фоне опухоли гипофиза характерны спонтанная галакторея, нарушение менструального цикла по типу аменореи, реже олигоменореи. Для макроаденомы гипофиза характерны также офтальмологические симптомы в виде сужения полей зрения в результате сдавления зрительного нерва опухолью.

При гипотиреозе как причине галактореи отмечают характерные для гипофункции щитовидной железы сухость кожи, пастозность кожных покровов, выпадение волос, утомляемость.

ДИАГНОСТИКА

При изучении анамнеза необходимо выявить точку отсчета - время нарушения менструального цикла, что косвенно свидетельствует о длительности гиперпролактинемии.

Молочные железы. Как правило, при длительной гиперпролактинемии и аменорее отмечается умеренная гиперплазия МЖ, не характерная для аменореи при эстрогендефицитных состояниях. Этот клинический признак указывает на гиперпролактинемию.

При гинекологическом исследовании обращают на себя внимание гипозэстрогенное состояние вульвы и слизистой влагалища, низкое цервикальное число и гипопластичная матка, что четко коррелирует с длительностью заболевания и уровнем ПРЛ и эстрогенов. Чем выше ПРЛ, тем ниже уровень эстрогенов и выраженнее инволютивные процессы в органах РС.

Основным диагностическим критерием служит определение уровня ПРЛ в сыворотке крови.

Гетерогенность иммунореактивного ПРЛ. ПРЛ с молекулярной массой 23 кД или мономерный ПРЛ (моноПРЛ), наиболее распространенная форма гормона, составляя 50-90% от общего количества, обладает высокой биологической активностью. ПРЛ с молекулярной массой 50-60 кД составляет 5-25% всего пула ПРЛ. Еще существует макроПРЛ (9-31% от общего пула). Высокомолекулярные формы ПРЛ, в частности макроПРЛ, обладают низкой биологической активностью за счет низкого сродства к рецепторам ПРЛ, поэтому нет клинических проявлений заболевания. При его высоком процентном содержании от всего пула ПРЛ говорят о макропролактинемии. Частота макропролактинемии обычно 15-30% и варьирует с возрастом: до 30 лет - 16%, от 30 до 45 лет - 28%, после 45 лет - 42%. Специальной методикой выделяют макроПРЛ от общего пула гормона. Если процент мономерного ПРЛ менее 40%, то говорят о феномене макропролактинемии, если более 40% - истинная гиперпролактинемия. Скрининг на макроПРЛ должен в первую очередь проводиться пациенткам с гиперпролактинемией без клинической симптоматики. Это позволит избежать неправильной диагностики, лишних дорогостоящих обследований и нерационального лечения агонистами ДА. Диагностика направлена на исключение опухоли гипофиза.

Наиболее информативным методом диагностики микроаденом гипофиза является МРТ, особенно с дополнительным контрастированием (используются парамагнитные контрастирующие вещества). При использовании МРТ процент выявления доходит до 87%. К более совершенным методам диагностики можно отнести билатеральную катетеризацию кавернозных синусов с последующим измерением уровня гормона в крови, оттекающей от гипофиза. Еще более впечатляющие результаты в выявлении микроаденом гипофиза получены с внедрением позитронно-эмиссионной томографии.

При помощи этой методики выявляется «пустое» турецкое седло (рис. 7.1), которое нередко обнаруживается у женщин с галактореей и нарушением менструального цикла. В норме спинномозговая жидкость не попадает в турецкое седло благодаря диафрагме, закрывающей вход в него. Первичное «пустое» турецкое седло формируется при недостаточности диафрагмы или повышении давления спинномозговой жидкости. Вторичное «пустое» турецкое седло возникает при арахно-идальных кистах, инфарктах, некрозах гумм и гранулам гипофиза, а также после хирургического и лучевого лечения опухолей гипофиза. «Пустое» турецкое седло диагностируется также при помощи пневмо-энцефалографии и контрастной энцефалографии, при которых полость седла заполняется газом или контрастным веществом.

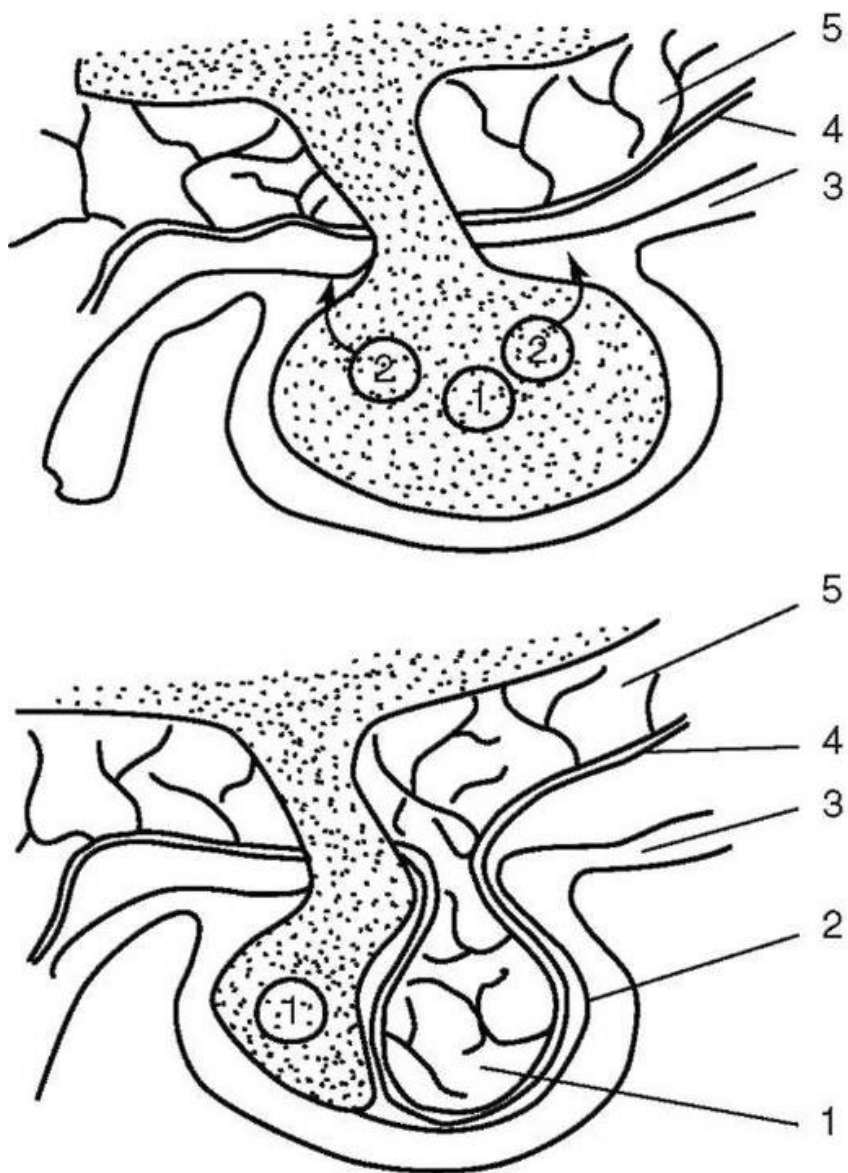


Рис. 7.1. Схема образования «пустого» турецкого седла: 1 - гипофиз; 2 - диафрагма турецкого седла; 3 - твердая мозговая оболочка; 4 - паутинная оболочка; 5 - спинномозговая жидкость

Прولاктиномы гипофиза с клиникой галактореи-аменореи составляют 40% всех опухолей гипофиза, в основном размером менее 1 см в диаметре. Уровни гонадотропинов ЛГ и ФСГ снижаются прогрессивно нарастанию уровня ПРЛ. Те же закономерности характерны для эстрадиола и тестостерона, т.е. чем выше ПРЛ, тем ниже эстрадиол и тестостерон. При выявленном повышении ПРЛ необходимо исследование тиреоидных гормонов и ТТГ для исключения гипотиреоза, характеризующегося повышенным уровнем ТТГ на фоне снижения Т3 и Т4. Исследование других гормонов крови не играет решающей роли в диагностике гиперпролактинемии.

Во многих руководствах описаны различные функциональные пробы для дифференциальной диагностики функциональной гиперпролактинемии и пролактиномы гипофиза. Однако они потеряли свое значение благодаря более совершенным методам компьютерной диагностики. Диагностическую ценность имеет проба с бромкриптином (Парлоделом*), описанная в лекции 1. Препарат принимают в дозе 5 мг с последующим определением ПРЛ через 4 ч. При функциональной гиперпролактинемии уровень ПРЛ падает до нормы, при микроаденоме он не изменяется.

Функциональная гиперпролактинемия характеризуется отсутствием изменений турецкого седла при МРТ. Согласно международным практическим рекомендациям базальный уровень ПРЛ до 2 тыс. мМЕ/л (100 нг/мл) характерен для функциональной гиперпролактинемии; до 5 тыс. мЕД/л (250 нг/мл) - для микроаденомы и более 5 тыс. мЕД/л (250 нг/мл) - для макроаденомы гипофиза (табл. 7.1).

Микроаденома гипофиза характеризуется отсутствием изменений на рентгенограмме и наличием объемного образования в области гипофиза по данным МРТ. Уровень ПРЛ до 5 тыс. мМЕ/л, функциональные пробы отрицательные. Нарушение менструального цикла по типу аменореи у 80% женщин, олигоменореи - у 20%. Частота галактореи доходит до 70%. Сопутствующая гинекологическая патология встречается в 15% случаев. Эффект терапии бромокриптином - до 85%.

Для макроаденомы гипофиза характерны патологические изменения по МРТ, уровень ПРЛ более 5 тыс. мМЕ/л. Функциональные пробы - отрицательные. Аменорея - у 100% женщин, галакторея - в 96% случаев.

При «пустом» турецком седле имеет место несовпадение клинико-рентгенологических и гормональных параметров. При сравнительно невысоком уровне ПРЛ (до 3 тыс. мМЕ/л) турецкое седло на рентгенограмме не изменено, а на компьютерной томограмме видна типичная картина «пустого» турецкого седла. Функциональные пробы - отрицательные, нарушение менструального цикла от олигоменореи до аменореи с/или без галактореи.

В комплексе обследования женщин с гиперпролактинемией, особенно при наличии олигоаменореи, обязательно исследование глазного дна и полей зрения. Изменение сосудов глазного дна и/или битемпоральное сужение полей зрения на белый, красный, зеленый и синий цвета может указывать на наличие опухоли гипофиза, располагающейся над турецким седлом, супраселлярно.

Таблица 7.1. Дифференциально-диагностические критерии гиперпролактинемии

Диагностический признак	Функциональная гиперпролактинемия	Пролактинома гипофиза
Длительность аменореи	До 3 лет	Более 3 лет
Галакторея	Может не быть	Всегда есть
МРТ	Без патологии	Признаки микро- или макроаденомы
Офтальмологическое исследование	Без патологии	Изменение полей зрения
Уровень ПРЛ в крови	Менее 2 тыс. мМЕ/л	Более 5 тыс. мМЕ/л

У женщин с гирсутизмом и гиперпролактинемией исключаются неклассическая форма ВДКН (НК-ВДКН) и СПКЯ, которые описаны в соответствующих разделах.

Помимо специальных методов диагностики, информативна трансвагинальная эхография, которая помогает в дифференциальной диагностике с СПКЯ. Для гиперпролактинемии характерны МФЯ, которые характеризуются нормальными размерами и объемом до 8 см³, с множеством фолликулов диаметром до 8-10 мм, диффузно расположенных в строме.

Как уже было отмечено, функциональная гиперпролактинемия наблюдается у женщин с различными эндокринными заболеваниями.

Поэтому важным этапом диагностики является исключение этого заболевания, которое проводится совместно с другими специалистами. Однако исключить гипотиреоз - задача гинеколога-эндокринолога.

Для гипотиреоза характерно изменение поведенческих реакций (апатия, безразличие, ухудшение памяти), что связано с резким снижением обменных процессов в ЦНС в результате уменьшения концентрации тиреоидных гормонов. Отмечаются также резкая слабость, утомляемость с нарушением трудоспособности, отеки, сухость кожных покровов, ломкость ногтей и волос, запоры. Иногда первым проявлением гипотиреоза является спонтанная галакторея с различными нарушениями менструального цикла, в связи с чем пациентки обращаются к гинекологу. Решающая роль принадлежит исследованию гормонов крови, при котором отмечается повышение ТТГ и снижение тиреоидных гормонов - Т3 и Т4 - на фоне повышенного или нормального уровня ПРЛ.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия проводится с учетом различных форм гиперпролактинемии. По рекомендациям эндокринологического общества по заболеваниям гипофиза, при выявлении у женщин репродуктивного возраста функциональной гиперпролактинемии или микропролактиномы цель терапии - восстановление овуляторного менструального цикла.

С 1970-х гг. в клинической практике широко используются агонисты ДА, совершенствование препаратов которых до настоящего времени актуально в связи с плохой переносимостью (тошнота, падение АД, слабость). Наиболее популярны неселективные агонисты ДА, например бромокриптин (Парлодел*), бромокриптин [альфа, бета] (Абергин*).

При функциональной гиперпролактинемии бромокриптин назначается с 0,625 мг/сут во время еды. Затем доза увеличивается 1 раз в 3 дня с 1,25 мг до 7,5-10 мг/сут под контролем уровня ПРЛ крови до восстановления овуляторных менструальных циклов. Далее дозу можно уменьшить до 2,5 мг/сут в течение 6-8 мес. Овуляция наступает, как правило, на 4-8-й неделе лечения, фертильность восстанавливается в 75-90% случаев. При недостаточности второй фазы цикла можно дополнительно назначить кломифен по 50 мг с 5-го по 9-й день цикла. Отсутствие беременности при восстановлении овуляторных менструальных циклов диктует необходимость исключения перитонеальных факторов бесплодия при ГСГ или лапароскопии. Из побочных эффектов терапии бромокриптином отмечаются слабость, головокружения, обмороки, запоры, заложенность носа, тошнота.

Примерно у 5-17% больных отмечается резистентность к препарату.

К препаратам последнего поколения относятся селективные агонисты ДА пролонгированного действия, например хинаголид (Норпролак*); он не относится к препаратам спорыньи, по химической структуре принадлежит к группе октабензохинолинов. Препарат поддерживает нормальный уровень ПРЛ в течение суток. Стартовая доза 0,025 мг/сут, через 3 дня - 0,075 мг/сут, с 7-го дня - 0,15 мг/сут, лечебная доза препарата 0,3-0,45 мг/сут.

Каберголин (Достинекс*) относится к селективным агонистам допа-мина, применяется в России с 1997 г.; по химической структуре относится к эрголиновым производным. Каберголин (Достинекс*) назначается, как правило, по 0,5-1 мг 2 раза в неделю. На фоне лечения любым из описанных препаратов проводится контроль уровня ПРЛ и тестирование овуляции. На фоне беременности препараты отменяются.

При микроаденомах гипофиза также эффективна терапия бромкрип-тином и его аналогами. При этом отмечены дистрофические изменения опухоли, ее некроз и уменьшение размеров вплоть до ее исчезновения. Эффективность лечения зависит от степени дифференцировки клеток опухоли: чем она более дифференцированная, тем сильнее эффект. Лечение более длительное, не только до нормализации уровня ПРЛ и восстановления репродуктивной функции, но и продолжается в поддерживающей дозе в процессе диспансерного наблюдения, поскольку рецидивы чаще, чем при функциональной гиперпролактинемии. Установлено, что на фоне беременности применение бромокриптин (Парлодела*) или других препаратов нецелесообразно даже у больных с микроаденомой гипофиза. В период беременности обязательно наблюдение невропатолога и окулиста. Риска развития опухоли на фоне беременности можно избежать предварительным лечением бромокрипти-ном (Парлоделом*) в течение 1 года и более. На фоне беременности препараты отменяются.

При макроаденомах гипофиза предпочтение отдают нейрохирургическому вмешательству. В последние годы усовершенствование щадящих методов хирургического вмешательства трансфеноидальным доступом позволило производить селективное удаление аденомы без нарушения секреции других тропных гормонов гипофиза. Подфронтальный доступ при оперативном вмешательстве используется при супраселлярной аденоме с тенденцией роста в сторону височной области. При сдавлении опухолью перекреста зрительного нерва предпочтение отдают риносептальному доступу. При больших размерах опухоли рекомендуется предоперационное лечение бромокриптином (Парлоделом*), что делает аденому операбельной. Учитывая частые рецидивы опухоли, в послеоперационном периоде рекомендуется длительное назначение агонистов ДА. Положительным эффектом хирургического лечения считают

нормализацию уровня ПРЛ уже через 2 ч после операции; в течение 40 дней тестируется овуляция. Частота наступления беременности после хирургического лечения составляет примерно 40%. Следует отметить, что беременность должна протекать под строгим контролем, так как велик риск рецидива аденомы.

Помимо хирургического лечения, при макроаденомах эффективны рентгенотерапия и телегамматерапия. Однако наблюдалось много отрицательных результатов и осложнений, связанных с лучевым воздействием. В настоящее время расширилась возможность применения ионизирующего излучения с использованием высоких энергий. Отмечено, что при супервольтовой терапии возможно облучение гипофиза более высокими дозами, чем при обычной рентгенотерапии, причем без повреждения здоровых тканей. Перспективным является использование излучения протонов, специфически отличающихся от других видов излучения распространением энергии в тканях, что создает возможность точного разрушения только опухоли.

При функциональной гиперпролактинемии на фоне различных гинекологических заболеваний у женщин с бесплодием первоочередным должно быть лечение основного заболевания. После чего при планировании беременности можно назначать небольшие дозы бромкриптина (Парлодела*) (1,25-2,5 мг в день) под контролем уровня ПРЛ крови и базальной температуры. У женщин с СПКЯ терапия бромкриптином (Парлоделом*) проводится на фоне стимуляции овуляции в дозе 1,25- 2,5 мг/сут и отменяется при наступлении беременности.

Лечение первичного гипотиреоза проводится совместно с эндокринологом назначением тиреоидных препаратов: тиреоидина^а, левотироксина натрия (L-Тироксина*, Эутирокса*) или левотироксина натрия + лиотиронина + [калия йодида] (Тиреокомба^{ас}). Лечение, как правило, длительное, под контролем гормонов крови и общего самочувствия пациентки. Появление типичных признаков передозировки препаратов (сердцебиение, возбудимость, плаксивость, раздражительность, тремор и т.д.) требует снижения их дозы. На фоне лечения улучшается общее самочувствие, прекращается лактация и нормализуется овуляторный менструальный цикл. На фоне беременности обязательно продолжение приема тиреоидных препаратов, так как гипотиреоз является причиной неразвивающихся беременностей и пороков развития плода.

Достоверных данных о существенном влиянии эстрогенов на развитие гиперпролактинемии не получено, поэтому после нормализации уровней ПРЛ можно рекомендовать низкодозированные ГК [этинил-лэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*), диеногест + эстрадиола валерат (Клайра*)].

Прогноз при современных методах диагностики и лечения гипер-пролактинемии благоприятный как для здоровья, так и для реализации генеративной функции. Необходимо диспансерное наблюдение, особенно при пролактиномах гипофиза, для профилактики рецидива заболевания. С этой целью рекомендуют 1 раз в год проводить МРТ, осмотр окулиста, 2 раза в год - определение уровня ПРЛ крови.

Лекция 8. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Частыми заболеваниями, с которыми встречается гинеколог-эндокринолог, являются нейроэндокринные синдромы, обусловленные нарушением функции яичников и надпочечников. Их всех объединяют клинические проявления ГА. В связи с этим представляется целесообразным изложить основные данные об источниках продукции андрогенов у женщин.

В организме женщины половые гормоны образуются в яичниках и коре надпочечников. В процессе онтогенеза надпочечники и половые железы образуются из одного зачатка, и у некоторых низших представителей фауны они не разделены. В процессе эволюции надпочечник превратился в эндокринную железу, гормоны которого участвуют в реакциях жизнеобеспечения индивидуума; половые железы - в эндокринную железу, гормоны которых обеспечивают продолжение вида (размножение).

В коре надпочечников и яичниках гормоны синтезируются из единой материнской субстанции холестерина под влиянием определенных ферментов. Образование этих ферментов закодировано в определенных генах. Различия ферментных систем обеспечивают различия в синтезе стероидных гормонов надпочечников и яичников. В яичниках интенсивнее происходит образование половых гормонов андрогенов и эстрогенов. В коре надпочечников из холестерина образуются глюкокортикоиды (кортизол) и минералокортикоиды (дезоксикортикостерон, альдостерон), являющиеся основными гормонами надпочечников, и, как и в яичниках, прогестерон, андрогены, эстрогены (рис. 8.1).

Одним из вариантов нарушений являются избыточное образование андрогенов и развитие клинической симптоматики ГА: олигоменореи (или аменореи), бесплодия (ановуляторного) и оволосения по мужскому типу.

Другим вариантом выступает увеличение синтеза не только половых гормонов, но и глюкокортикоидов и реже минералокортикоидов.

Тогда, помимо ГА, манифестируют симптомы гиперкортицизма с преимущественным отложением жира на плечевом поясе и животе,

багровые полосы растяжения на коже, гипертензия и другие метаболические нарушения.

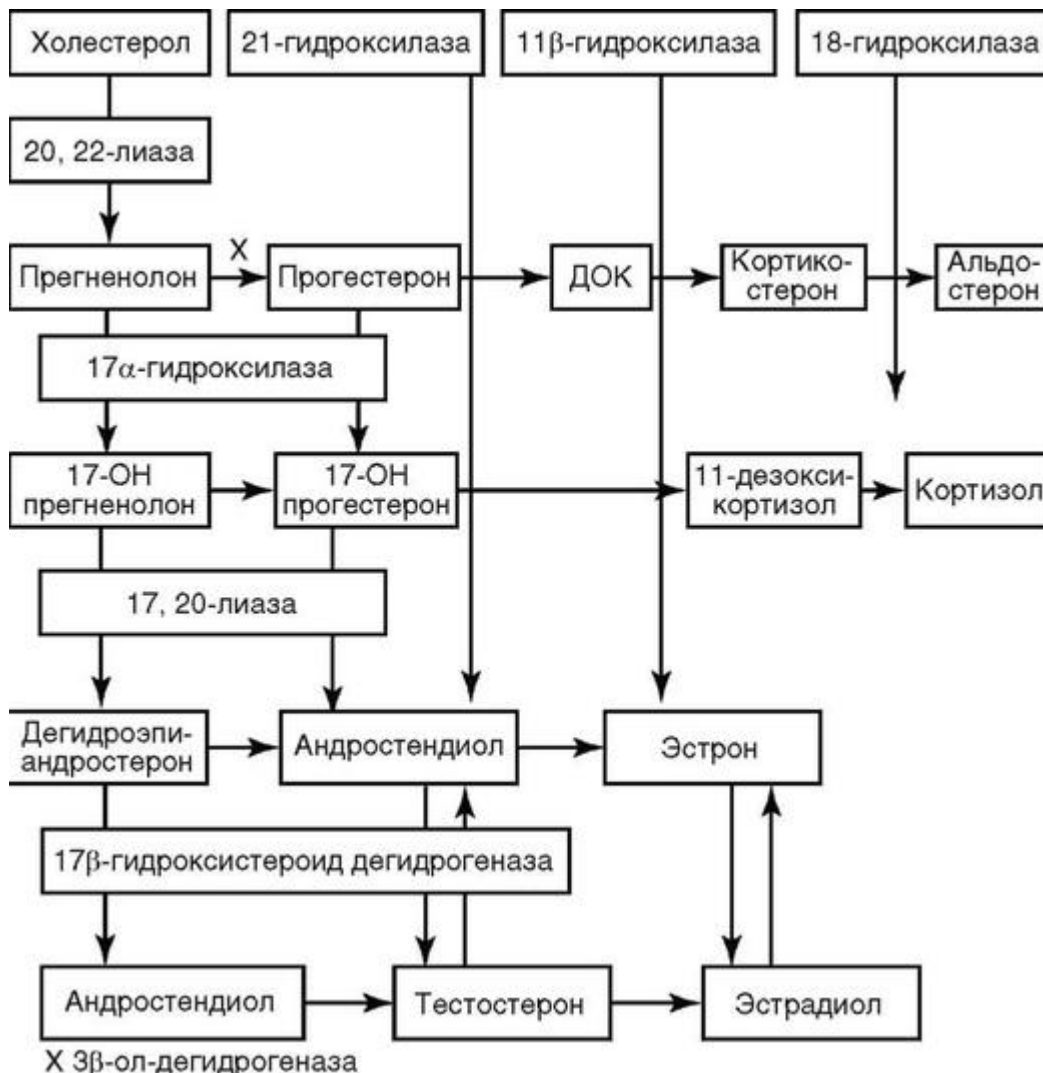


Рис. 8.1. Стероидогенез в яичниках и надпочечниках и ферменты, активирующие его различные этапы

Андрогены, образующиеся в надпочечниках и яичниках: тестостерон, андростендион, ДЭА и ДЭА-С. Частично тестостерон превращается в ДГТ под влиянием фермента 5α-редуктазы в тканях-мишенях (волосяные фолликулы, сальные железы, жировая ткань, кожа). ДЭА быстро превращается в ДЭА-

С. Сильными андрогенами (по степени андроген-ной активности) являются ДГТ и тестостерон, слабыми - ДЭА, ДЭА-С и андростендион. Если принять биологическую активность ДГТ за 300, то активность тестостерона равна 100, андростендиона - 10, а ДЭА - 5

(рис. 8.2).

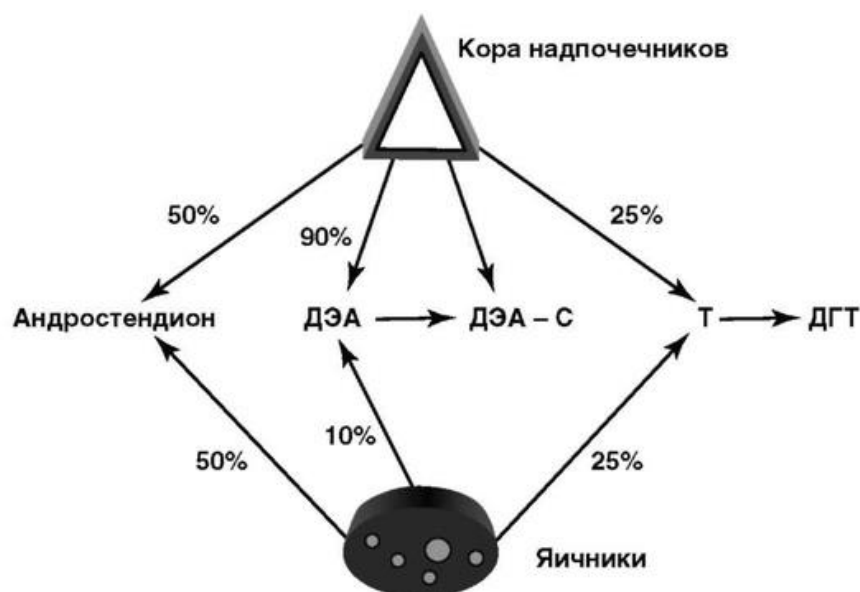


Рис. 8.2. Участие яичников и коры надпочечников в образовании андрогенов у женщин

Андрогены выделяются с мочой в виде метаболитов, объединяемых в группу 17-кетостероидов, по содержанию которых в моче можно судить об уровне андрогенов, но не об их источнике. На надпочечниковый источник андрогенов указывает повышенный уровень 17-ОНП и ДЭА-С в крови. Источник андрогенов определяется также с помощью пробы с глюкокортикоидами (например, с дексаметазоном). Поскольку синтез андрогенов регулируется АКТГ гипофиза, глюкокортикоидные препараты тормозят образование андрогенов и снижают их уровень в крови (и метаболитов в моче). Эта проба на сегодня используется редко. Наиболее информативно изменение содержания 17-ОНП и ДЭА-С в крови, имеющих надпочечниковое происхождение. Также используется проба с АКТГ. При введении препаратов АКТГ происходит увеличение синтеза надпочечниковых андрогенов, уровни 17-ОНП и ДЭА-С повышаются в 5 раз и более. На сегодня проба с АКТГ является «золотым стандартом» в диагностике ВДКН.

Тестостерон в крови связан с так называемыми транспортными белками, ГСПС, и только 1-3% тестостерона находятся в свободном состоянии и биологически активны. Содержание ГСПС колеблется и в значительной степени зависит от уровня эстрадиола и инсулина, под влиянием которого образование их в печени снижается и уровень биологически активного тестостерона повышается.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНДРОГЕНОВ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИН

В репродуктивных тканях-мишенях:

- атрофия миометрия, эндометрия, железистой ткани МЖ;
- атрезия антральных фолликулов и стимуляция образования инги-бина в гранулезных клетках фолликулов яичников;
- подавление секреции ГнРГ в гипоталамусе и гонадотропинов в гипофизе.

В нерепродуктивных тканях-мишенях:

- стимулируют рост волос и секрецию сальных желез в коже;
- усиливают процессы синтеза белка и способствуют увеличению мышечной массы;

- усиливают остеосинтез и окостенение эпифизарных зон роста костей;
- способствуют периферической ИР, изменяя состав мышечных волокон;
- способствуют задержке жидкости в тканях.

Клиническими проявлениями ГА независимо от источника являются:

- нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома - от олигоменореи до аменореи;
- нарушение генеративной функции - от ановуляторного бесплодия до ранних потерь беременности;
- гирсутизм - оволосение по мужскому типу на так называемых андрогензависимых областях тела: лицо, околососковые поля, внутренняя поверхность бедер, грудина, ягодицы;
- гипертрихоз - избыточное оволосение так называемых андроген-независимых областях тела: голенях, предплечье, спине;
- вирилизация - сочетание гирсутизма с огрубением голоса, увеличением клитора, облысением. Степень развития вирильного оволосения обусловлена уровнем андрогенов, а также числом волосяных фолликулов в коже и уровнем 5 α -редуктазы. Она варьирует у разных рас и этнических групп. Например, у жителей некоторых азиатских стран (Китай, Япония) она минимальна, у жителей Кавказа - максимальна.

Классификация причин ГА:

- увеличение секреции андрогенов в яичниках и надпочечниках функционального или опухолевого генеза;
- увеличение уровня свободного тестостерона (биологически активного) за счет уменьшения образования ГСПС (транспортных белков);
- увеличение превращения менее активных андрогенов в более активные (повышение активности 5 α -редуктазы).

Самыми распространенными клиническими вариантами ГА являются СПКЯ и ВДКН, а также МС у женщин репродуктивного возраста, когда имеют место сочетанные функциональные нарушения синтеза андрогенов в надпочечниках, яичниках, жировой ткани и кортизола в надпочечниках.

Вирилизирующие опухоли надпочечников и яичников - достаточно редкие заболевания.

Клинические проявления ГА присущи также синдрому Иценко- Кушинга - тяжелому эндокринному заболеванию, вызванному опухолью надпочечников или гиперсекрецией АКТГ в гипофизе. При этом заболевании клинические проявления андрогензависимой дерматопа-тии (гирсутизм, акне, сальная кожа), нарушения менструального цикла и ановуляторного бесплодия отодвигаются на второй план гипергликемией, гипертензией, ОП, атрофией мышц, ожирением. Эти симптомы являются результатом резкого повышения образования кортизола надпочечниками. Лечение таких больных проводится в эндокринологической клинике.

ВДКН была описана в начале 1950-х гг. L. Wilkins и A. Bondjiovanni и названа врожденным аденогенитальным синдромом - простой вирилизирующей гиперплазией надпочечников, вызывающей ложный мужской гермафродитизм девочек. Изучение механизмов формирования этого заболевания сыграло большую роль в развитии гинекологической эндокринологии. В дальнейшем были изучены гормональные аспекты аденогенитального синдрома и его клинические формы. Был предложен термин «врожденная гиперплазия коры надпочечников», однако гиперплазия надпочечников не всегда имеет место. В настоящее время более приемлемым считается термин «врожденная дисфункция коры надпочечников». Гинекологи больше встречаются с пациентками с НК-ВДКН, которые манифестируют в постпубертатном возрасте и характеризуются нерезко выраженными симптомами ГА.

Частота НК-ВДКН составляет от 0,3 до 3,7% в общей популяции (Дедов И.И. и др., 2002).

ПАТОГЕНЕЗ

ВДКН - аутосомно-рецессивное заболевание, следствие врожденного дефицита фермента 21-гидроксилазы, приводящего к нарушению синтеза стероидов в надпочечниках на этапе превращения 17-ОНП в дезоксикортизол. Дефицит 21-гидроксилазы в подавляющем большинстве случаев не полный (80%), а частичный, поэтому симптоматики дефицита кортизола при ВДКН не наблюдается. Степень дефицита фермента обуславливает уровень ГА и соответствующую клиническую картину. Выделяют так называемую классическую форму ВДКН, когда дефицит фермента выражен значительно и гиперпродукция андрогенов начинается внутриутробно с 9-10-й недели эмбриональной жизни, с началом гормональной секреции надпочечников плода, и позднюю форму ВДКН - НК-ВДКН, когда дефицит фермента проявляется в пубертатном или постпубертатном периоде, как правило, после периодов усиления гормональной функции надпочечников (адренархе, стресс, беременность, аборт).

На рис. 8.3 представлены упрощенные этапы синтеза стероидов в надпочечниках при ВДКН. Значком × указан этап, на котором происходит частичная блокада синтеза стероидов при врожденном дефиците 21-гидроксилазы. При этом увеличивается синтез 17-ОНП и андрогенов (ДЭА, ДЭА-С, андростендиона и тестостерона).

Избыточное выделение андрогенов надпочечниками тормозит выделение гонадотропинов, следствием чего является нарушение роста и созревания фолликулов в яичниках (рис. 8.4).

КЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гиперпродукция андрогенов начинается внутриутробно, с началом гормональной функции надпочечников - с 9-10-й недели внутриутробной жизни (период формирования плаценты). Под влиянием избытка андрогенов нарушается половая дифференцировка плода женского хромосомного пола. В этот период внутриутробной жизни гонады имеют уже четкую половую принадлежность, внутренние половые органы также имеют присущее женскому полу строение, а наружные половые органы находятся в стадии формирования. Под влиянием избытка тестостерона происходит вирилизация наружных половых органов женского плода: половой бугорок увеличивается, превращаясь в пенисообразный клитор, сливаются лабиосокральные складки, приобретая вид мошонки, уrogenитальный синус не разделяется на уретру и влагалище, а персистирует и открывается под пенисообразным клитором. Такая вирилизация приводит к неправильному определению пола при рождении ребенка (что в настоящее время наблюдается редко). Поскольку гонады имеют женское строение (яичники), эта патология получила еще одно название - ложный женский гермафродитизм. Гиперпродукция андрогенов во внутриутробном периоде вызывает гиперплазию надпочечников; такую форму ВДКН называют классической врожденной гиперплазией надпочечников, а дети являются пациентами детских эндокринологов. Тактика их ведения и лечения разработана, что позволяет вовремя провести хирургическую коррекцию пола и направить дальнейшее развитие по женскому типу. Контингент гинекологов-эндокринологов составляют поздние НК-ВДКН формы.

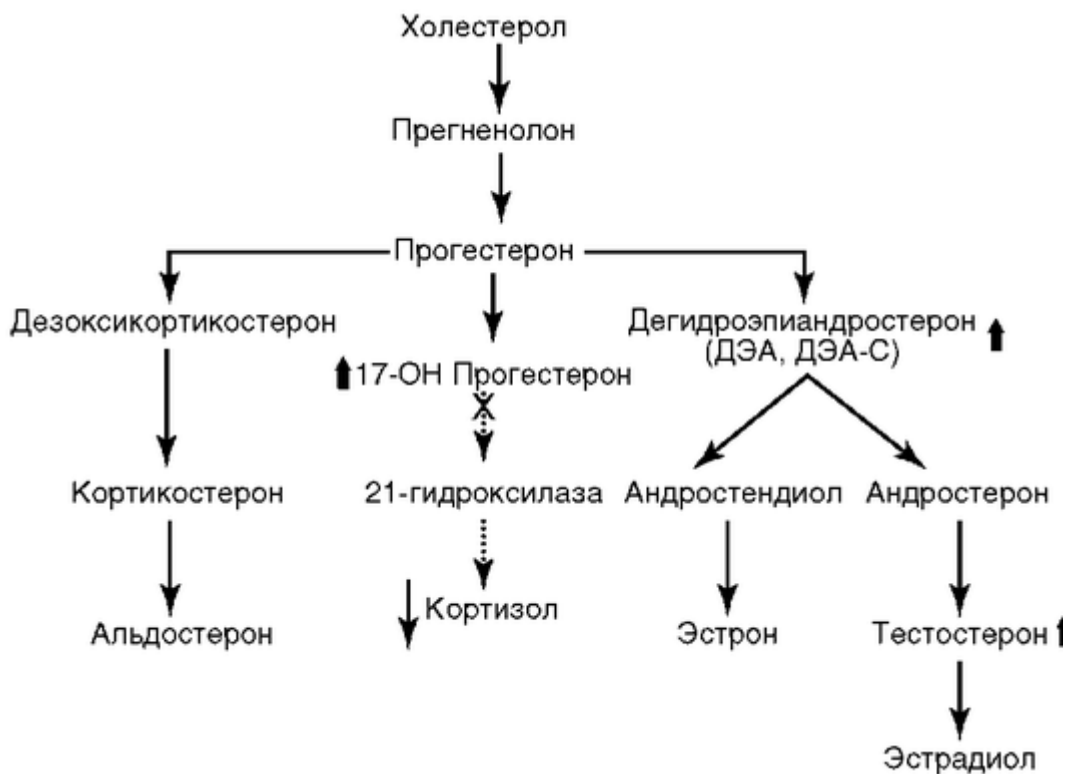


Рис. 8.3. Стероидогенез в надпочечниках при врожденной дисфункции коры надпочечников

ПУБЕРТАТНАЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

При этой форме ВДКН врожденный дефицит 21-гидроксилазы проявляется в пубертатном периоде, во время физиологического усиления гормональной функции коры надпочечников, в так называемый период адренархе - за 2-3 года до наступления менструации. Физиологическое увеличение секреции андрогенов в этом возрасте обеспечивают пубертатный «скачок роста» и появление полового оволосения.

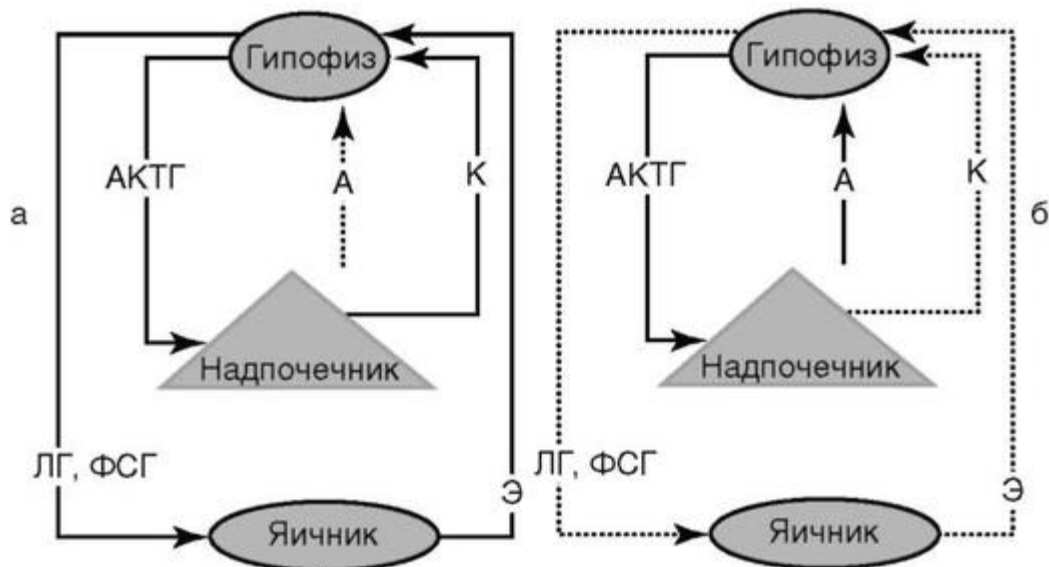


Рис. 8.4. Нарушение функции яичников при врожденной дисфункции коры надпочечников: А - андрогены; К - кортизол; Э - эстрогены; а - норма; б - врожденная дисфункция коры надпочечников

Клиническая картина характеризуется поздним менархе, первая менструация приходит в 15-16 лет, тогда как в популяции - в 12-13 лет. Менструальный цикл имеет неустойчивый или нерегулярный характер с тенденцией к олигоменорее. Интервал между месячными составляет 34-45 дней. Гирсутизм имеет выраженный характер, рост стержневых волос отмечается по белой линии живота,

на верхней губе, околососковых полях, внутренней поверхности бедер. Отмечаются множественные акне в виде нагноившихся волосяных фолликулов и сальных желез, кожа лица жирная, пористая. Девушки характеризуются высоким ростом, телосложение имеет резко выраженные мужские или интерсексуальные черты: широкие плечи, узкий таз. МЖ гипопластичны. Основной жалобой, приводящей к врачу, является гирсутизм, угревая сыпь и неустойчивый менструальный цикл.

ПОСТПУБЕРТАТНАЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ)

Клинические проявления манифестируют в репродуктивном возрасте, часто после самопроизвольного выкидыша на раннем сроке беременности, неразвивающейся беременности, медицинского аборта, нейроинфекций и стрессовых ситуаций. Женщины отмечают нарушение менструального цикла по типу удлинения межменструального промежутка, тенденцию к задержкам и оскудению месячных. Поскольку ГА развивается поздно и имеет «мягкий» характер, гирсутизм выражен незначительно: скудное оволосение белой линии живота, околососковых полей, над верхней губой, на голени. МЖ развиты соответственно возрасту, телосложение имеет чисто женский тип. Помимо описанных выше неклассических форм, существует так называемая латентная форма - гетерозиготное носительство мутантного гена, кодирующего 21-гидроксилазу. При этом в генотипе сосуществуют нормальный и мутантный гены. Нормальный ген полностью компенсирует мутантный, и недостаточность 21-гидроксилазы появляется только при дополнительных нагрузках на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: беременность, аборт, стресс, пубертатный период (адренархе). Проявления ГА при латентной форме отсутствуют, и менструальный цикл имеет овуляторный характер. Единственным симптомом может быть невынашивание на ранних сроках беременности, о чем следует помнить у пациенток с ранними потерями беременности.

ДИАГНОСТИКА

Помимо анамнестических и фенотипических данных (телосложение, оволосение, состояние кожи, развитие МЖ) при установлении диагноза решающее значение имеют гормональные исследования.

При ВДКН синтез стероидов нарушен на этапе 17-ОНП. Следовательно, гормональным признаком является повышение уровня в крови 17-ОНП, а также ДЭА-С.

Дефицит 21-гидроксилазы приводит к усилению образования андрогенов. Это тормозит выделение гонадотропинов и опосредованно рост и созревание фолликулов. В зависимости от степени дефицита 21-гидроксилазы функция яичников нарушается от ановуляции до формирования неполноценного желтого тела. При нарушении нормального фолликулогенеза доминантный фолликул не достигает диаметра 18 мм и соответственно адекватных концентраций эстрадиола для полноценной пролиферации, которая необходима для секреторной трансформации и полноценной имплантации. В случае наступления беременности она прерывается на ранних сроках, поскольку лютеинизация клеток гранулезы фолликула диаметром менее 18 мм приводит к недостаточному синтезу прогестерона.

Самым информативным является повышение уровня 17-ОНП в крови, что используется для дифференциальной диагностики с другими эндокринными нарушениями, проявляющимися симптомами ГА. Определение 17-ОНП, тестостерона, ДЭА, ДЭА-С в крови проводится до и после пробы с глюкокортикоидами, например с дексаметазоном. Снижение уровня указанных стероидов в крови и моче на 70-75% указывает на надпочечниковое происхождение. Как уже было отмечено, на сегодня эта проба утратила свое значение. В современной клинике основным диагностическим тестом считается проба с препаратом АКТГ. После определения 17-ОНП в 8 ч утра вводится АКТГ и через 30, 60 мин в крови определяют уровни 17-ОНП, Т, ДЭА, ДЭА-С. Повышение уровня этого метаболита в 5 раз и более указывает на дефицит 21-гидроксилазы. Проба с АКТГ является «золотым стандартом» в диагностике НК-ВДКН.

Диагностическое значение имеет и УЗИ яичников. Поскольку при ВДКН имеет место ановуляция, эхоскопически отмечают наличие фолликулов различной степени зрелости, не достигающих преовуляторных размеров, так называемых МФЯ; размеры яичников могут быть несколько больше нормы. Однако в отличие от яичников при СПКЯ в них не увеличен объем стромы, и нет типичного для этой патологии расположения мелких фолликулов в виде «ожерелья» под капсулой яичника. В

некоторых циклах УЗИ за неделю до менструации обнаруживает неполноценное желтое тело. У пациенток с НК-ВДКН чаще менструальный цикл нестойчивый по типу «нестойкой олигоменореи».

Стандартное определение уровня 17-ОНП (при его нормальном значении) позволяет исключить ВДКН, но этого недостаточно для исключения неклассических форм ВДКН, поскольку незначительное повышение 17-ОНП и ДЭА-С нередко сопутствует СПКЯ. Напомним, что биосинтез андрогенов в яичниках контролируется цитохромом P450c17, который также ответственен за продукцию надпочечниковых андрогенов. При двукратном определении базальных концентраций 17-ОНП в пределах от 6 (9) до 15 (20) нмоль/мл или от 2 до 8 нг/мл проводят тест с АКТГ, который является «золотым стандартом» в диагностике недостаточности C21-гидроксилазы, т.е. НК-ВДКН. Генетические исследования на выявление мутаций гена CYP21 позволяют уточнить причину ВДКН, однако ничего не меняют в лечебной тактике. Любое сомнение в диагнозе НК-ВДКН должно трактоваться в пользу отказа от назначения глюкокортикоидов (Мельниченко Г.А. и др., 2008, 2009). По данным R. Azziz et al. (1999, 2007), С. Moran et al. (2000), у 90% пациенток с НК-ВДКН повышены базальные концентрации 17-ОНП - более 2 нг/мл в преовуляторном периоде. Использование пробы с дексаметазоном не применяется для скрининга. Уровень 17-ОНП менее 2 нг/мл исключает ВДКН. Проба с АКТГ - повышение значения 17-ОНП до 10-12 нг/мл - через 30-60 мин после введения АКТГ диагностирует ВДКН. По нашим данным, при двукратном определении в крови 17-ОНП более 2,5 нг/мл (одно в преовуляторном периоде или на фоне ОК) устанавливается диагноз НК-ВДКН (Манухина Е.И., Геворкян М.А., 2011).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводится с пациентками СПКЯ при нормальной массе тела, для которого характерны олигоменорея с менархе, хроническая ановуляция, увеличенные в объеме яичники (данные УЗИ) и отрицательные пробы с АКТГ. Дифференцировать классическую форму ВДКН необходимо также с гормонально-активными опухолями яичников и надпочечников, что встречается крайне редко. При опухолях клиническая картина характеризуется быстрым нарастанием симптомов вирилизации: огрубение голоса, увеличение клитора, аменорея, атрофические процессы в МЖ и матке. При гинекологическом исследовании, и особенно при УЗИ, определяется одностороннее увеличение яичников или надпочечников. Опухоли малых размеров (до 1 см в диаметре) определяются с помощью КТ или МРТ. На наличие опухоли указывает отрицательная проба с глюкокортикоидами (дексаметазоном). Уровень андрогенов в крови не изменяется, что указывает на их автономную продукцию опухолевой тканью, независимой от стимуляции АКТГ.

ЛЕЧЕНИЕ

Первым этапом терапии целесообразно проведение патогенетического лечения - подавление продукции надпочечниковых андрогенов и восстановление функции яичников. Подобная терапия была предложена еще в 1960-е гг. и не изменялась в течение десятилетий. Она основана на подавлении секреции АКТГ и, как следствие, андрогенной функции надпочечников при применении глюкокортикоидных препаратов. Современная клиника использует дексаметазон, метилпреднизолон (Метипред*). Терапевтическая доза дексаметазона - 0,75-0,5-0,25 мг/сут в зависимости от формы ВДКН (классическая, неклассическая), метилпреднизолон (Метипреда*), длительность лечения - 4-6 мес под контролем определения уровня 17-ОНП в крови. Критерием эффективности терапии являются нормализация менструального цикла, овуляция при УЗ-мониторинге, двухфазная базальная Т. Таким образом:

1-й этап (4-6 мес) - дексаметазон (0,75-0,5-0,25 мг/сут). Под контролем:

- определения уровня андрогенов в крови (17-ОНП);
- тестирования овуляции;
- УЗ-мониторинг фолликулогенеза.

2-й этап. При планировании беременности и при указании на недостаточность желтого тела дополнительно назначают препараты прогестерона [дидрогестерон (Дюфастон*) по 20 мг/сут или прогестерон (Утрожестан*) по 200 мг с 16-го по 25-й день цикла]. При ановуляции

рекомендуется кломифен по 50 мг/сут с 5-9-го или 3-7-го дня цикла на фоне продолжающегося приема глюкокортикоидов и гестагенов во второй фазе цикла.

3-й этап. При наступлении беременности - во избежание ее прерывания - терапия глюкокортикоидами (метилпреднизолон) и гестагенами продолжается до 16-18-й недели - срока окончательного формирования плаценты, обеспечивающей нормальное развитие плода. Профилактическое применение дидрогестерона (Дюфастона*) по 20 мг/сут или прогестерона (Утрожестана*) по 200 мг/сут, который защищает плод и, активируя гуморальный иммунитет, подавляет клеточный, способствующий отторжению плода как аллотрансплантата. Применение препаратов прогестерона оказывает миорелаксирующий эффект, основанный на антипростагландиновом действии. При появлении признаков (клинических и эхографических) угрозы прерывания беременности доза дидрогестерона (Дюфастона*) повышается до 40-60 мг или прогестерона (Утрожестана*) до 800 мг при включении седативных препаратов, спазмолитиков, витаминов. При непрекращающихся кровянистых выделениях назначают препараты натуральных эстрогенов [эстрадиол (Прогинова*, Эстрофем*)] 2-4-6 мг/сут. При прекращении кровянистых выделений дозы препаратов постепенно снижают. Если пациентка в беременности не заинтересована, вторым этапом терапии является лечение проявлений андрогензависимой дерматопатии (избыточное оволосение, угревая сыпь) и нормализация менструального цикла.

Лечение гирсутизма и акне (см. лекцию 11).

При поздней неклассической форме ВДКН, нерезко выраженных кожных проявлениях ГА, при неустойчивом цикле, незаинтересованности в беременности ГТ глюкокортикоидами не показана.

Осложнения глюкокортикоидной терапии, по данным Шустиковой Е.Ф., 2011.

- Назначение ГК препаратов пациенткам с ГА приводит к достоверному увеличению частоты гестозов с 13,3 до 35,2%.
- Патогенетически необоснованным является назначение ГК пациенткам с яичниковой и смешанной ГА (СПКЯ, МС).
- Применение ГК способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции; нарушениям в системе гемостаза (подавление фибринолиза; ↑ показатели ПИ, фибриногена, АЧТВ, РФМК).
- Эти изменения в системе гемостаза характерны для хронического ДВС-синдрома.

В предыдущих исследованиях (Арутюнян А. и соавт., 2007) применение ГК у беременных с АФС приводит к формированию тромбоцитопатии потребления при гестозе.

Лекция 9. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

СПКЯ - гетерогенное заболевание, характеризующееся ГА, ано-вульгией и эхографическими признаками ПКЯ. СПКЯ - одна из наиболее частых причин нарушения менструальной и генеративной функций. Частота данного заболевания составляет примерно 8-11% среди женщин репродуктивного возраста, в структуре эндокринного бесплодия достигает до 70%, а у женщин с гирсутизмом ПКЯ выявляются в 75-80% случаев.

Для СПКЯ характерна хроническая ановуляция с нарушением менструального цикла в сочетании с клиническими (гирсутизм, угревая сыпь) и/или биохимическими (повышение уровня андрогенов в крови) проявлениями ГА. Однако в последние годы в связи с гетерогенностью клинических и биохимических проявлений изменились и критерии диагностики. Так, в 2003 г. Европейским обществом фертильности человека и Американским обществом репродуктивной медицины было предложено устанавливать диагноз СПКЯ на основании обязательного наличия двух из трех предложенных критериев:

- ГА;
- хроническая ановуляция;

- эхографические признаки ПКЯ.

Со времен классической публикации Штейна и Левенталя (1935) предложено много различных гипотез патогенеза, но ни одна из них не раскрыла до конца причин возникновения сложных эндокринных и метаболических нарушений.

СПКЯ (первичные ПКЯ) формируются с возраста менархе, а вторичные ПКЯ являются исходом различной эндокринной патологии у женщин репродуктивного возраста: ВДКН, МС репродуктивного возраста, гиперпролактинемии, болезни Кушинга и др. Однако следует отметить, что при длительном существовании вторичных ПКЯ их макро- и микроскопическая характеристики не отличаются от характеристик при СПКЯ. И основную роль в этом играет длительность хронической ановуляции и яичниковой ГА, а также сопутствующие метаболические нарушения. В последние десятилетия интерес исследователей привлекают метаболические изменения, приводящие к ИР и, как следствие, ГИ в патофизиологии СПКЯ.

Впервые о сочетании ГА и ИР при СПКЯ было сообщено J. Burghen и др. в 1980 г. Это способствовало развитию гипотезы о том, что ожирение и ГИ могут играть основную роль в патогенезе СПКЯ у ИР пациенток. Однако умеренная ГИ отмечается также и у пациенток с нормальной массой тела.

При ИР нарушается утилизация глюкозы периферическими тканями (прежде всего мышцами), что приводит к компенсаторной ГИ, которая поддерживает нормальный уровень глюкозы в крови. Если же гиперфункции β -клеток поджелудочной железы не в состоянии поддерживать нормогликемию, возникает состояние относительной недостаточности инсулина, что клинически проявляется гипергликемией, т.е. нарушением толерантности к глюкозе и развитием ИНСД. Поэтому ранним проявлением ИР будет повышение стимулированного глюкозой уровня инсулина. Нарушение толерантности к глюкозе возникает в том случае, когда стимулированная ГИ не снижает уровень глюкозы до нормальных значений через 2 ч после проведения глюкозотолерантного теста.

В последние годы изучается роль местных овариальных факторов, регулирующих процесс фолликулогенеза и биосинтеза андрогенов ауто-паракринным действием на уровне клеточного метаболизма. В частности, показана роль апоптоза (или запрограммированной гибели клетки) - важного физиологического процесса, необходимого для поддержания постоянного клеточного состава органов и тканей. В физиологии РС благодаря апоптозу происходит постоянный процесс атрезии фолликулов. Полагают, что формирование СПКЯ может быть результатом дисбаланса между процессами пролиферации клеток и апоптозом. Кроме того, имеются убедительные данные о генетически детерминированной дисрегуляции цитохрома P450c17 - ключевого фермента в биосинтезе овариальных и надпочечниковых андрогенов, что объясняет часто сопутствующую СПКЯ гиперпродукцию адринальных андрогенов. В настоящее время предполагается аутосомно-доминантный тип наследования СПКЯ. Приоритет отдается генам, связанным с фолликуло- и стероидогенезом.

Таким образом, единой гипотезы патогенеза пока нет, а кардинальными признаками СПКЯ являются:

- овариальная ГА;
- хроническая ановуляция;
- эхографические признаки ПКЯ.

Напомним основные механизмы стероидогенеза в яичниках. Синтез андрогенов происходит в клетках тека фолликулов и строме. Основными регуляторами синтеза андрогенов являются ЛГ, ИФР, цитохром P450c17 - ключевой фермент в биосинтезе андрогенов не только в яичниках, но и в надпочечниках. В метаболизме андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон) - так называемый процесс ароматизации андрогенов - участвует цитохром P450-арома. Синтез этого фермента регулируется ФСГ

(рис. 9.1).

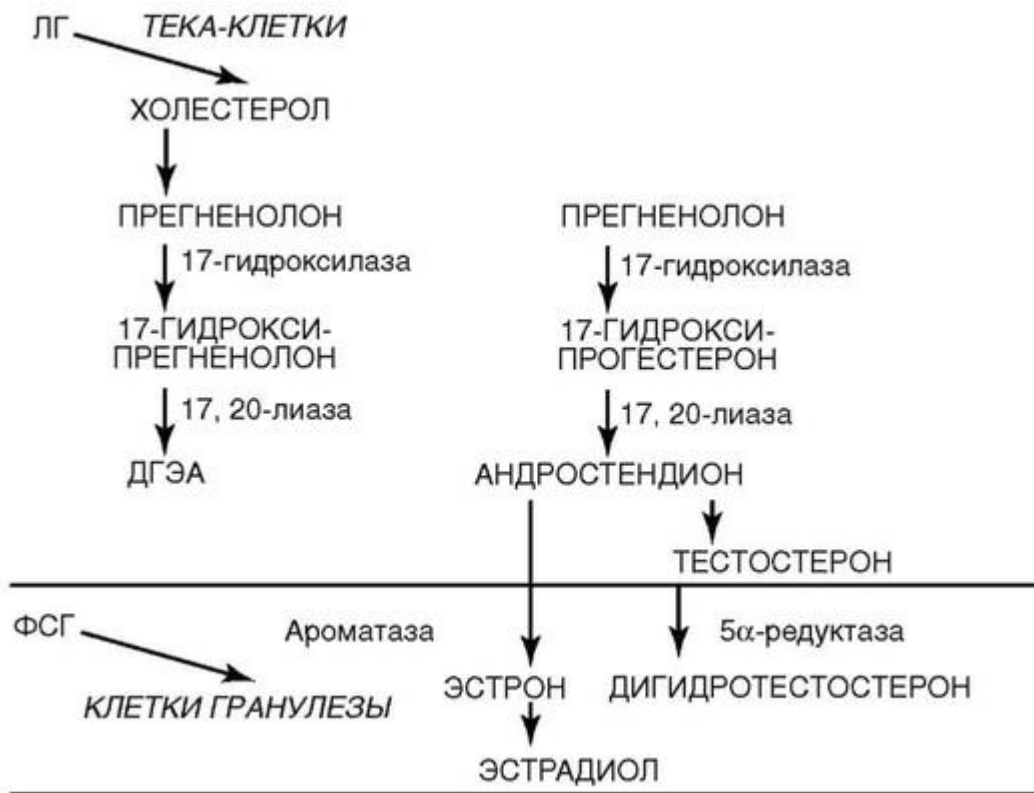


Рис. 9.1. Биосинтез стероидов в яичниках. Цитохром P450c17 активирует 17 α -гидроксилазу, 17, 20-лиазу. Цитохром P450-арома активирует ароматазу

МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

1. *Повышение уровня ЛГ* в результате нарушения циклического ритма выделения ГнРГ, формирующегося в пубертатном возрасте, в период становления функции РС. Возможной причиной являются генетические факторы. Важная роль отводится нейроинфекциям, в частности тонзиллогенной, в результате нарушается нейроэндокринный контроль секреции ГнРГ. Известно, что период полового созревания является критическим в жизни девочки; на его фоне генетические и средовые факторы способствуют манифестации различных нейроэндокринных синдромов. Гиперстимуляция ЛГ нарушает фолликулогенез в яичниках; формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека клеток, стромы и увеличением синтеза андрогенов. В результате относительного дефицита ФСГ, необходимого для синтеза цитохрома P450-арома, активирующего ферменты для метаболизма андрогенов в эстрогены, происходит накопление андрогенов и дефицит эстрадиола. По механизмам отрицательной обратной связи уменьшение уровня эстрадиола стимулирует синтез ЛГ, что приводит к повышению базального уровня ЛГ, т.е. к хронической гиперсекреции ЛГ (рис. 9.2).



Рис. 9.2. Причины овариальной гиперандрогении

Однако повышенные концентрации ЛГ отмечены только у 65-70% пациенток с СПКЯ. Показано, что имеется гиперреакция тека-клеток ПКЯ на нормальные уровни ЛГ, что проявляется гиперпродукцией 17-ОНП - предшественника андрогенов.

2. Важным механизмом ГА является часто сопутствующая СПКЯ ИР - уменьшение утилизации глюкозы периферическими тканями. В результате возникает компенсаторная ГИ. Причины ИР до конца не изучены, но представляются многофакторными. Важная роль отводится генетическим факторам и изменению метаболизма инсулина в печени. Кроме того, андрогены изменяют структуру мышечной ткани в сторону превалирования мышечных волокон II типа, менее чувствительных к инсулину, что обуславливает ИР. Сопутствующее ожирение, чаще висцеральное, усугубляет имеющиеся нарушения чувствительности к инсулину, повышая его уровень и оказывая синергичный эффект.

Действие инсулина реализуется не только через инсулиновые рецепторы, но и рецепторы к ИФР. Инсулин и ИФФ-1 способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза.

Ранее полагали, что этот процесс регулируется концентрацией в крови эстрадиола - снижение его уровня усиливает клиренс ГСПС в печени. Однако показано, что именно инсулин регулирует продукцию ГСПС. При ГИ синтез ГСПС снижается, что приводит к повышению концентраций свободных фракций как тестостерона, так и эстрадиола. Кроме того, инсулин подавляет продукцию протеинов, связывающих ИФР-1 (ИФР-СП), повышая их биологическую активность, следовательно, и синтез андрогенов в яичниках (рис. 9.3).

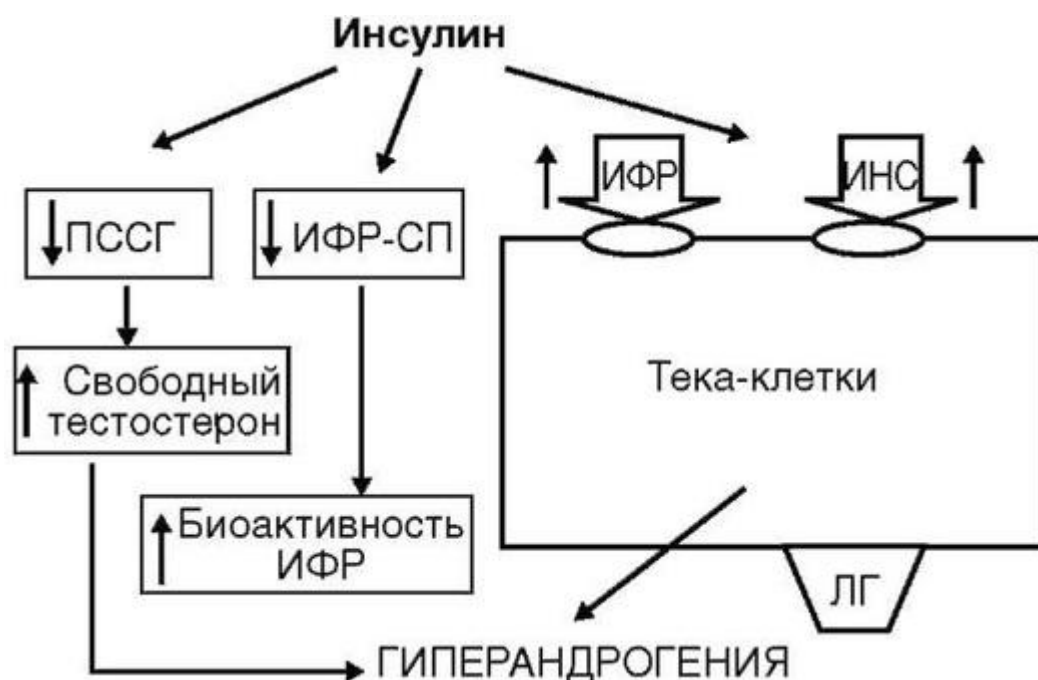


Рис. 9.3. Роль инсулина в патофизиологии синдрома поликистозных яичников

3. Из экстраовариальных факторов важная роль в ГА принадлежит *жировой ткани*, которая является местом внегонадного синтеза половых стероидов. Этот процесс имеет автономный характер, не зависит от гонадотропной стимуляции. Причем отмечена положительная корреляция между ИМТ и содержанием в крови тестостерона. Таким образом, жировая ткань является источником андрогенов и эстрогенов (в основном эстрона) внегонадного происхождения. Более того, причиной висцерального ожирения является нарушение нейроэндокринного контроля гипоталамических центров, ответственных за пищевое поведение. Те же механизмы ответственны за повышение синтеза кортиколиберина, АКТГ и, как следствие, за активацию стероидогенной функции коры надпочечников. В результате повышается продукция не только адренальных андрогенов, но и кортизола, усугубляющего имеющиеся метаболические нарушения, распределение жировой ткани по андроидному типу. Роль висцерального ожирения в метаболизме жиров, углеводов и формировании компонентов МС представлена в лекции 10.

4. Гиперпродукцию андрогенов в яичниках при СПКЯ с нормальной массой тела и надпочечниковой ГА можно объяснить *генетически детерминированной дисрегуляцией цитохрома P450c17* - ключевого фермента в синтезе андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках. В связи с этим была выдвинута гипотеза об общности и генетической детерминанте формирования овариальной, надпочечниковой ГА и ИР у определенной группы пациенток с СПКЯ при нормальной массе тела.

ХРОНИЧЕСКАЯ АНОВУЛЯЦИЯ (АНОВУЛЯТОРНОЕ БЕСПЛОДИЕ)

Механизмы хронической ановуляции до конца не изучены, но имеются убедительные гипотезы, изложенные в монографиях М.А. Геворкян и Т.А. Назаренко. Можно полагать, что причиной ановуляции является нарушение механизмов селекции доминантного фолликула на этапе малых антральных фолликулов. Рекрутирование доминантного фолликула происходит под влиянием ФСГ, уровень которого при СПКЯ снижен. Установлено также, что в выборе доминантного фолликула ключевую роль играет ангиогенез в строме и клетках фолликулов, который обеспечивает СЭФР. В ПКЯ повышена экспрессия СЭФР, что приводит к нарушению кровоснабжения и проницаемости сосудистой стенки и препятствует селекции доминантного фолликула. Наконец, показано, что экспрессия ингибиторов апоптоза в крови при СПКЯ повышена, что приводит к торможению апоптоза и подавлению механизмов атрезии малых антральных фолликулов - таковы возможные механизмы хронической ановуляции и, следовательно, первичного бесплодия.

КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА

ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

На основании анализа современной литературы и многочисленных исследований, посвященных данной проблеме и проводимых в течение более 20 лет на кафедре акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, можно предположить два варианта патогенеза СПКЯ у пациенток с нормальной массой тела и у инсулинорезистентных пациенток с ожирением (рис. 9.4).

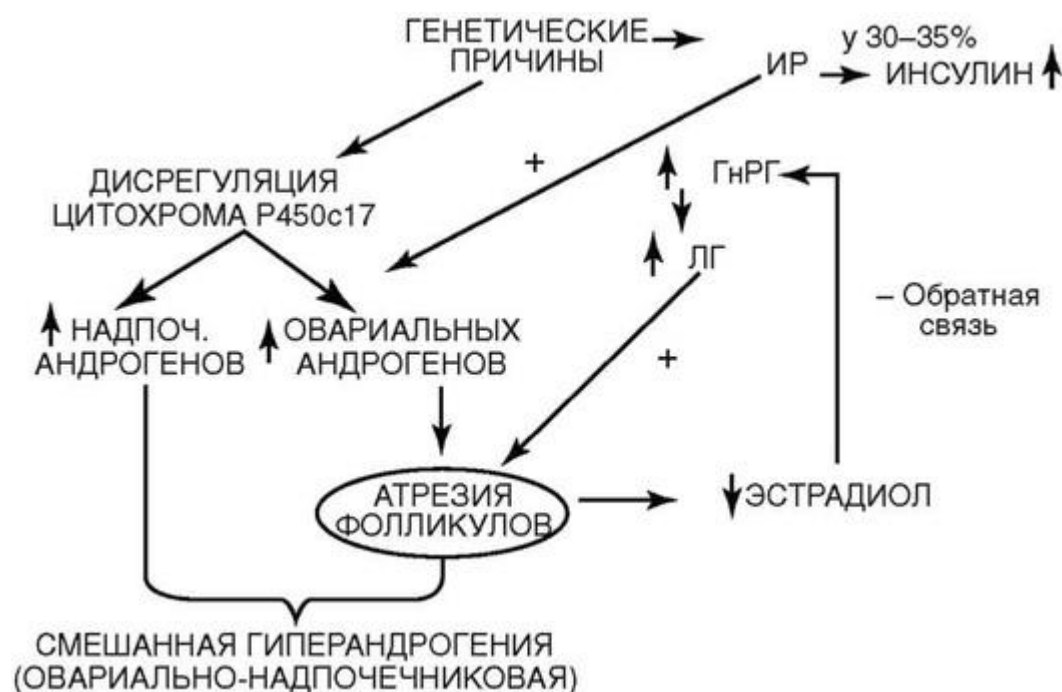


Рис. 9.4. Патогенез синдрома поликистозных яичников при нормальной массе тела

На одни и те же генетические причины надпочечниковой и яичниковой ГА у пациенток с нормальной массой тела указывают и данные анамнеза и клиники. Частота перенесенных заболеваний у них не выше, чем в популяции. Кроме нарушений менструальной и генеративной

функций, их больше ничего не беспокоит, тогда как у пациенток с ожирением имеется множество диэнцефальных симптомов, повышена частота острых респираторных вирусных инфекций, что указывает на центральный, гипоталамический генез заболевания. Патогенез СПКЯ у инсулинорезистентных больных представлен на рис. 9.5.

Физиология пубертата характеризуется ИР, обусловленной повышенной продукцией гормона роста. Инсулин как важный митогенный гормон необходим в пубертате в повышенных концентрациях для нормального физического развития и созревания органов и тканей РС.

Известно, что примерно у 30% пациенток с СПКЯ отмечается надпочечниковая ГА. Механизмы повышенной продукции андрогенов при нормальной и избыточной массе тела различны. Так, у пациенток с нормальной массой тела наиболее вероятно дисрегуляция цитохрома P450c17, что приводит к повышенной продукции адренальных и овариальных андрогенов по единому механизму. У пациенток с ожирением активация андрогенной функции надпочечников обусловлена повышенной продукцией кортиколиберина и соответственно АКТГ, поэтому увеличивается и синтез кортизола. Гиперкортицизм приводит к формированию висцерального ожирения, ИР (по аналогии с МС). У большинства девочек с ожирением манифестация клиники СПКЯ происходит в 17-18 лет, в возрасте окончания пубертата.

Таким образом, патогенез СПКЯ весьма сложный процесс, в который вовлечены овариальные, надпочечниковые и экстраовариальные факторы.

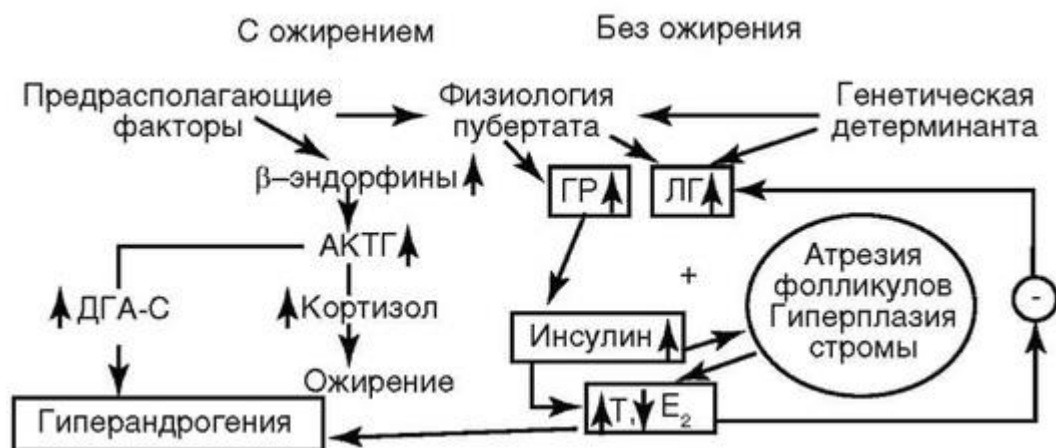


Рис. 9.5. Патогенез синдрома поликистозных яичников при инсулинорезистентности с ожирением

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Отличается многообразием и вариабельностью симптомов. Основными клиническими проявлениями СПКЯ являются нарушение менструального цикла, ановуляторное бесплодие и андрогензависимые дерматопатии (гирсутизм, угревая сыпь и др.), а у 50% - ожирение, возникшее с возраста менархе.

Клиническое обследование включает изучение анамнеза и данных объективного осмотра. При изучении семейного анамнеза обращают на себя внимание отягощенность по нарушениям менструальной и генеративной функций по женской линии, ожирение, гипертоническая болезнь; ИНСД могут встречаться и по мужской линии родства в семьях пациенток с ожирением. Из перенесенных заболеваний у пациенток с ожирением отмечается увеличение частоты нейроинфекций, операций и травм в пубертатном периоде. Следует отметить, что у больных с нормальной массой тела частота перенесенных заболеваний не отличается от популяционных данных, что уже косвенно исключает центральный генез нарушений овариальной функции.

Менструальная и генеративная функции характеризуются своевременным возрастом менархе - 12-13 лет. Нарушение менструального цикла с возраста менархе по типу олигоменореи у подавляющего большинства женщин (70%), реже - ДМК (7-9%). Вторичная аменорея (до 30%) встречается у нелеченых женщин старше 30 лет при сопутствующем ожирении, а у пациенток с нормальной массой тела наблюдается с возраста менархе и не зависит от длительности ановуляции.

Для таких пациенток характерно первичное ановуляторное бесплодие - один из важных критериев СПКЯ. Примерно у 10% больных в анамнезе были беременности, индуцированные кломифеном или без стимуляции, закончившиеся самопроизвольным прерыванием в ранних сроках.

Объективное исследование включает определение ИМТ, ОТ/ОБ, морфотипа, степени выраженности гирсутизма, а также обычное гинекологическое исследование.

Морфотип женский, что свидетельствует о достаточном сбалансированном влиянии эстрогенов и андрогенов на физическое развитие в пубертатном периоде. У пациенток с висцеральным ожирением имеются признаки мужского типа телосложения за счет специфического распределения жировой ткани, а не за счет формирования костного скелета в период полового созревания.

Ожирение определяется по ИМТ; нормальные значения ИМТ соответствуют 20-25, избыточным считается ИМТ 26-30, ожирение при ИМТ свыше 30. В зависимости от характера распределения жировой ткани ожирение может быть женского типа, или гиноидное (равномерное распределение жировой ткани), либо мужского типа (центральное, кушингоидное, андроидное, висцеральное) - с преимущественным отложением жировой ткани в области плечевого пояса, передней стенки живота и мезентерии внутренних органов. Висцеральный тип ожирения чаще сопровождается ИР и наблюдается у 80% пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела. Рекомендуется определение не только ИМТ, но и ОТ/ОБ. Этот индекс характеризует тип ожирения и риск возникновения метаболических нарушений. Напомним, что ОТ/ОБ более 0,85 соответствует висцеральному мужскому типу, а менее 0,85 - женскому типу ожирения.

Состояние кожи характеризуется различной степенью выраженности гирсутизма - избыточного роста терминальных волос на андроген-зависимых областях кожи, не соответствующих полу. Поэтому надо обращать внимание на область бакенбард, подбородка, околососковых полей, белой линии живота, внутренней поверхности бедер, грудины и спины. Степень выраженности гирсутизма определяется по шкале Ферримана-Голвея и, что более целесообразно в клинической практике, по шкале Varon (скудный, умеренный и выраженный гирсутизм) (см. раздел «Методы исследований»). Угревая сыпь на коже наблюдается не часто, в основном на лице и спине. Одним из клинических проявлений ИР считается наличие «негроидного акантоза»: участки гиперпигментации кожи в местах трения (паховая, подмышечная область и др.). Следует отметить, что у большинства пациенток с нормальной массой тела гирсутизм скудный.

Молочные железы. У каждой третьей женщины имеет место ФКМ, развивающаяся на фоне хронической ановуляции и относительной гиперэстрогении.

При гинекологическом исследовании увеличенные яичники определяются только у пациенток с нормальной массой тела.

Таким образом, уже на I этапе обследования выявляются клинические признаки СПКЯ, которые возникли с возраста менархе:

- нарушение менструального цикла;
- гирсутизм;
- ожирение;
- первичное ановуляторное бесплодие.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важнейшим критерием диагностики являются эхографические признаки ПКЯ:

- объем яичников более 10 см³;
- увеличение площади гиперэхогенной стромы;
- число кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром до 10 мм не менее 10;
- усиленный кровоток и обильная сосудистая сеть при доплерометрии;

- пульсационный индекс и индекс резистентности значительно ниже, а пиковая систолическая скорость кровотока значительно выше, чем в нормальных яичниках;
- дифференциальная диагностика СПКЯ и МФЯ;
- прогнозирование риска развития СГЯ при индукции овуляции гонадотропинами позволяют данные цветного доплеровского картирования.

Отличием эхоскопической картины от МФЯ, характерных для раннего пубертата, гипогонадотропной аменореи, СРЯ, является объем МФЯ не более 8 см³, фолликулы диаметром 8-10 мм расположены диффузно между небольшим количеством стромы со слабым эхосигналом, белочная оболочка не утолщена. Важно отметить, что у многих пациенток по УЗИ определяются гипоплазия матки и тонкий эндометрий, что побуждает практикующих врачей к назначению препаратов для ЗГТ. Напомним, что атретичные фолликулы при СПКЯ вырабатывают большое количество андрогенов и сниженное количество эстрадиола. Продукция эстрадиола прогрессивно нарастает в доминантной фолликуле и максимально в преовуляторном диаметре не менее 18 мм. Именно эстрадиол ответственен за пролиферацию эндо- и миометрия. Поэтому только восстановление овуляторных циклов эффективно в нормализации состояния эндо- и миометрия. На основании наших исследований (эхографических и эндоскопических) выделено два типа ПКЯ в зависимости от расположения фолликулов по отношению к гиперэхогенной строме:

- I тип ПКЯ - диффузное расположение фолликулов по отношению к строме;
- II тип ПКЯ - периферическое расположение фолликулов по отношению к строме.

Причем наличие того или иного типа ПКЯ не зависит от длительности ановуляции, что исключает фазность в развитии данных двух типов ПКЯ.

I тип чаще наблюдался у пациенток с нормальной массой тела; II тип ПКЯ - у больных с ожирением.

У пациенток с ожирением чаще наблюдали классический II тип ПКЯ с гиперплазией стромы, вокруг которой визуализировались мелкие антральные фолликулы (рис. 9.6).



Рис. 9.6. Два типа поликистозных яичников в зависимости от расположения фолликулов по отношению к строме

При гистологическом исследовании ПКЯ II типа отмечена большая толщина белочной оболочки, более выраженная гиперплазия стромы, в которой определяются очаги текоматоза. Таким образом, мы выделяем два клинико-морфологических типа СПКЯ:

- I тип ПКЯ встречается чаще у пациенток без ожирения, со скудным гирсутизмом и резистентностью к кломифену и характеризуется высоким риском СГЯ при использовании гонадотропинов;
- II тип ПКЯ встречается при ожирении и характеризуется более выраженными клиническими проявлениями ГА и метаболическими нарушениями;
- II тип ПКЯ чаще наблюдается у пациенток с ГИ и ИР независимо от массы тела.

Обследование по тестам функциональной диагностики (измерение базальной температуры, УЗ-мониторинг фолликулогенеза), особенно у пациенток с олигоаменореей, целесообразно

использовать не для диагностики, а как критерий эффективности проводимого лечения, направленного на восстановление овуляторных менструальных циклов.

Гормональные исследования являются важными, но не главными в диагностике СПКЯ. Как известно, гормональные исследования основаны на определении в плазме крови связанных с белками половых стероидов, тогда как клиническая картина определяется свободными биологически активными гормонами. Результаты гормональных исследований рекомендуется использовать только с учетом клинических проявлений и данных УЗИ.

Гормональный спектр крови у большинства пациенток с СПКЯ характеризуется:

- повышением уровня ЛГ более 10 мМЕ/л;
- увеличением соотношения ЛГ/ФСГ более 2,5;
- повышением уровня общего тестостерона более 2,5 нмоль/л;
- снижением концентраций половых стероидсвязывающих глобулинов;
- повышением уровня свободного тестостерона и эстрадиола;
- высоким ИСА (индекс свободных андрогенов);
- повышением содержания 17-ОНП и ДГЭА-С примерно у 50% пациенток с СПКЯ выше референсных значений, но ниже скрининговых уровней для НК-ВДКН (менее 2 нг/мл);
- повышением концентрации ПРЛ (примерно у трети пациенток с СПКЯ).

Чувствительным методом диагностики ГА является определение ИСА, который рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ИСА} = \frac{\text{Общ. Т} \times 100}{\text{ПССГ}}$$

В современной клинике имеется возможность определения уровня полового стероид-связывающего глобулина и общего тестостерона в крови, поэтому вычисление данного индекса не представляет трудностей в практической работе.

Повышенные концентрации 17-ОНП и ДГЭА-С - основных андрогенов надпочечников - отмечены у большинства пациенток с висцеральным ожирением и положительно коррелируют с уровнем кортизола, что свидетельствует о центральном генезе активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышении продукции АКТГ и, как следствие, ДГЭА-С и кортизола.

Значительное повышение уровней 17-ОНП и ДГЭА-С требует исключения в первую очередь ВДКН. Для этого в современной клинике используется проба с АКТГ. Повышение уровня 17-ОНП и ДГЭА-С (более чем в 5-10 раз) в ответ на введение АКТГ свидетельствует о ВДКН, причиной которой является генетически детерминированный дефицит фермента 21-гидроксилазы.

Участие яичников и надпочечников в синтезе тестостерона примерно одинаково и составляет около 30%. Поэтому повышение концентрации тестостерона не может дифференцировать надпочечниковую и яичниковую ГА. В связи с этим с целью дифференциальной диагностики можно рекомендовать двукратное определение в крови базальных концентраций 17-ОНП (одно из них в преовуляторном периоде или на фоне КОК). Если эти показатели будут выше 2-2,5 нг/мл, можно подтвердить НК-ВДКН.

Таким образом, основными критериями гормональной диагностики СПКЯ можно считать:

- *повышение ЛГ более 10 мМЕ/л;*
- *увеличение отношения ЛГ/ФСГ более 2,5;*

- повышение уровня общего тестостерона более 2,5 нмоль/л;
- повышение ИСА.

Диагностика метаболических нарушений у женщин с СПКЯ предусматривает в первую очередь выявление ИР. Кроме того, у женщин в возрасте старше 35 лет целесообразно определение липидного профиля крови для выявления дислипидемии, являющейся результатом ГИ.

Дислипидемия характеризуется повышением факторов атерогенности: триглицеридов, ХС, ЛПНП и ЛПОНП и снижением уровня ЛПВП, что клинически манифестирует артериальной гипертонией - последним компонентом МС в классическом понятии «смертельного квартета»: висцеральное ожирение, ГИ, дислипидемия, артериальная гипертония. Эти метаболические нарушения развиваются соответственно возрасту и проявляются после 35 лет жизни.

Наиболее чувствительным тестом для диагностики инсулино-резистентности («золотой стандарт») является гликемический клэмп - метод, основанный на определении количества утилизированной периферическими тканями глюкозы, которая вводится внутривенно вместе с инсулином. Если имеется резистентность периферических тканей к инсулину, то количество вводимого инсулина, требующегося для поддержания нормогликемии, будет прогрессивно нарастать в зависимости от степени нарушения чувствительности к инсулину. Проведение подобного теста невозможно в широкой клинической практике. Поэтому на основании многочисленных исследований выявлены факторы риска ИР, при наличии которых рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста. Определяются глюкоза и инсулин в крови натощак, затем через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Если через 2 ч уровень глюкозы в крови приходит к исходным цифрам, а инсулина - нет, это свидетельствует об ИР. Если через 2 ч повышен уровень не только инсулина, но и глюкозы, это свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе. При этом отмечается повышение базальных концентраций инсулина. Следующим этапом метаболических нарушений является развитие ИНСД, который тестируется при определении повышенных базальных концентраций и глюкозы, и инсулина. При этом проведение орального глюкозо-толерантного теста не рекомендуется (подробно см. лекцию 10).

Клиническими и биохимическими критериями ИР являются:

- отягощенный семейный анамнез по ИНСД (в молодом возрасте);
- гестационный диабет в анамнезе;
- висцеральное ожирение при ИМТ более 30;
- висцеральное ожирение при ИМТ 26-30 и значение ОТ/ОБ более 0,85;
- «негроидный акантоз»;
- выраженные клинические проявления ГА;
- уровень инсулина натощак - 12,2 мМЕ/л и более.

$$\text{Индекс НОМА} = \frac{\text{Инсулин (натощак)} \times \text{Глюкоза (натощак)}}{22,5} > 2,5$$

Биопсия эндометрия показана женщинам с ациклическими кровотечениями в связи с большой частотой гиперпластических процессов эндометрия. Показанием к выскабливанию также являются эхографические признаки ГЭ (М-эхо более 15 мм) даже при отсутствии клинических проявлений. В настоящее время не вызывает сомнений, что у женщин с СПКЯ - высокий риск развития рака эндометрия. Отягощающими факторами являются метаболические нарушения и длительность ановуляции.

Лапароскопия долгие годы считалась самым информативным методом диагностики СПКЯ. В настоящее время, с совершенствованием эхографической техники, лапароскопии отводится основная роль в

хирургическом лечении и выявлении сопутствующих факторов бесплодия.

Таким образом, диагноз СПКЯ ставится на основании следующих данных:

- нарушение менструального цикла с менархе;
- гирсутизм и ожирение с менархе;
- первичное ановуляторное бесплодие;
- хроническая ановуляция;
- эхоскопические признаки ПКЯ;
- ГА;
- увеличение уровня ЛГ более 10 мМЕ/л, отношение ЛГ/ФСГ более 2,5;
- ГИ (50%) при нормальной массе тела и (90%) при ожирении.

Дифференциальная диагностика проводится у пациенток при нормальной массе тела с ВДКН, а при ожирении - с вторичными ПКЯ у пациенток с МС (табл. 9.1, 9.2).

Таблица 9.1. Дифференциально-диагностические критерии врожденной дисфункции коры надпочечников и синдрома поликистозных яичников при нормальной массе тела

Показатель	Врожденная дисфункция коры надпочечников	СПКЯ
Морфотип	Интерсексуальный	Женский
Гирсутизм	II-III степени	Скудный - I степени
Менструальный цикл	Неустойчивый, реже «нестойкая» олигоменорея	Олигоаменорея с менархе
Генеративная функция	Невынашивание - 90%, бесплодие - 10%	Бесплодие первичное
Тесты функциональной диагностики	НЛФ, периодическая ановуляция	Ановуляция
ЛГ/ФСГ	<1,5	>2,5
ДГЭА-С	в 100% ↑	в 30-35% ↑
УЗИ	Норма или МФЯ	ПКЯ I типа в 70%
17-ОНП	>2,0 нг/мл у 100%	В норме или у 35% <2,0 нг/мл

Как видно из представленных данных, при формировании вторичных ПКЯ у женщин на фоне МС гормональная и эхографическая картина не отличается от таковой при СПКЯ с ожирением. Только на основании данных анамнеза (наличие периода регулярных менструаций, беременностей, родов, вторичное нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прибавки массы тела) можно отличить СПКЯ с ожирением от вторичных ПКЯ на фоне МС. На наш взгляд, это важно для практикующих врачей, поскольку длительность хронической гиперандрогенной ановуляции будет значительно выше у пациенток с СПКЯ (с менархе) и ожирением, что в первую очередь будет отражаться на эффективности различных методов стимуляции овуляции.

Таблица 9.2. Дифференциально-диагностические критерии вторичных поликистозных яичников на фоне метаболического синдрома и синдрома поликистозных яичников с ожирением

Показатель	Вторичные ПКЯ + МС	СПКЯ с ожирением
Морфотип	«Кушингоидный» у 100%	«Кушингоидный» у 80%
Гирсутизм	На фоне прибавки массы тела	С менархе
Нарушение менструальной функции	На фоне прибавки массы тела	С менархе
Генеративная функция	Бесплодие II	Бесплодие I
УЗИ	ПКЯ II типа (90%)	ПКЯ II типа (75%)

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

- Нормализация массы тела и метаболических нарушений.
- Стимуляция овуляции.
- Восстановление генеративной функции.
- Лечение гиперпластических процессов эндометрия.
- Лечение клинических проявлений ГА - гирсутизма, угревой сыпи.

Независимо от конечной цели лечения первым этапом являются нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений.

Комплексная метаболическая терапия, включающая принципы рационального питания и медикаментозные средства, подробно изложена в лекции 10.

При наличии у пациенток нарушений углеводного обмена, избыточной массы тела, рекомендуется терапия метформином. Метформин (оригинальный препарат метформина - Глюкофаж*). Метформин (Глюкофаж*, Сиофор*) приводит к снижению периферической инсулинорезистентности, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализует липидный профиль крови, снижая уровень триглицеридов и ЛПНП, не влияя на функцию β -клеток поджелудочной железы. Известно, что у значительной части пациентов (до 25%) на фоне приема метформина развиваются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а у 5-10% интенсивность нежелательных явлений - причина отмены препарата. В целях уменьшения нежелательных эффектов со стороны ЖКТ была разработана новая таблетированная форма оригинального метформина - метформин с пролонгированным высвобождением Глюкофаж Лонг*. Это оригинальный препарат метформина в форме таблеток пролонгированного действия с возможностью применения 1 раз в день.

В отличие от аналогов метформин (Глюкофаж Лонг*) создан на основе уникальной технологии производства, имеющей патентную защиту инновационной двухфазной системы диффузии через гелевый барьер GelShield Diffusion System®. Метформин (Глюкофаж Лонг*) отличается лучшей переносимостью: частота гастроинтестинальных побочных эффектов на 50% ниже при применении метформина (Глюкофажа*), в том числе у пациентов с непереносимостью стандартного метформина. Применение новой пролонгированной формы метформина Глюкофаж Лонг* способствует повышению приверженности терапии, позволяет улучшить качество жизни пациентов и значительно упрощает схему лечения.

Снижение нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение приверженности пациентов лечению - важные достоинства препарата. Однако первостепенное значение для пациента с СПЯ имеет положительное влияние препарата метформин (Глюкофаж Лонг*) на показатели углеводного обмена, выраженность ИР и компенсаторной ГИ. Метформин (Глюкофаж Лонг*) выпускается в таблетках по 500 и 750 мг. Лечение иницируют с начальной дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина.

Препарат назначается по 1000-1500 мг/сут под контролем расчета индекса НОМА. Длительность терапии 3-6 мес, в том числе на фоне стимуляции овуляции. В последние годы для лечения ИР используют росиглитазон (Авандию*) - препарат из группы тиазолидиндионов, который является селективным лигандом специфических ядерных рецепторов, способных индуцировать синтез белков, ответственных за транспорт глюкозы в клетку. Назначается при плохой переносимости метформина по 4-8 мг/сут.

Стимуляция овуляции проводится у пациенток, планирующих беременность после нормализации метаболических нарушений, с учетом выделенных нами факторов риска СГЯ:

- I тип ПКЯ - диффузное расположение фолликулов по отношению к строме;
- высокие уровни ЛГ (более 15 мМЕ/л);
- объем ПКЯ более 20 см³;
- количество фолликулов более 15;

- ПСС кровотока по данным цветного доплеровского картирования >70 см/с;
- ИР.

У пациенток с высоким риском СГЯ рекомендована терапия аГнРГ [лейпрорелин (Люкрин депо*), бусерелин (Бусерелин-депо*)] № 6 или дезогестрелсодержащими КОК [дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон*, Регулон*)] в пролонгированном режиме - 4-6 блистеров в зависимости от исходного объема ПКЯ и их уменьшения на фоне супрессивной терапии. Далее ребаунд-эффект стимуляции овуляции с гестагенами во вторую фазу цикла [дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг, прогестерон (Утрожестан*) 200 мг - 10 дней]. Контроль овуляции по УЗИ на 23-й день цикла по наличию желтого тела. При отсутствии овуляции вторым этапом стимуляция кломифеном по 50-100 мг также с поддержкой 2 фазы цикла гестагенами более эффективна. При отсутствии овуляции и/или беременности рекомендовано хирургическое лечение. У пациенток с низким риском СГЯ на первом этапе рекомендуется терапия кломифеном.

При отсутствии эффекта от терапии кломифеном рекомендуется назначение гонадотропинов (только при II типе ПКЯ) или хирургическая стимуляция овуляции.

Стимуляция овуляции КЦ. Кломифен относится к синтетическим антиэстрогенам - классу селективных модуляторов ЭР. Механизм его действия основан на блокаде рецепторов эстрадиола на всех уровнях РС. После отмены КЦ по механизму обратной связи происходит усиление секреции гонадолиберина, что нормализует выброс ЛГ и ФСГ и соответственно овариальный фолликулогенез. Таким образом, КЦ не стимулирует яичники непосредственно, а оказывает воздействие через ГГС. КЦ назначается с 5-го по 9-й день менструального цикла по 50 мг/сут. При отсутствии овуляции по данным базальной температуры или УЗ-мониторинга дозу КЦ можно увеличивать в каждом последующем цикле на 50 мг, достигая 100, максимально 150 мг/сут. Если нет эффекта при назначении 100 мг, то дальнейшее увеличение дозы КЦ нецелесообразно. При отсутствии овуляции при максимальной дозе в течение 3 мес пациентку можно считать резистентной к КЦ. При тестировании овуляции дозу КЦ повышать не следует, так как это может лишь усилить антиэстрогенный эффект препарата.

Критерием оценки эффективности проводимой стимуляции овуляции служит восстановление регулярных менструальных циклов с гипертермической базальной температурой в течение 12-14 дней после овуляции, а также подтверждение овуляции индивидуальным тестом. Существует много факторов, которые влияют на успех лечения КЦ. Анализ собственных данных позволил определить эти факторы. Как уже указывалось, нами определено два клинико-морфологических варианта СПКЯ. Среди пациенток с нормальной массой тела и I типом ПКЯ (диффузное расположение фолликулов в строме) половина были кломифенрезистентны. У них была наибольшая частота СГЯ легкой степени - 8,7%. При наличии II типа ПКЯ у пациенток с ожирением (после нормализации массы тела) резистентность к КЦ была выявлена только в 28% наблюдений. Независимо от типа ПКЯ и ИМТ резистентность к КЦ наблюдалась при повышении уровня ЛГ более 18 МЕ/л. ГИ снижает эффективность стимуляции овуляции, поэтому ИР-пациенткам с СПКЯ КЦ назначали на фоне приема мет-формина, что достоверно повысило частоту наступления овуляции по сравнению с монотерапией КЦ. Не вызывает сомнений, что длительность гиперандрогенной ановуляции (более 10 лет, возраст старше 30 лет) и неиспользование КОК для регуляции цикла также являются фактором, способствующим резистентности к КЦ. Т.А. Назаренко и Т.Н. Чечурова предлагают следующие критерии кломифенрезистентности:

- возраст >30, ИМТ >25;
- объем яичников >10 см³;
- уровень ЛГ >15 МЕ/л;
- уровень Э₂ <150 пмоль/л.

УЗИ проводится также с целью оценки состояния эндометрия, толщина которого должна быть не менее 6 мм, иначе нарушается процесс имплантации. В связи с антиэстрогенным эффектом КЦ может быть недостаточное натяжение цервикальной слизи в преовуляторном периоде, снижение

пролиферативных процессов в эндометрии. Поэтому эффект КЦ в индукции овуляции выше, чем в наступлении беременности. С целью лечения этих нежелательных эффектов КЦ рекомендуется назначение натуральных эстрогенов в дозе 2-4 мг [эстрадиол (Прогинова*)] с 9-го по 14-й день цикла. При НЛФ можно увеличить дозу КЦ или назначить гестагены во вторую фазу цикла, с 16-го по 25-й день. При этом предпочтительнее препараты натурального прогестерона [дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг/с или прогестерон (Утрожестан*) 200 мг/с].

Комбинированные схемы стимуляции овуляции. Назначением овуляторной дозы 5000-7500 МЕ человеческого хорионического гонадо-тропина (чХГ) [гонадотропин хорионический (Прегнил*, Хорагон*), лутропин альфа (Луверис*)] можно увеличить вероятность наступления беременности при отсутствии реакции только на КЦ. При этом необходим УЗ-мониторинг растущего фолликула; чХГ вводится при диаметре доминантного фолликула 18-20 мм, после чего овуляция отмечается через 34-36 ч. Однако имеется все больше данных о нецелесообразности введения овуляторной дозы чХГ, поскольку преовуляторный пик ЛГ возникает в результате действия КЦ. Более того, являясь аналогами ЛГ, препараты ХГ повышают риск СГЯ.

Комбинированная терапия КЦ и гонадотропинами более эффективна, но у пациенток с низким риском СГЯ. КЦ назначается по 100 мг с 2-3-го по 6-7-й день цикла, далее на 5-7-9-11-13-й день необходимо введение рФСГ [фоллитропин бета (Пурегон*), фоллитропин альфа (Гонал-Ф*)] по 50-100 МЕ/сут под контролем УЗ-мониторинга фолликулогенеза. При диаметре преовуляторного фолликула 18 мм вводится 10 тыс. МЕ чХГ. Вторую фазу можно поддержать назначением гестагенов [дидрогестерон (Дюфастон*), прогестерон (Утрожестан*)]. Такая схема индукции овуляции эффективнее той, где используется только КЦ, - 43% беременностей против 30% соответственно. Преимуществами также являются более низкая стоимость лечения (по сравнению с применением только ГТ) и меньший риск СГЯ.

Стимуляция овуляции гонадотропинами. Вторым этапом в стимуляции овуляции у кломифен-резистентных пациенток с СПКЯ, планирующих беременность, является назначение гонадотропинов - прямых стимуляторов овуляции. Длительное время применяющийся чМГ представляет собой комбинацию ЛГ и ФСГ, выделенных из мочи женщин постменопаузального возраста. Препараты чМГ, содержащие ЛГ и ФСГ по 75 ЕД [менотропины (Пергонал*, Хумегон*) и др.], были популярны до 1990-х гг., в настоящее время практически не используются. В дальнейшем были разработаны препараты более высокой очистки: уринарный комбинированный - менотропины (Меногон*), чистый ФСГ - урофоллитропин (Метродин ВЧ*), который предпочтительнее назначать женщинам с высоким базальным уровнем ЛГ. Однако они также не нашли широкого применения в силу незначительного отличия от своих предшественников. Препараты последнего поколения созданы с использованием принципиально новых технологий. Одним из первых стал рекомбинантный препарат чистого ФСГ - фоллитропин бета (Пурегон*), его аналогом является фоллитропин альфа (Гонал-Ф*), при применении которых меньше риск развития СГЯ. В настоящее время

созданы рекомбинантные аналоги ЛГ [лутропин альфа (Луверис*)] и чХГ. Однако в многочисленных исследованиях не было отмечено явного преимущества рекомбинантных ГТ по сравнению с мочевыми в частоте наступления беременностей. Поэтому в настоящее время уринарные ГТ также используются и представлены на рынке [менотропины (Менопур*, Мерионал*), Фостимон®]. При назначении ГТ пациентка должна быть информирована о риске многоплодной беременности, возможном развитии СГЯ, а также о высокой стоимости лечения. В связи с чем лечение должно проводиться только после исключения патологии матки и труб, а также мужского фактора бесплодия. Существует множество схем лечения ГТ (подробно описаны в соответствующих руководствах).

Основным принципом лечения ГТ является строгий трансвагинальный УЗ-мониторинг для своевременного прекращения стимуляции, чтобы предотвратить развитие СГЯ. Начинают лечение введением 50-100 МЕ рФСГ. Повышение дозы на 50 МЕ применяется при отсутствии фолликула диаметром более 10 мм на 5-6-й день стимуляции; максимальная доза доводится до 200 МЕ, длительность стимуляции не более 28 дней. Если в яичниках определяются 3-4 фолликула диаметром 13-14 мм, доза препарата снижается на 50 МЕ или делается перерыв на 1 сут. Основной задачей является доведение нескольких фолликулов (3-4) до размеров преовуляторных, не

стимулируя рост остальных фолликулов. Овуляция инициируется путем однократного введения чХГ в дозе 10 тыс. ЕД, когда имеется хотя бы один фолликул диаметром 18 мм. И все же, несмотря на все эти правила, в преовуляторном периоде яичники могут достигать больших размеров с множеством фолликулов (более 20 в каждом) диаметром от 15 до 21 мм. В этой ситуации прекращается программа стимуляции во избежание развития СГЯ.

Наиболее серьезным осложнением терапии гонадотропинами является СГЯ, патофизиология которого до конца не известна, что затрудняет его предотвращение и лечение. Важная роль в развитии данного синдрома отводится СЭФР.

Применение аГнРГ в протоколах стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ находит все более широкое применение, поскольку подавляет пики избыточной секреции ЛГ, что улучшает качество ооцитов и снижает риск развития СГЯ. Существует множество различных протоколов с использованием аГнРГ, основной целью которых является десенситизация гипофиза. Одной из модификаций является использование сверхдлинного протокола у пациенток с СПКЯ, при этом аГнРГ вводятся в течение 3 мес до начала стимуляции ГТ. В последние годы в циклах индукции овуляции стали использовать не агонисты, а анГнРГ, которые также относятся к аналогам ГнРГ, но в отличие от аГнРГ анГнРГ вызывают немедленную супрессию ГГС, без стадии активации. Подавление секреции ЛГ происходит уже через 3-4 ч. На сегодня определены следующие преимущества анГнРГ по сравнению с аГнРГ: снижение длительности общего лечения на 12-14 дней; уменьшение длительности непосредственной стимуляции ГТ; меньший расход стимуляторов овуляции, в связи с этим снижение стоимости лечения; отсутствие нежелательных побочных эффектов. Однако данные о преимуществах анГнРГ достаточно противоречивы.

Из других перспективных методов стимуляции овуляции назовем назначение ингибиторов ароматазы ([анастрозол](#), [летрозол](#)). Принцип его стимулирующего действия сравним с КЦ. К.В. Краснопольская (2003) представила результаты лечения пациенток с СПКЯ, назначая [анастрозол](#) по 2 мг с 2-5-го дня цикла в течение 5 дней. В результате овуляция наступила у 61,8%, а беременность - у 26,5%. Однако требуются дальнейшие исследования, поскольку полученные результаты мало отличаются от таковых при использовании КЦ.

В последние годы консервативной терапией выбора при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ все чаще выступает ЭКО; причем уже появились данные о результатах успешного применения метода *in vitro maturation*, при котором пунктируют незрелые яйцеклетки из фолликулов диаметром до 10 мм, а созревание их происходит в специальной среде. Это позволяет избежать опасного для здоровья СГЯ.

Хирургический метод стимуляции овуляции (клиновидная резекция) был предложен еще в 30-е гг. XX в. Он был наиболее распространен до 1960-х гг., когда стали широко применять КЦ. Из-за спаечного процесса, резко снижающего частоту наступления беременности, большинство практикующих врачей отказались от резекции яичников при лапаротомии. В последние годы интерес к хирургическому лечению возрос в связи с совершенствованием техники и широким внедрением операционной лапароскопии с минимальным инвазивным вмешательством и риском спаикообразования. В нашей стране лапароскопическая индукция овуляции наиболее популярна у кломифен-резистентных женщин с СПКЯ в связи с доступной стоимостью лечения. Кроме того, преимуществами лапароскопии являются отсутствие риска гиперстимуляции, наступления многоплодной беременности и возможность ликвидации часто сопутствующего перитонеального фактора бесплодия. Помимо клиновидной резекции при лапароскопии, предложена каутеризация яичников при помощи различных энергий (термо-, электро-, лазерной), которая основана на разрушении стромы точечным электродом. В послеоперационном периоде через 3-5 дней наблюдается менстру-альноподобная реакция, а через 2 нед - овуляция, которая тестируется

по базальной температуре. Отсутствие овуляции в течение 2-3 циклов требует дополнительного назначения КЦ, а у инсулинорезистентных пациенток - метформина, что, по нашим данным, повышает частоту наступления беременности на 21%. Как правило, беременность наступает в течение 6-12 мес, в дальнейшем частота наступления беременности уменьшается.

Выбор методики хирургической стимуляции овуляции зависит от типа и объема ПКЯ, длительности ановуляции. При значительном увеличении объема ПКЯ независимо от типа рекомендуется

клиновидная резекция. При незначительном увеличении объема ПКЯ можно проводить при I типе каутеризацию, при II - эндокоагуляцию стромы по типу демедуляции. Такая тактика основана на патогенетических механизмах хирургической стимуляции овуляции, которые сводятся к максимальному удалению (или разрушению) андрогенсекретирующей стромы ПКЯ. В результате уменьшается внегонадный синтез эстрогена из тестостерона, нормализуется чувствительность гипофиза к гонадо-либерину. При проведении клиновидной резекции и эндокоагуляции стромы производится разрез по всей длине яичника на максимально отдаленном расстоянии от маточной трубы во избежание перитубарно-го спаечного процесса. Техника клиновидной резекции хорошо известна. Техника эндокоагуляции предусматривает выпаривание гиперплазированной стромы ПКЯ монополярным электродом с максимальным сохранением коркового слоя, что не способствует в дальнейшем уменьшению фолликулярного резерва.

Дифференцированный подход к выбору методики хирургического лечения позволил нам не только повысить эффективность восстановления овуляции и фертильности (до 90%), но и снизить частоту рецидива СПКЯ. По нашим данным, в течение 15 лет наблюдения рецидив отмечен только у 21% пациенток. Способствующими факторами явились ожирение и отсутствие профилактических мероприятий. Кроме того, рецидив СПКЯ отмечен у пациенток с нормальной массой тела при I типе, что подтверждает гипотезу генетически детерминированной дисрегуляции цитохрома P450c17, контролирующего биосинтез овариальных андрогенов.

При выявлении часто сопутствующей СПКЯ функциональной гиперпролактинемии любой метод стимуляции овуляции необходимо проводить на фоне приема бромокриптина (Парлодела*). При этом, как правило, требуются небольшие дозы препаратов: бромокриптин (Парлодел*) по 1,25-2,5 мг. При сопутствующей надпочечниковой ГА у пациенток с нормальной массой тела глюкокортикоиды не показаны, поскольку они способствуют ИР. У больных с ожирением метаболическая терапия способствует нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате чего снижаются концентрации не только ДГЭА-С, но и кортизола. При наступлении беременности бромокриптин (Парлодел*) и метформин отменяются. Гестагены [дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг, прогестерон (Утрожестан*) 200 мг] целесообразно продолжить для профилактики ранних потерь беременности до 14-16 нед гестации.

Таким образом, первым этапом в стимуляции овуляции у женщин с СПКЯ и высоким риском СГЯ следует рекомендовать аГнРГ или дезо-гестрелсодержащие КОК. У пациенток с низким риском СГЯ первым этапом является терапия КЦ. При резистентности к кломифену можно применять гонадотропины, но, учитывая высокую стоимость лечения и достаточно высокий риск осложнений, целесообразно рекомендовать хирургическую лапароскопию.

Несмотря на достаточно высокую эффективность различных методов стимуляции овуляции (75-80%) (табл. 9.3, 9.4), после реализации генеративной функции отмечают рецидив СПКЯ. В основном рецидив наблюдается у пациенток после консервативных методов лечения. Поэтому после родов необходима профилактика рецидива СПКЯ, что важно с учетом риска развития гиперпластических процессов эндометрия и отдаленных последствий ИР - ССЗ, ИНСД. С этой целью наиболее целесообразно назначение КОК четвертого поколения, содержащих дроспиренон [этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*)], которые метаболически инертны, обладают АА-действием. При длительном приеме эти КОК эффективно уменьшают выработку андрогенов яичниками и уменьшают проявления андрогензависимой дермато-патии. Давно используемый при СПКЯ ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35*), в состав которого входит производное медроксиацетата, обладает глюкокортикоидными эффектами и поэтому нежелателен для пациенток с СПКЯ.

Пациенткам с ожирением рекомендовано введение интравагинальной гормональной релизинговой системы этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг*), при использовании которой нами не было отмечено прибавки массы тела и отрицательного влияния на метаболический гомеостаз. При плохой переносимости КОК можно рекомендовать чисто прогестагенные ОК - дезогестрел (Чарозетту*).

Лечение гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с СПКЯ. При выявлении ГЭ, подтвержденной гистологическим исследованием, первым этапом проводится терапия эстроген-

гестагенами, прогеста-генами в пролонгированном режиме или аГнРГ в течение 6 мес. При ожирении предпочтительнее аГнРГ или прогестагены. Гормонотерапия гиперпластических процессов эндометрия предусматривает центральный и местный механизм действия препарата, заключающийся в подавлении гонадотропной функции гипофиза, приводящей к торможению фолликулогенеза в яичниках и, как следствие, к снижению эндогенного синтеза стероидов; местное действие гормональных препаратов в конечном счете приводит к атрофическим процессам эндометрия (см. раздел «Гиперплазия эндометрия»). Гормональное лечение ГЭ у инсулинорезистентных пациенток с СПКЯ проводится на фоне метаболической терапии. Следует напомнить, что СПКЯ - хроническое заболевание, обязательным этапом является профилактика рецидива длительным приемом КОК [этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*), этинилэстрадиола + этногестрела (НоваРинга*)].

Непременным условием проведения терапии гиперпластических процессов эндометрия является коррекция метаболических нарушений (ГИ, гипергликемии, дислипидемии). В противном случае закономерен рецидив, что связано с ролью жировой ткани в стероидогенезе, а также ГИ, которая усугубляет имеющиеся эндокринологические нарушения при СПКЯ.

Лечение гирсутизма (см. раздел «Лечение андрогензависимой дерматопатии»).

Таблица 9.3. Эффективность терапии бесплодия при синдроме поликистозных яичников, %

Методы лечения	Овуляция	Беременность
Кломифен	50-55	30-35
Гонадотропины	65-70	45-50
Оперативное лечение	90-92	85-88

Таблица 9.4. Эффективность лечения в зависимости от типа поликистозных яичников, %

Методы лечения	Овуляция		Беременность	
	I тип	II тип	I тип	II тип
Кломифен	30-35	50-55	28-30	39-11
Гонадотропины	44-16	58-61	32-36	66-69
Оперативное лечение	84-86	91-94	85-89	87-92

Лекция 10. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

МС - это комплекс взаимосвязанных и модифицируемых факторов риска развития ССЗ и СД 2 типа.

У пациенток с МС и ИБС смертность от ССЗ увеличивается в 5 раз (Sprecher D.L. et al., 2000), а инфаркт миокарда и инсульт в 3,5 раза чаще (Isomaa B. et al., 2001).

Ожирение - избыточное отложение жира в организме - представляется как быстро растущая угроза здоровью населения. Так, в России 25-30% трудоспособного населения страдает ожирением, а в США - более 30%. По данным ВОЗ, 1,7 млрд человек на планете имеет избыточную массу тела, или ожирение. Смертность среди больных с тяжелыми (морбидными) формами ожирения в возрасте 25-30 лет в 12 раз выше, чем у людей с нормальной массой тела.

Первые научные публикации появились в XX в.

- В 1923 г. шведский врач E. Kylin описал синдром, включавший подагру, АГ и гипергликемию.
- В 1940 г. J. Vague ввел понятие центрального ожирения.
- Предлагались различные термины.
 - Полиметаболический синдром (Avogaro P., 1965).
 - Синдром «изобилия» (Mehnert A., 1968).
 - Метаболический синдром (Hanefeld M., Leonardt W., 1981).
 - Синдром X (Reaven G, 1988).
 - Смертельный квартет (Kaplan N., 1989).

- Гормональный метаболический синдром (Bjontorp P., 1991).
- Синдром ИР (Haffner S., 1992).
- Смертельный секстет (Enzi G., 1994).
- Метаболический сосудистый синдром (Hanefeld S., 1997).
- Кушингоидная болезнь сальника (Bujalska I.J., 1997).
- Синдром висцерального жира (Matsuzawa Y., 1999).

В 1998 г. американский ученый Джеральд Ривен предложил модель развития МС, ключевым фактором возникновения которого был назван феномен ИР.

ИР - снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной ГИ.

В основе ИР лежат различные генетические дефекты передачи инсулинового сигнала в клетку (пострецепторные дефекты). В норме происходит аутофосфорилиция рецептора при участии тирозин-киназы и последующее его соединение с субстратом инсулинового рецептора. Молекулы субстрата инсулинового рецептора активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), стимулирующую транслокацию транспортера глюкозы GLUT-4 через мембрану клетки, что активирует метаболические и митогенные эффекты инсулина. У больных с ИР и СД 2-го типа нарушается транслокация переносчика глюкозы и экспрессия других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов, включая мутации генов гликогенсинтетазы, липазы ФНО- α и других протеинов. Это можно объяснить теорией «экономного генотипа», выдвинутую профессором Джеймсом Нилом в 1962 г. Согласно этой гипотезе, в ходе эволюции в генотипе закреплялись наиболее целесообразные гены «бережливости», обеспечивающие ИР с целью накопления энергии в виде жира про запас.

Через 10 лет Д. Ривен публикует обновленную версию концепции патогенеза МС (X синдром), в котором вторым ключевым звеном, помимо ИР, автор называет абдоминальное ожирение.

Было показано, что избыточная *жировая ткань* обладает *аутопара-кринной и эндокринной функцией*, секретирует большое количество цито-кинов и вазоактивных веществ: лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли α , С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). Ключевым в патогенезе МС является активация оси ГГН с повышением уровня андрогенов, снижение уровня гормона роста, повышение продукции норадреналина и активации симпатической НС.

Важная роль отводится эндотелиальной дисфункции - снижению способности эндотелиальных клеток выделять релаксирующие факторы при сохранении или увеличении продукции сосудосуживающих факторов, в частности оксида азота, что является ведущим звеном в развитии атеросклероза.

Многочисленные исследования выявили патогенетическую связь висцерального ожирения, ИР (как следствия ГИ), нарушения липидного обмена, артериальной гипертензии. Этот так называемый смертельный квартет включает наиболее важные компоненты МС.

Клинические и эпидемиологические исследования подтвердили, что наиболее значимыми медицинскими последствиями ожирения являются СД типа 2 и ССЗ. Больные с абдоминальным типом ожирения часто имеют сочетание нескольких факторов риска ИБС; основной причиной инвалидности и смертности этих больных являются ССЗ. Абдоминальный тип ожирения был признан независимым от степени ожирения фактором риска развития ИНСД и ССЗ.

Отсутствие достаточной доказательной базы привело к тому, что в начале 90-х гг. МС был исключен из Международной классификации психических болезней 10-го пересмотра.

Член Американской диабетологической ассоциации R. Kahn в качестве аргумента против называет «...отсутствие доказательной базы, определяющей выбор той или иной комбинации признаков и уровня их пороговых значений в определениях МС».

В экспертном заключении ВОЗ, опубликованном в 2010 г., подчеркивается, что концепция МС является одной из наиболее острых и актуальных проблем современной медицины. При этом МС не может и не должен применяться в качестве клинического диагноза.

МС у женщин репродуктивного возраста ранее практикующие врачи знали как нейрообменно-эндокринный синдром, протекающий по типу легкой формы болезни Иценко-Кушинга. В данной лекции материал будет представлен с позиции гинеколога-эндокринолога. У женщин репродуктивного возраста МС является одной из наиболее частых причин нарушения репродуктивной функции на фоне прогрессирующего ожирения и диэнцефальной симптоматики. Частота данной патологии составляет примерно 30-35% в структуре нарушений репродуктивной функции и до 70% среди пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия; частота ранних потерь беременности возрастает до 40-50%. Поэтому проблему ожирения и сопутствующих ему заболеваний приходится решать врачам многих специальностей. В 1970 г. В.Н. Серовым МС (нейрообменно-эндокринный синдром) был выделен в особую форму «послеродового ожирения». Отмечено также сходство клинической симптоматики с легкой формой болезни Иценко-Кушинга. В дальнейших исследованиях было показано, что эта патология развивается не только после родов и аборт, но и от воздействия различных факторов: нейроинфекций, стрессов, операций, травм и т.д. Данная патология была известна в эндокринологии как гипоталамический (или диэнцефальный) синдром.

ПАТОГЕНЕЗ

Механизмы развития МС достаточно подробно изучены и представлены в работах В.Н. Серова и др. Первичным является нарушение нейроэндокринной регуляции функции гипоталамуса. Поэтому отмечается множество диэнцефальных симптомов (нарушение сна, аппетита, жажда, головокружение, головные боли и др.), указывающих на центральный (гипоталамический) генез данной патологии. В сложные механизмы патогенеза вовлекается несколько систем: гипоталамус-гипофизнадпочечники, гипоталамус-гипофиз-яичники, аутокрин-ная и эндокринная системы висцеральной жировой ткани. В результате развиваются нарушения углеводного и жирового обмена, способствующие в дальнейшем нарушению репродуктивной функции.

В ответ на воздействие различных этиофакторов (стресс) в экстрагипоталамических структурах мозга происходит нарушение обмена нейромедиаторов, в частности увеличение синтеза и выделения β-эндорфина, и уменьшается продукция ДА. Следствием является повышение секреции и выделения АКТГ, ПРЛ, нарушается ритм выделения ГнРГ и соответственно гонадотропинов в гипофизе. Внегонадно синтезирующийся из андрогенов эстрон повышает чувствительность гипофиза к гонадолиберину, что является еще одним фактором, нарушающим функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с формированием вторичных ПКЯ. Рассмотрим подробнее ключевые моменты патогенеза МС.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. В ответ на избыточную стимуляцию АКТГ в надпочечниках повышается образование всех стероидных гормонов коры надпочечников: глюкокортикоидов (кортизол), минералокортикоидов (альдостерон) и половых гормонов, в основном андрогенов. Гиперфункция коры надпочечников характерна для болезни Иценко-Кушинга, кардинальным признаком которой является гиперплазия коры надпочечников. Однако при МС гиперфункция коры надпочечников не достигает такой степени, и функциональные нарушения не переходят в морфологические - гиперплазию коры надпочечников.

Гиперкортицизм способствует специфическому ожирению, так называемому висцеральному (синонимы: центральное, кушингоидное, мужское, андроидное ожирение) - с преимущественным отложением жировой ткани в области плечевого пояса, живота и мезентерии внутренних органов. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность β-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к *липолитическому* действию катехоламинов и

низкую - к *антилиполитическому* действию инсулина. Повышенная липолитическая активность в висцеральной жировой ткани приводит к тому, что в портальную систему поступает большое количество свободных жирных кислот (СЖК). Инфильтрация печени жирами приводит к нарушению ее функции, в частности метаболизма самого инсулина. Это сопровождается развитием системной ГИ, которая усиливает ИР. Поступление в печень повышенных концентраций СЖК стимулирует синтез и высвобождение богатых триглицеридами ЛПОНП. Увеличение содержания в крови СЖК способствует резистентности к инсулину скелетной мускулатуры из-за конкуренции между глюкозой и СЖК в цикле глюкоза - жирные кислоты, т.е. происходит торможение поглощения и утилизации глюкозы мышцами, что способствует развитию *гипергликемии*. СЖК являются также субстратом для синтеза триглицеридов, приводя к развитию гипертриглицеридемии. СЖК сначала оказывают стимулирующее, а затем липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы. Избыток СЖК стимулирует глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы печенью. Из-за периферической резистентности к инсулину понижается активность липопротеинлипазы скелетных мышц и жировой ткани. Липопротеинлипаза отвечает за нормальный метаболизм ЛПОНП, богатых триглицеридами. Уровни триглицеридов повышаются в результате усиленного образования их в печени в сочетании с уменьшенным периферическим метаболизмом; при этом уровни ЛПВП уменьшаются вследствие понижения активности метаболизма ЛПОНП. В результате перечисленных выше изменений формируется липидная триада (увеличение концентраций триглицеридов, ЛПОНП и снижение содержания ЛПВП), способствующая формированию атеросклероза и артериальной гипертонии.

Таким образом, развитие висцерального ожирения формирует и поддерживает порочный круг метаболических нарушений, вызванных ГИ и гипертриглицеридемией. В свою очередь, кортизол непосредственно способствует ИР - снижению чувствительности периферических тканей (скелетной мускулатуры) к инсулину. Как следствие, ИР развивается ГИ в результате гиперфункции β -клеток поджелудочной железы с целью поддержания нормогликемии (рис. 10.1). Следующим этапом, как результат ГИ, является нарушение липидного спектра крови (дислипидемия), характеризующееся повышением атерогенных факторов (триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП) и снижением уровня ЛПВП, что приводит к атеросклерозу и артериальной гипертонии. Причем последовательность развития метаболических нарушений происходит соответственно длительности заболевания. Поэтому артериальная гипертония - обязательный компонент МС - проявляется, как правило, после 35 лет.

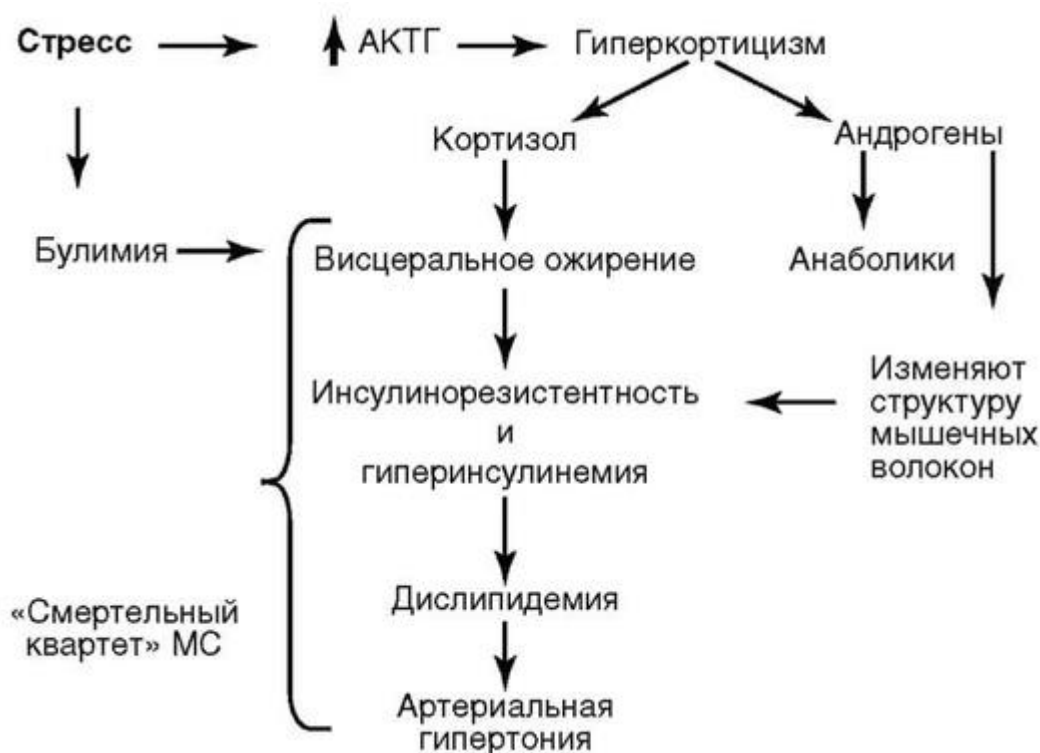


Рис. 10.1. Схема патогенеза метаболического синдрома

Важная роль в энергообмене отводится *лептину* - белку из семейства цитокинов. Лептин изменяет экспрессию многих нейропептидов, что приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы, снижению аппетита, повышению расхода энергии, т.е. усилению обменных процессов. Продукция лептина в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной. При ожирении уровень лептина увеличивается (резистентность тканей к лептину).

Висцеральному ожирению также способствует булимия (повышенный аппетит и, как следствие, избыточное потребление пищи), причиной которой является нарушение нейромедиаторного контроля за функцией центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе. Многочисленными исследованиями показано, что висцеральное ожирение имеет гипоталамический генез. Периферической ИР также способствуют надпочечниковые андрогены и тестостерон, продуцирующийся в жировой ткани. Количество внегонадно синтезирующихся андрогенов положительно коррелирует с ИМТ. Кроме того, всем хорошо известно, что андрогены обладают анаболическим действием, что также способствует ожирению. Определенное значение в развитии резистентности к инсулину имеет генетическая предрасположенность. При воздействии факторов внешней среды (высококалорийное питание с избыточным потреблением жиров, низкая физическая активность) происходит экспрессия генов, ответственных за формирование ИР.

Таким образом, результатом активации оси гипоталамус-гипофиз- надпочечники является формирование четырех основных компонентов МС: ожирения, ИР и ГИ, нарушения липидного обмена, гипертензии.

Следствием эндокринно-метаболических нарушений является высокий риск развития ИНСД, сердечно-сосудистых заболеваний, аденокарциномы эндометрия, ухудшающих качество жизни женщин в репродуктивном возрасте.

Роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона. Кроме того, инсулин подавляет продукцию ГСПС в печени, тем самым повышая в крови биологически активные свободные фракции тестостерона. ГИ повышает биодоступность ИФР, который, как и инсулин, усиливает синтез андрогенов в тека-клетках яичников. Все эти механизмы усугубляют ГА, что клинически проявляется усилением гирсутизма.

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система. У женщин с МС ПКЯ формируются не только как следствие метаболических нарушений, но и как следствие первичного нарушения нейромедиаторного контроля за функцией гонадолиберина.

Механизмы формирования вторичных ПКЯ можно упрощенно представить на рис. 10.2. В результате изменения секреции гонадолиберина нарушается продукция гонадотропинов в сторону повышения уровня ЛГ и относительного снижения синтеза ФСГ. В яичниках нарушается процесс овуляции: происходит сначала персистенция фолликулов, затем их атрезия. В атретичных фолликулах продуцируется избыток андрогенов, возникает дефицит эстрадиола. По механизмам отрицательной обратной связи снижение концентраций эстрадиола стимулирует избыточную продукцию ЛГ. Яичниковые андрогены усугубляют процесс кистозной атрезии фолликулов, способствуют гиперплазии тека-клеток и стромы, ответственных за образование андрогенов, а также утолщению белочной оболочки яичников.

Избыток андрогенов - первично из надпочечников, а затем из ПКЯ в жировой ткани увеличивает синтез эстрогена. Большие концентрации внегонадного эстрогена повышают чувствительность гипофиза к ГнРГ, что приводит к хронической гиперсекреции ЛГ и замыкает «порочный круг» в формировании вторичных ПКЯ.

Роль жировой ткани сводится также к экстрагонадному синтезу андрогенов и эстрогенов, который четко коррелирует с ИМТ. Показано, что в первые 5 лет заболевания при повышении ИМТ на единицу уровень тестостерона повышается на 0,06 нмоль/л, следовательно, основным источником тестостерона является жировая ткань. В дальнейшем при формировании вторичных ПКЯ сила этой корреляции ослабевает, что указывает на первостепенную роль яичников в гиперпродукции тестостерона. Внегонадно, в жировой ткани, синтезируемые из андрогенов эстрогены ответственны

выявить факторы, способствующие прибавке массы тела, для определения длительности заболевания и вероятности формирования вторичных ПКЯ.

МЕНСТРУАЛЬНАЯ И ГЕНЕРАТИВНАЯ ФУНКЦИИ

Возраст менархе не отличается от такового в популяции - 12-13 лет. Отличительным признаком является вторичное нарушение менструального цикла после воздействия различных факторов (роды, аборты, нейроинфекции, операции, травмы и т.д.) на фоне прогрессивной прибавки массы тела. Нарушение менструального цикла начинается с увеличения длительности цикла, НЛФ, а затем развиваются олигоаме-норея и хроническая ановуляция. Следует отметить большую частоту ДМК (до 20%). Поскольку у большинства пациенток в анамнезе были беременности, закончившиеся родами, абортами, нарушение генеративной функции чаще характеризуется вторичным бесплодием или потерями беременности (в начале заболевания).

При объективном исследовании определяется ИМТ, который соответствует ожирению и составляет свыше 30, а также соотношение ОТ/ ОБ, значение которого характерно для висцерального типа ожирения (более 0,85) - распределение жировой ткани преимущественно в области плечевого пояса и живота. Важным клиническим признаком является наличие полос растяжения на коже живота, бедер - от бледно-розового до багрового цвета. Часто наблюдаются изменения кожи по типу «негроидного акантоза», проявляющегося в виде шероховатых пигментированных участков кожи в местах трения и складок (паховые, подмышечные области, под МЖ, на животе). Эти изменения кожи являются клиническим признаком ИР.

Степень выраженности гирсутизма, угревой сыпи выше, чем при СПКЯ, что обусловлено влиянием не только надпочечниковых андрогенов, но и внегонадно синтезируемого тестостерона в большом количестве жировой ткани. При формировании вторичных ПКЯ отмечается усиление роста стержневых волос не только по белой линии живота, околососковых полей и внутренней поверхности бедер, но часто и в области подбородка, бакенбард, на груди, спине, ягодицах.

Состояние МЖ характеризуется их гипертрофией за счет жировой ткани и большой частотой ФКБ.

При гинекологическом исследовании необходимо обратить внимание на степень эстрогенной насыщенности по растяжению цервикальной слизи, которое на первой фазе заболевания составляет 10-12 см, а при формировании вторичных ПКЯ - 5-6 см. Кроме того, у этих пациенток «негроидный акантоз» наиболее часто наблюдается в паховых складках.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика МС основывается на данных клиники и фенотипических особенностях (нарушение менструального цикла на фоне прибавки массы тела, андроидное ожирение и «диэнцефальные» жалобы).

Основные симптомы и проявления МС:

- висцеральное ожирение; • ИР и ГИ;
- дислипидемия;
- артериальная гипертензия;
- нарушение толерантности к глюкозе / СД типа 2;
- ранний атеросклероз / ИБС;
- нарушения гемостаза (активация прокоагулянтного звена); • ГА.

Трансвагинальная эхография поможет в выявлении вторичных ПКЯ с утолщенной гиперэхогенной капсулой, которые иногда могут быть увеличены в 2-6 раз. Выявляется множество фолликулов диаметром от 4 до 8 мм, расположенных чаще периферически, чем диффузно по отношению к увеличенной в объеме гиперэхогенной строме. В начале заболевания определяются МФЯ, которые отличаются нормальным объемом стромы с множеством фолликулов до 10-12 мм в диаметре.

Гормональные исследования характеризуются повышением в крови концентраций АКТГ, кортизола, ПРЛ. Уровни ЛГ и ФСГ могут быть нормальными, а при формировании вторичных ПКЯ повышаются концентрации ЛГ с увеличением соотношения ЛГ/ФСГ до 2,5. Повышены также уровни инсулина и снижены ГСПС. Кроме того, характерно увеличение содержания 17-ОНП, тестостерона и ДГЭА-С в крови. Это зачастую приводит к необоснованному назначению дексаметазона, что при гиперкортицизме является патогенетически необоснованным, поскольку у этих пациенток и так повышены концентрации кортизола. Следует отметить, что гормональные исследования не являются решающими в диагностике МС, поскольку уровни гормонов очень вариабельны в связи с повышением биологически активных фракций тестостерона и эстрадиола за счет снижения продукции ГСПС, индуцированного инсулином.

В эндометрии отмечают большую частоту гиперпластических процессов (до 60%), что, несомненно, связано с выраженными метаболическими нарушениями. Поэтому практикующие врачи должны относиться к этим пациенткам с онкологической настороженностью и рекомендовать раздельное выскабливание при наличии нарушений менструального цикла, а также при эхографических признаках ГЭ.

Метаболические нарушения характеризуются ИР и, как следствие, ГИ, дислипидемией (повышение ЛПНП, триглицеридов, снижение уровня ЛПВП). Пероральный глюкозотолерантный тест с определением базальных и стимулированных декстрозой (Глюкозой*) [через 2 ч после приема 75 г декстрозы (Глюкозы*)] концентраций инсулина и глюкозы выявляет нарушение толерантности к глюкозе. Пик инсулинемии наблюдается на 60-й минуте, а через 120 мин исследуемые показатели приходят к исходным данным или незначительно превышающим референсные значения показателей инсулина, но не глюкозы. Кроме того, лабораторными критериями ИР является концентрация базального инсулина 13,0 мМЕ/л и более. Информативным также можно считать определение индекса НОМА (математическая модель), значение которого более 2,5 свидетельствует об ИР. Для подсчета данного индекса необходимы только значения базальных концентраций глюкозы и инсулина, которые перемножаются и делятся на 22,5. Некоторые исследователи полагают, что наличие висцерального ожирения уже указывает на ИР.

Суммируя клинические и лабораторные данные, можно представить следующие критерии диагностики ИР (рис. 10.3).

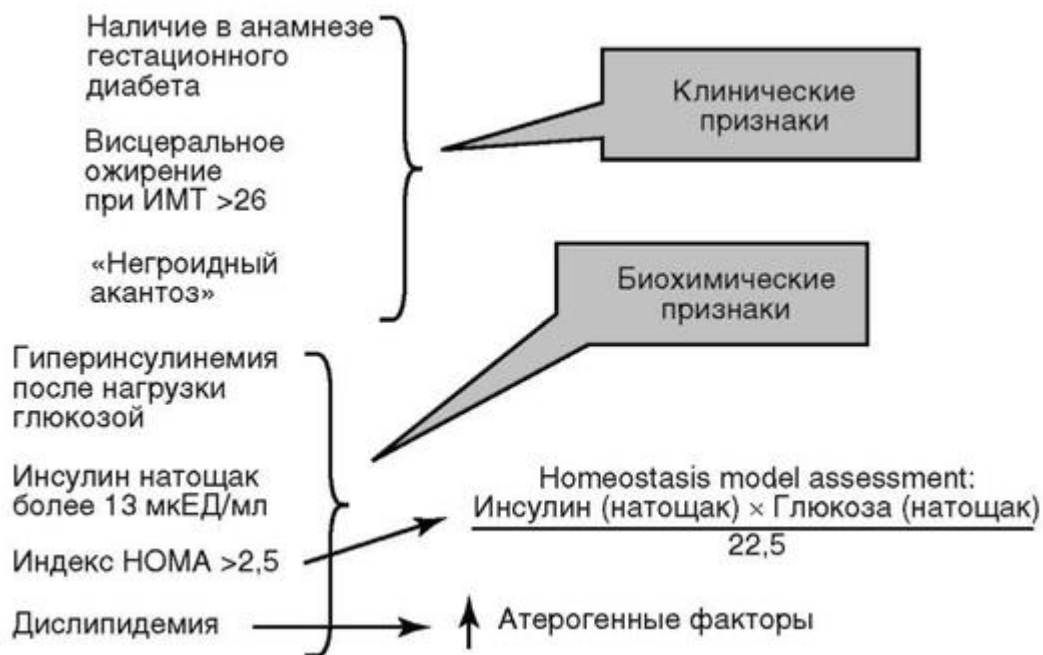


Рис. 10.3. Критерии диагностики инсулинорезистентности

Критерии диагностики МС разработаны комитетом экспертов Национальной образовательной программы по ХС (2001):

- абдоминальное ожирение (ОТ >102 см у мужчин, >88 см у женщин);

- ТГ >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл);
- ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл) для мужчин и <1,3 ммоль/л (<50 мг/дл) для женщин;
- артериальная гипертензия (АД >130/85 мм рт.ст.);
- глюкоза натощак 6,1 ммоль/л (>110 мг/дл).

При наличии трех и более признаков устанавливается диагноз МС. *К клиническим и биохимическим диагностическим критериям МС у женщин репродуктивного возраста можно отнести:*

- начало заболевания - резкую прибавку массы тела, связанную с нейроинфекциями, стрессами, осложненными родами, абортами и т.д.;
- висцеральное ожирение;
- наличие дизэнцефальных (гипоталамических) симптомов;
- нарушение менструальной и генеративной функций, возникающее вторично на фоне прогрессирующей прибавки массы тела;
- «негроидный акантоз».

Дифференциальная диагностика проводится прежде всего с болезнью Кушинга. В диагностике необходимо участие общих эндокринологов, для которых данная болезнь не является редкостью. При этом отмечаются высокие уровни АКТГ, кортизола и ПРЛ и эхографические признаки гиперплазии коры надпочечников.

Дифференциальная диагностика также проводится с особой патологией яичников - стромальным текоматозом. Клиническая картина этой патологии характеризуется ожирением, выраженным вирильным синдромом с «негроидным акантозом» и ИР. Гормоны крови отличаются значительным повышением уровня андрогенов при нормальном содержании ЛГ и ФСГ, размеры яичников могут быть нормальными. Характерным признаком являются рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия, не поддающиеся гормонотерапии. Единственным лечением стромального текоматоза является хирургическое (клиновидная резекция яичников), которое, однако, малоэффективно для индукции овуляции. При гистологическом исследовании типичным признаком является наличие в строме множественных очагов гиперплазированных и лютеинизированных тека клеток.

У пациенток с ожирением необходимо исключить *гипотиреоз*. Из клинических симптомов для гипотиреоза характерны утомляемость, зябкость, запоры, отечность суставов, нарушение концентрации внимания, забывчивость. Из лабораторных методов диагностики наиболее информативно определение уровня в крови ТТГ. При высоких его концентрациях рекомендуется дополнительное исследование свободных фракций тироксина, антител к пероксидазе, тиреоглобулину. Высокий титр антител свидетельствует об аутоиммунном тиреоидите. При высоких уровнях ТТГ и нормальных показателях тиреоидных гормонов - субклинический гипотиреоз, при повышенном ТТГ и снижении концентраций тиреоидных гормонов диагностируется гипотиреоз.

Наиболее часто практикующим врачам приходится проводить дифференциальную диагностику с *СПКЯ и ожирением*. При этом основная роль отводится данным анамнеза (вторичности нарушений менструальной и генеративной функций на фоне МС), поскольку при формировании вторичных ПКЯ эхографические, эндокринологические и метаболические характеристики не отличаются от таковых при СПКЯ с ожирением (см. лекцию 9).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение представляет определенные трудности, поскольку восстановления менструальной и генеративной функций можно добиться только на фоне нормализации массы тела. Наиболее частой ошибкой практикующих врачей является стимуляция овуляции на фоне ожирения. Важным в успехе лечения является раннее выявление заболевания на стадии функциональных нарушений, до формирования ПКЯ. В этом случае снижение массы тела на фоне медикаментозной терапии,

направленной на нормализацию нейромедиаторной функции ЦНС, приводит к восстановлению овуляторных менструальных циклов и фертильности.

Основная цель лечения - нормализация массы тела как результат восстановления метаболического и гормонального гомеостаза, что способствует не только реализации генеративной функции, но и снижению риска для здоровья, выработке долговременных навыков здорового образа жизни.

При беседе с пациенткой необходимо выяснить:

- длительность наличия избыточного веса;
- попытки снижения массы тела;
- эффективность этих мероприятий.

Важно оценить заинтересованность и мотивацию пациентки (можно задать вопрос: «Что вы думаете о вашем весе?»). Это позволит выяснить, сможет ли она соблюдать режим лечения. Следует выяснить характер питания. Лучше рекомендовать ведение пищевого дневника и оценить полученные данные за несколько дней (рабочие и выходные дни). В дневнике необходимо отразить:

- время приема пищи;
- наименование и количество съеденной пищи;
- где и с кем принималась пища;
- причины приема пищи.

При ожирении часто выявляется нарушение пищевого поведения. Существует три типа нарушений пищевого поведения: экстернальное, эмо-циогенное, ограничительное.

- При экстернальном пищевом поведении наблюдается повышенная реакция на внешние стимулы: реклама, вид жующего человека, т.е. человек принимает пищу всегда, когда ее видит.
- При эмоциогенном пищевом поведении человек ест не потому, что голоден, а потому, что тревожен, раздражен, потерпел неудачу, ему скучно и др.
- При ограничительном пищевом поведении выявляются хаотичные, резкие самоограничения приема пищи. Пациентки придерживаются строгой диеты, сопровождающейся раздражительностью, утомляемостью, агрессивностью, тревожностью и др. (так называемой диетической депрессией), что ведет к отказу в дальнейшем соблюдать принципы рационального питания. Рекомендуются следующие принципы рационального питания:

- режим питания дробный, небольшими порциями;
- три основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и два дополнительных - 2-й завтрак и полдник;
- последний прием пищи в 19 ч;
- расчет калорийности рациона.

На 1-м этапе необходимо добиться снижения массы тела (МТ) (3-6 мес). На 2-м этапе - удержать достигнутую МТ; на 3-м этапе рекомендуется дальнейшее снижение МТ. Используется тактика умеренного и постепенного снижения МТ, что позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания. Оптимально снижение МТ на 0,5-1 кг в неделю.

Снижение массы тела менее 5% от исходной - недостаточный эффект; 5-10% - удовлетворительный, более 10% - хороший.

Упрощенная методика: пациентке с ожирением для поддержания веса необходимо 22 ккал на 1 кг веса. Для снижения МТ полученную суточную калорийность уменьшают на 700 ккал.

Во избежание появления чувства голода и ухудшения психического состояния первоначальное уменьшение калорийности не должно превышать 500-600 ккал. Нижний порог ограничения калорийности у женщин - 1200 ккал.

Состав рациона.

- Содержание жира в рационе ограничивается и составляет 25-35% от калорийности суточного рациона. Насыщенные жиры - менее 7%, полиненасыщенные жирные кислоты - до 10% и мононенасыщенные жиры - менее 20% от общей калорийности, ХС - менее 200 мг/сут.
- Ограничиваются продукты с высоким содержанием жира, нежелательны скрытые жиры (колбасы, сосиски, творожная масса, полуфабрикаты).
- Углеводы - 55-60% от суточной калорийности. Основу рациона должны составлять продукты, содержащие неусвояемые (клетчатку, растительные волокна) и медленно усвояемые (крахмал) углеводы - овощи, фрукты, ягоды, бобовые, изделия из муки грубого помола, крупы. Овощи должны включаться в рацион 3-4 раза в день, фрукты - 2-3 раза.
- Ограничиваются продукты, содержащие быстро усвояемые углеводы (глюкозу, сахарозу, фруктозу, лактозу, мальтозу): сахар, варенье, мед, шоколад, кондитерские изделия, сладкие напитки, виноград, бананы, финики, дыня.
- Белки - 15% от калорийности рациона.
- Животный белок: нежирные сорта мяса и рыбы, птица, молочные продукты менее 2,5% жирности, нежирные сорта сыра, морепродукты.
- Растительный белок: соя, фасоль, горох, грибы.

Д.Г. Бессесен, Р. Кушнер дают следующие практические рекомендации:

1. Употреблять фрукты и овощи более 5-7 раз/сут.
2. Принимать пищевые волокна по 25-30 г/сут (фрукты, овощи, хлеб из муки грубого помола, блюда из злаков и бобовых, в составе вермишели, крекеров).
3. Есть сорта хлеба из муки грубого помола.
4. Выпивать за день не менее 1,8 л воды.
5. Употреблять обезжиренные молочные продукты не реже 2 раз/сут.
6. Выбирать белковую пищу с пониженным содержанием жира (курятину без кожи, продукты из индейки и сои, нежирную вырезку из говядины и свинины).
7. Есть рыбу не менее 2 раз в неделю.
8. Ограничить употребление поваренной соли до 2,4 г/сут.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Препараты для лечения ожирения должны обладать следующими свойствами:

- эффективностью, безопасностью, специфической этиотропно-стью;
- возможностью длительного применения;
- действие препаратов должно быть более эффективно, чем рекомендации по поводу изменения образа жизни и соблюдения принципов рационального питания;
- снижение массы тела в течение 1 года применения препарата должно быть на 5% больше, чем на фоне плацебо;
- лечение препаратами должно способствовать значительному улучшению состояния здоровья и/или качества жизни;
- безопасность должна быть соизмерима с его эффективностью и предполагаемой продолжительностью лечения.

Наиболее эффективными препаратами в лечении пациенток с нарушением углеводного обмена и висцеральным ожирением является метформин из класса бигуанидов. Оригинальный препарат метформина - Глюкофаж*. Метформин (Глюкофаж*, Сиофор*) приводит к снижению периферической ИР, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализует липидный профиль крови, снижая уровень триглицеридов и ЛПНП, не влияя на функцию β -клеток поджелудочной железы.

В последние годы для лечения ИР используют росиглитазон (Авандио*) - препарат из группы тиазолидиндионов, который является селективным лигандом специфических ядерных рецепторов, способных индуцировать синтез белков, ответственных за транспорт глюкозы в клетку. Назначается при плохой переносимости метформина по 4-8 мг/сут.

Из препаратов нейромедиаторного действия хорошо себя зарекомендовал сibuтрамин + целлюлоза микрокристаллическая (Редксин*) - селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. Он усиливает и пролонгирует чувство насыщения, таким образом подавляя аппетит; стимулирует симпатическую нервную систему, повышая расход энергии. Назначается по 10-15 мг/сут. Побочные эффекты: сухость во рту, анорексия, бессонница, потливость, запоры. К нейротропным препаратам относится также бромокриптин (Парлодел*) по 2,5-5 мг/сут, который воздействует на допаминергический обмен и, таким образом, нормализует синтез и выделение не только ПРЛ, но и АКТГ, ЛГ, ФСГ.

Реже у пациенток с депрессивными состояниями рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам. Препараты эффективны в купировании симптомов паники, тревоги; обладают анальгетическим и анорексигенным эффектом. Длительность применения не более 3 мес.

Препараты, увеличивающие расход энергии (термогенные симпато-миметики): эфедрин (100 мг/сут в пересчете на чистое вещество), кофеин (не более 600 мг/сут). Эти вещества часто входят в состав пищевых добавок.

Длительность приема нейромедиаторов - 6 мес и более в зависимости от исходной массы тела и темпов ее снижения.

К препаратам, препятствующим всасыванию жиров, относятся орлистат (Ксеникал*).

Орлистат (Ксеникал*) - ингибитор желудочно-кишечных липаз. Не имеет системного действия. Препятствует расщеплению и всасыванию 30% жиров, поступающих с пищей, способствуя снижению массы тела. Оптимальная доза 360 мг/день. Принимается по 120 мг 3 раза в день во время еды или в течение 1 ч после еды. Побочные эффекты - это проявления механизма действия препарата: жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. При содержании жира в рационе 30% от суточной калорийности эти явления минимальны. Препарат эффективен и безопасен, в связи с чем может применяться длительное время - до 4 лет, а также у подростков. Применение препарата препятствует всасыванию жирорастворимых витаминов, поэтому на фоне лечения необходимо добавлять комплекс витаминов А, В, D, Е.

Кроме этого, рекомендуются умеренные физические нагрузки, что способствует не только снижению массы тела, но и повышению чувствительности периферических тканей (мышечной) к инсулину.

Эффективно также назначение дроспиренонсодержащих КОК [этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*)], обладающих антиандрогенным, антиминералокортикоидным действием. Препараты назначаются на весь период комплексной метаболической терапии у пациенток, планирующих беременность. Кроме того, КОК на период нормализации массы тела и метаболических нарушений предохраняет от беременности, которая может осложниться гестозом или прерваться на ранних сроках.

У женщин, не заинтересованных в беременности, для профилактики гиперпластических процессов эндометрия в дальнейшем можно рекомендовать вагинальное

кольцо. Этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*) содержит минимальную дозу этинилэстрадиола (15 мкг), нет первичного пассажа через печень, не обладает метаболическими и андрогенными эффектами, удобный режим использования (один на месяц), может использоваться длительное время.

У пациенток с противопоказаниями к эстрогенам на фоне проведения комплексной метаболической терапии рекомендуются гестагены [дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг, прогестерон (Утрожестан*) 200 мг] в сут с 16-го по 25-й день цикла.

После снижения массы тела на фоне диеты и/или медикаментозной терапии у части женщин восстанавливаются овуляторный менструальный цикл и фертильность, что свидетельствует о функциональной стадии МС. Ановуляция после нормализации массы тела и метаболических нарушений указывает на формирование вторичных ПКЯ. В этом случае рекомендуется стимуляция овуляции консервативным или хирургическим путем (см. лекцию 9). Поскольку в этих случаях бесплодие чаще вторичное, перед проведением стимуляции овуляции обязательно исключение трубного фактора. Индукцию овуляции можно проводить на фоне бромкриптина (Парлодела*) (1,25-2,5 мг/сут).

Частой ошибкой практикующих врачей является назначение дексаметазона, который, являясь глюкокортикоидом, усугубляет имеющиеся метаболические нарушения, связанные с повышением уровня кортизола.

Лечение гиперпластических процессов эндометрия (см. лекцию 5) проводится с обязательной коррекцией метаболических нарушений и нормализацией массы тела.

В лечении гирсутизма, акне, алопеции на фоне комплексной метаболической терапии рекомендуются дроспиренонсодержащие КОК [этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*) и периферический блокатор АА-рецепторов флутамид (см. в соответствующей лекции)].

При формировании вторичных ПКЯ и прогрессирующем гирсутизме - вирильном синдроме - после метаболической терапии рекомендуется резекция яичников эндоскопическим доступом с максимальным удалением андрогенсекретирующей стромы и с последующим назначением КОК - этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*).

Многофакторный патогенез МС с вовлечением многих систем в организме обуславливает сложность и малую эффективность терапии, основой которой должна быть регуляция нейромедиаторного обмена ЦНС на фоне нормализации массы тела, особенно при формировании вторичных ПКЯ. Своевременная коррекция метаболических нарушений на первой (функциональной) стадии заболевания более эффективна в восстановлении репродуктивного здоровья и профилактике развития ССЗ, СД 2-го типа - последствий МС, ухудшающих качество жизни женщин в пре- и постменопаузе.

Лекция 11. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ДЕРМАТОПАТИЙ

Гирсутизм, или избыточный рост волос на андрогензависимых областях тела, является наиболее типичным клиническим проявлением ГА. У некоторых пациенток гирсутизм сочетается с другими проявлениями - *угревой сыпью, себореей и алопецией*.

Источниками повышенной продукции андрогенов являются яичники и/или надпочечники и другие экстраовариальные факторы, которые имеют место при описанных выше нейроэндокринных синдромах: ВДКН, МС с нарушением репродуктивной функции, СПКЯ. Как правило, если пациентка не планирует беременность, она обращается с жалобами на избыточный рост волос и угревую сыпь, реже - на выпадение волос на голове.

Андрогензависимые дерматопатии являются следствием увеличения концентраций андрогенов в крови, повышения чувствительности волосяных фолликулов к нормальному уровню андрогенов или сочетания обоих факторов. Степень развития этих проявлений обусловлена не только содержанием в крови андрогенов, но и их периферическим метаболизмом на уровне рецепторов волосяных фолликулов и сальных желез. На рост волос и состояние сальных желез влияет самый

активный андроген - ДГТ, который образуется в результате метаболизма тестостерона в ДГТ под влиянием фермента 5α -редуктазы на уровне волосяных фолликулов и рецепторов сальных желез.

Прежде чем перейти к методам лечения андрогензависимой дерматопатии, остановимся очень кратко на *физиологии роста волос в андрогензависимых областях тела*.

Андрогены удлиняют фазу роста волос, а эстрогены обеспечивают жизнедеятельность волосяного фолликула в фазе роста, что подтверждается повышенной его чувствительностью в конце беременности и, наоборот, удлинением фазы покоя в период лактации на фоне снижения уровня эстрогенов. Андрогены способствуют превращению тонких и светлых пушковых волос в терминальные волосы - более темные и толстые. Негормонально-зависимый рост волос (как у мужчин, так и у женщин) отмечается на бровях, ресницах и на голове. В период пубертата независимо от пола пушковые волосы переходят в терминальные в подмышечной области, на голенях, предплечьях и лобке. У взрослых мужчин андрогены способствуют росту терминальных волос на других частях тела, таких как верхняя губа, бакенбарды, спина и др. У женщин оволосение по мужскому типу возникает в результате действия повышенных концентраций андрогенов. Диагноз гирсутизма у женщин устанавливается при росте терминальных волос в андрогензависимых областях тела, что характерно для мужчин.

Важная роль в гиперпродукции андрогенов у инсулинорезистентных пациенток с СПКЯ отводится ГИ, что необходимо учитывать при проведении АА-терапии.

Лечение гирсутизма является сложной задачей, что обусловлено не только особенностями роста волос на андрогензависимых областях тела, но и многофакторным генезом ГА.

Цикл роста волоса достаточно длительный и составляет от 6 до 24 мес, в среднем 6-7 мес. Переход пушковых волос в терминальные необратимый. Рост одних волос стимулируется большим количеством андрогенов, для жизнедеятельности других требуются меньшие количества гормона. АА блокируют рост новых волос до вступления их в терминальную андрогензависимую стадию роста. Поэтому пациентка должна быть информирована, что раньше чем через 3-6 мес от начала лечения эффект незначительный и характеризуется уменьшением количества терминальных волос. В начале лечения возможно только предотвратить дальнейший рост волоса, т.е. его переход из первородного (пушкового) в терминальный. Кроме того, в зависимости от структуры и цвета волос некоторые женщины отмечают уменьшение скорости роста волос, их диаметра, т.е. истончение и осветление. Волосы различных областей тела неодинаково реагируют на АА-терапию, что обусловлено разной скоростью их роста.

Пациентки должны ясно представлять, что лечение эффективно только на фоне приема препарата, поскольку после отмены у большинства женщин возникает рецидив гирсутизма, акне и т.д. Женщины с наследственно обусловленным, т.е. идиопатическим, гирсутизмом лучше реагируют на лечение, чем пациентки с гиперпродукцией андрогенов в яичниках и/или надпочечниках, жировой ткани и при инсу-линорезистентных состояниях. Кроме того, легче предотвратить, чем лечить уже длительно существующий гирсутизм. Например, у девочек-подростков терапия гирсутизма более эффективна. Женщины, которые хорошо поддаются лечению, уже через 3 мес отмечают положительные результаты, а другие - только через 6 мес. Положительные результаты в редукции гирсутизма у большинства пациенток отмечаются через 9 мес, максимально в течение года. Кроме того, при удовлетворительных результатах дальнейшее лечение можно продолжать на меньшей дозе препарата.

Клинически ГА любого генеза проявляется не только гирсутизмом, но и себореей, угревой сыпью, реже алопецией.

- *Себорея* характеризуется нарушением функции сальных желез, количественными и качественными изменениями кожного сала. Так как половые стероидные гормоны через специфические андрогенные рецепторы влияют на митотическую активность клеток эпидермиса, рост волос и секрецию кожного сала, то основное патогенетическое значение в формировании себорей имеет нарушение физиологического равновесия между андрогенами и эстрогенами в сторону увеличения содержания андрогенов. Иногда и при нормальном содержании андрогенов

отмечается гиперсекреция сальных желез, вызванная повышенной восприимчивостью тканей мишеней, т.е. сальных желез, к нормальному количеству андрогенов.

- Гирсутизм.
- Андрогензависимая алопеция.
- Вирилизация (все вышеперечисленное в сочетании с симптомами маскулинизации: барифония, атрофия МЖ, гипертрофия клитора в сочетании с аменореей).

Основные патогенетические механизмы формирования акне:

- нарушение процессов кератинизации;
- дисбаланс липидов;
- восстановление патогенности *Propionbacterium acnes*;
- активация сальных желез на фоне наследственной предрасположенности;
- андрогенная стимуляция рецепторов сальных желез. Три степени формирования акне приведены ниже.

1. Легкая - наличие главным образом закрытых и открытых коме-донов практически без признаков воспаления. При легкой степени возможно наличие менее 10 папулопустулезных элементов на коже лица.

2. Средняя - от 10 до 40 папулопустулезных элементов на коже лица.

3. Тяжелая - более 40 папулопустулезных элементов на коже лица, а также абсцедирующие, флегмонзные (узловато-кистозные), конглобатные угри.

Повышение салоотделения и фолликулярный гиперкератоз приводят к закупорке протоков сальных желез роговыми пробками, комедонами. В результате наличия застойного сального секрета и внедрения пневмококковой инфекции возникают папулезные и пустулезные угри.

В развитии *акне (acne vulgaris, угревая болезнь)* основными ключевыми факторами являются нарушение продукции и состава кожного сала, возрастание патогенности кожной микрофлоры, фолликулярный гиперкератоз и нарушение процессов кератинизации, обусловленные чрезмерным выделением андрогенов. Андрогены, взаимодействуя с сальными железами, стимулируют выделение кожного сала. Стафилококки, коринебактерии и другие вызывают воспаление протока сальной железы.

В результате происходят ороговение стенок фолликула и его закупорка роговыми массами (слущенный эпителий в смеси с густым салом).

Если устье фолликула закрыто или сужено, образуется закрытый комедон (белый); если открыто - роговые массы продвигаются в устье фолликула подобно пробке, и образуется открытый комедон (черный).

Комедоны (лат. *comedo* - угорь, сальная пробка) представляют собой невоспалительные элементы, возникшие в результате закупорки устьев волосяных фолликулов. Черную окраску пробке придает меланин - продукт окисления тирозина. Растянутые стенки фолликула могут прорваться - тогда его содержимое (кожное сало, жиры, СЖК, кератин) проникает в дерму, где начинается воспалительный процесс. Образуются папулы, пустулы, узлы; при их заживлении могут формироваться рубцы.

Андрогензависимая *алопеция* - это прогрессирующее облысение, вызванное действием андрогенов на волосяные фолликулы. У женщин облысение идет медленнее, фронтальная линия роста волос обычно не меняется, происходит диффузное поредение волос в лобно-теменной области, характерно расширение центрального пробора.

Роль андрогенов в развитии обычного облысения общепризнана (это первый фактор), второй фактор - генетическая предрасположенность (андрогенчувствительные фолликулы), третий -

изменение баланса энзимов, участвующих в метаболизме андрогенов. В условиях повышения продукции андрогенов или изменении их метаболизма фолликулы терминальных волос на голове перерождаются и начинают продуцировать более короткие и тонкие волосы, похожие на пушковые (включается процесс постепенной миниатюризации волос, т.е. смена терминальных волос более тонкими, короткими и менее пигментированными). Процесс сопровождается укорочением фазы анагена и соответственно увеличением волос в фазе телогена. Некоторые фолликулы запаздывают со вступлением в новую фазу анагена, их устья выглядят пустыми, некоторые фолликулы вообще атрофируются. В определенных обстоятельствах волосяные фолликулы кожи головы регрессируют под действием андрогенов, в то время как на других участках тела они интенсивно растут в условиях того же воздействия. Это явление обусловлено тем, что сосуды капиллярного русла волос кожи головы у предрасположенных лиц проявляют повышенную чувствительность к андрогенам, в частности к ДГТ, а также к ферменту 5 α -редуктазе. В результате возникает спазм сосудов, питание волосяного фолликула нарушается, и, как результат, возникает облысение.

Важно отметить, что в фолликулах пушковых волос под действием андрогенов идет противоположный процесс, из них начинают расти терминальные волосы. В результате усиливается оволосение лица, лобка и подмышечных впадин, груди, спины и т.д.

Таким образом андрогензависимые дерматопатии наблюдаются при следующих патологических состояниях:

- 1) СПКЯ;
- 2) ВДКН;
- 3) МС;
- 4) «идиопатических» дерматопатиях.

- повышение секреции ДГТ вследствие повышения активности 5 α -редуктазы;
- повышение чувствительности рецепторов андрогенов сальноволосяных фолликулов к нормальному уровню андрогенов.

Медикаментозное лечение андрогензависимых дерматопатий направлено на блокаду роста новых волос, но не стабилизирует их рост, поэтому оно наиболее эффективно, когда начинается в молодом возрасте и сочетается с косметическими методами.

Препараты, применяемые для лечения, действуют на биосинтез, метаболизм и периферическую конверсию андрогенов на уровне рецепторов (рис. 11.1).

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Акне:

- клиническое излечение - полный регресс воспалительных элементов и отсутствие свежих высыпаний;
- значительное улучшение - регресс более 75% высыпаний в сочетании с улучшением текстуры кожи;
- улучшение - регресс более 50% высыпаний. *Гирсутизм:*
- клиническое излечение - полный регресс гирсутизма (уменьшение гирсутного числа до 10-12) и отсутствие роста волос;



Рис. 11.1. Лечение андрогензависимой дерматопатии

- значительное улучшение - уменьшение гирсутного числа более 75%;
- улучшение - уменьшение гирсутного числа на 50%. *Алопеция*:
- клиническое излечение - полный восстановление роста и объема волос и отсутствие выпадения волос;
- значительное улучшение - восстановление более 50% объема волос и отсутствие выпадения волос;
- улучшение - отсутствие выпадения волос. Механизм действия препаратов:
- уменьшение продукции андрогенов;
- увеличение скорости метаболического клиренса тестостерона;
- блокада андрогенных рецепторов;
- подавление активности или блокада ферментов, вовлеченных в периферический метаболизм тестостерона в ДГТ.

Выбор препарата зависит от причины дерматопатий, приверженности пациентки к тому или иному препарату, его переносимости, а также необходимости лечения сопутствующих симптомов - нарушений менструального цикла, метаболических нарушений. Доза препарата должна быть в начале лечения максимальной, что достигается сочетанным применением КОК с блокаторами периферических рецепторов; через 6-12 мес, в зависимости от степени тяжести заболевания, при получении удовлетворительных результатов рекомендуется применение монотерапии ДРСП-КОК или снижение дозы АА-препаратов.

1. Подавление синтеза андрогенов в яичниках. КОК - наиболее распространенная терапия гирсутизма. Механизм действия основан на антигонадотропном эффекте, в результате которого снижается ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках (рис. 11.2). Эстрогенный компонент КОК способствует повышению концентрации ГСПС за счет уменьшения их клиренса; таким образом, в крови снижается содержание свободного биологически активного тестостерона. Прогестагенный компонент оказывает благоприятное действие на эндометрий, предотвращая развитие гиперпластических процессов, частота которых у больных СПКЯ, МС достигает 60%. КОК можно сочетать с АА, которые не обладают контрацептивным эффектом. Важно, какой прогестаген входит в состав КОК; четвертое поколение прогестагенов - дроспи-ренон + этинилэстрадиол+ [кальция левомефолинат] (Ярина плюс*, Джес плюс*) - не блокирует эстрогенстимулированное повышение концентрации ГСПС. Кроме того, дроспиренон, являющийся производным спиронолактона, является периферическим блокатором андрогенных рецепторов и не обладает метаболическим

эффектом в отличие от прогестагена предыдущего поколения - ципротерона ацетата. Более того, предпочтительнее назначать препараты дроспиренон + этинилэ-страдиол+ [кальция левомефолинат] (Ярина плюс* или Джес плюс*), в состав которых входят фолаты, необходимые для профилактики пороков развития нервной трубки плода и др. Поскольку пациентки молодые, в любое время они могут запланировать беременность, и многие даже не обращаются к врачу после отмены КОК.

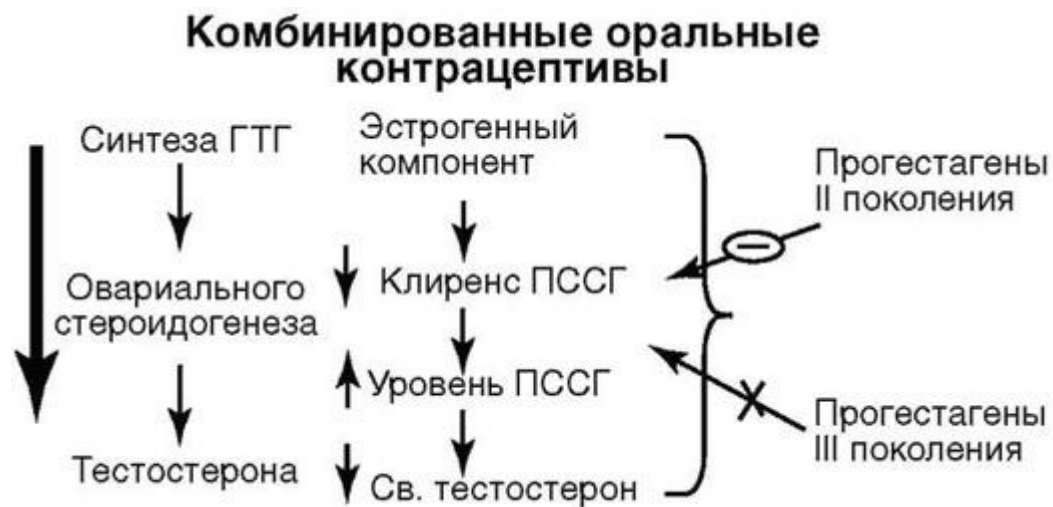


Рис. 11.2. Механизмы антиандрогенного действия комбинированных оральных контрацептивов

Ранее успешно применялся препарат ципротерон + этинилэстра-диол (Диане-35*), в состав которого в качестве прогестагена входит ципротерона ацетат, обладающий периферическим АА-эффектом. Препарат давно и успешно применяют в терапии андрогензависимых дерматопатий. Механизм действия препарата ципротерон + этини-лэстрадиол (Диане-35*) обусловлен как уменьшением концентраций биологически активных свободных андрогенов за счет эстрогенного компонента, так и в большей степени периферическим АА-действием.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

У пациенток с выраженным гирсутизмом и акне ранее была популярна комбинированная терапия препаратами ципротерон + этини-лэстрадиол (Диане-35*) и ципротерон (Андрокур*). Однако многочисленными исследованиями показано, что при длительном приеме ципротерона ацетатом (производное медроксипрогестерона) наблюдали глюкокортикоидные эффекты, что способствует ИР. А как известно, большинство пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями инсулинорезистентны.

Таким образом, механизм действия КОК - это снижение синтеза ЛГ, уменьшение продукции андрогенов в яичниках, повышение концентрации ГСПС, что приводит к уменьшению гирсутизма, сальности кожи, уменьшению объема яичников и положительно влияет на восстановление фертильности.

В последние годы большинство ученых пришли к заключению о целесообразности пролонгированного (ежедневного) приема КОК у пациенток с СПКЯ, поскольку в 7-дневный перерыв усиливается секреция ЛГ и соответственно овариальных андрогенов, что снижает эффективность АА-действия при лечении гирсутизма.

1. аГнРГ обладают сильным антигонадотропным действием, блокируют ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в яичниках, следовательно, более эффективны в лечении андрогензависимых дерматопатий у пациенток с СПКЯ, вторичных ПКЯ на фоне МС, особенно при высоких базальных концентрациях ЛГ. После 6 мес терапии аГнРГ проходит сальность кожи и уменьшается гирсутизм. Парентеральное введение, высокая стоимость и вегетативно-сосудистые проявления ограничивают их широкое применение, несмотря на проведение терапии прикрытия. Тем не менее их использование целесообразно у пациенток с сопутствующими гинекологическими заболеваниями, при которых назначаются аГнРГ (менометроррагии, эндометриоз, миома матки и т.д.).

Комбинированная терапия аГнРГ с низкодозированными КОК в непрерывном режиме без 4-дневных [этинилэстрадиол + дроспиренон

(Джес*)] безгормональных интервалов более эффективна за счет дополнительного АА-действия эстрогенов. Кроме того, применение КОК в качестве add-back-терапии устраняет симптомы эстрогендефицита, предотвращает потерю минеральной плотности костной ткани.

2. Подавление синтеза андрогенов в надпочечниках проводится глюкокортикоидами только при подтвержденном диагнозе ВДКН. Еще раз напомним, что глюкокортикоидная терапия способствует ИР и ГИ, усугубляющей ГА и соответственно клинические проявления дерматопатий. В результате у пациенток с ВДКН уменьшается концентрация сывороточных андрогенов за счет снижения АКТГ-индуцированного синтеза их в надпочечниках. Однако подобрать оптимальную дозу глюкокортикоидов с минимальными метаболическими побочными эффектами очень сложно. Глюкокортикоиды непосредственно и опосредованно - за счет прибавки массы тела - способствуют нарушению толерантности к глюкозе. Поскольку ИР играет важную роль в овариальной и надпочечниковой ГА, терапия глюкокортикоидами патогенетически обоснована только у пациенток с ВДКН и тяжелыми формами дерматопатий. Комбинированная терапия с блокаторами периферических рецепторов в лечении андрогензависимых дерматопатий у пациенток с ВДКН наиболее эффективна, чем подавление продукции андрогенов в надпочечниках, что подтверждено проводимыми нами исследованиями. У пациенток с НК-ВДКН наблюдаются умеренно выраженные формы дерматопатий, поэтому им рекомендованы дроспиренонсодержащие КОК на первом этапе в сочетании с периферическими блокаторами андрогенных рецепторов.

3. Блокада периферического действия андрогенов в тканяхмишенях на уровне волосяного фолликула - один из наиболее эффективных методов лечения андрогензависимых дерматопатий. Используется две группы препаратов: блокаторы рецепторов ДГТ и ингибиторы фермента 5 α -редуктазы, метаболизирующего тестостерон в его активную форму ДГТ. На фоне лечения необходима надежная контрацепция, поскольку эти препараты проникают трансплацентарно и могут вызвать феминизацию плодов мужского пола.

Андрокур* (ципротерона ацетат) - производное медроксипрогестерона ацетата - *блокирует рецепторы к андрогенам*. Являясь про-гестагеном, обладает антигонадотропным действием и снижает ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в яичниках. Лечебный эффект обусловлен как периферическим, так и центральным действием препарата. Кроме того, ципротерона ацетат увеличивает скорость метаболизма андрогенов в печени и снижает активность фермента 5 α -редуктазы. Благодаря выраженной липофильности ципротерона ацетат обладает пролонгированным действием и поэтому назначается с 5-го по 14-й день цикла по 25-100 мг/сут. Одним из нежелательных побочных действий ципротерона ацетата являются глюкокортикоидные эффекты. Выявлено отрицательное влияние препаратов на липидный спектр крови - содержание ХС и триглицеридов повышается на 21 и 38% соответственно. Препарат можно рекомендовать пациенткам с идиопатическими формами дерматопатий, но не длительное время на первом этапе (6 мес). Далее рекомендуются *дроспиренонсодержащие КОК* [этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*)].

Спиринолактон (Верошпирон*) - антагонист альдостерона - обладает АА-действием, блокируя периферические рецепторы к ДГТ, повышает клиренс тестостерона в печени, а также снижает активность цитохрома P450c17, уменьшая продукцию андрогенов в яичниках и надпочечниках. Препарат давно используется в лечении андроген-зависимых дерматопатий. Показана примерно одинаковая эффективность лечения гирсутизма по сравнению с ципротерона ацетатом. Клинический эффект спинолактона дозозависим. Начинают лечение по 300-200 мг/сут, по достижении клинического эффекта рекомендуется поддерживающая доза 50 мг/сут. Большинство пациенток отмечают положительные результаты при применении 100 мг спинолактона в день в качестве поддерживающей терапии после получения удовлетворительных результатов. К основным побочным эффектам относятся менометроррагии, обусловленные отсутствием прогестагенной активности препарата и выраженным эстрогеноподобным действием. В связи с этим данный препарат в качестве АА-терапии используется редко. Дополнительное назначение КОК предотвращает эти эффекты. Спиринолактон (Верошпирон*) обладает слабым мочегонным

эффектом, но гиперкалиемия редко наблюдается на фоне лечения. Однако применение спиронолактона у пациенток с нарушениями функции почек и пользующихся другими диуретиками и ингибиторами ангиотензина не рекомендуется. В связи с этим до и на фоне лечения большими дозами спиронолактона необходим контроль АД и электролитного баланса. На фоне терапии рекомендуется контрацепция, поскольку тератогенные эффекты не изучены. В последние годы препарат применяется очень редко.

Флутамид - нестероидный блокатор рецепторов андрогенов, метабо-лизируется в активный гидроксифлутамид, который связывает цито-зольные и ядерные рецепторы андрогенов. Кроме того, флутамид подавляет синтез андрогенов за счет снижения активности цитохрома P450c17, участвующего в синтезе половых стероидов в яичниках и надпочечниках. На фоне лечения снижаются концентрации общего и свободного Т, ДГТ, ДГЭА, ДГЭА-С. В наших исследованиях на фоне приема флутамида 250 мг/сут отмечены положительные результаты в регрессе акне, гирсутизма уже через 3-6 мес, что соответствует результатам большинства работ по изучению эффективности данного препарата. Очень важно, что флутамид не оказывает отрицательного влияния на липидный спектр крови и может успешно применяться у инсули-норезистентных пациенток. Флутамид не влияет на гонадотропную функцию гипофиза, которая несколько снижена у пациенток с ВДКН в результате действия надпочечниковых андрогенов. Если лечение тяжелых форм гирсутизма акне начато с комбинированной терапии КОК с флутамидом, то через 6-12 мес рекомендовано отмена флутамида или снижение его дозы до 125 мг/сут в случае недостаточного клинического эффекта еще в течение 3-6 мес. Патогенетическая терапия глюкокор-тикоидами с тестированием овуляции через 6-9 мес от начала лечения. В дальнейшем можно продолжить ДРСП-КОК для профилактики рецидива дерматопатий.

По нашим данным, у пациенток с умеренно выраженными и тяжелыми формами андрогензависимых дерматопатий на первом этапе лечения (6-12 мес) рекомендован флутамид 250 мг/сут в сочетании с КОК [этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина*, Джес*)] до получения удовлетворительных результатов; далее монотерапия КОК.

В клинической практике флутамид применяют у мужчин для лечения аденомы и рака простаты в дозе 1000 мг/сут длительное время. При такой терапии описаны гепатотоксические эффекты. У женщин при лечении дерматопатий доза препарата составляет 250-125 мг/сут, длительность терапии значительно меньше - при этом гепатотоксические эффекты не наблюдали за более чем 10-летний опыт работы с данным препаратом. И все же рекомендуется обследование функции печени до начала лечения и через 6-12 мес. К противопоказаниям можно отнести перенесенные гепатиты и другую патологию печени. Высокая эффективность препарата и отсутствие побочных действий на фоне приема небольших доз (250 мг) свидетельствуют в пользу широкого его применения для лечения андрогензависимых дерматопатий.

Ингибиторы фермента 5 α -редуктазы подавляют периферическое действие андрогенов путем блокады метаболизма тестостерона в ДГТ. Финастерид является ингибитором фермента 5 α -редуктазы, широко используется для лечения аденомы простаты. Представлены положительные результаты в терапии андрогензависимых дерматопатий. Финастерид не оказывает эстрогенных и прогестагенных эффектов, поэтому его можно назначать пациенткам, которым противопоказаны эстроген-гестагены или они их плохо переносят. У пациенток репродуктивного возраста на фоне лечения финастеридом обязательна контрацепция, а планировать беременность желательно не ранее чем через 2-3 мес после прекращения приема препарата. Используемая доза финастерида до 400 мг/сут в лечении аденомы простаты у мужчин не вызывает побочных эффектов. Используемая в терапии дерматопатий эффективная доза препарата составляет всего 5 мг/сут, она гепатотоксического действия не вызывает. При этом отмечается снижение концентраций ДГТ и увеличение содержания тестостерона. Финастерид не влияет на продукцию андрогенов в яичниках и надпочечниках и проявляет действие только на периферическом уровне, поэтому у пациенток с различными нейроэндокринными синдромами, описанными ранее, использование его не нашло широкого применения. Финастерид рекомендуется женщинам с идиопатическими формами гирсутизма, угревой сыпью. Препарат хорошо переносится, побочных эффектов не отмечено.

Кетоконазол - производное имидазола. В больших дозах влияет на активность цитохрома P450c17, инактивируя ферменты (17, 20-лиазы и 11 β -гидроксилазы), участвующие в синтезе андрогенов как в

яичниках, так и в надпочечниках. Кетоконазол использовался в лечении синдрома Кушинга, рака простаты. Показана его эффективность в терапии гирсутизма, основанная на подавлении синтеза андрогенов в яичниках. Поскольку одним из патогенетических механизмов развития СПКЯ считается дисрегуляция цитохрома P450c (ключевого фермента в биосинтезе андрогенов), то лечение андрогензависимых дерматопатий у больных с надпочечниковой и/или яичниковой ГА кетоконазолом патогенетически обосновано.

Для терапии гирсутизма рекомендуемая доза препарата составляет 400 мг/сут. Однако, несмотря на высокую эффективность, было отмечено гепатотоксическое его действие, в связи с чем препарат широкого применения не нашел.

4. Дополнительная терапия гирсутизма. У женщин с избыточным оволосением часто отмечаются различные эмоционально-психические реакции. Многие пациентки с андрогензависимыми дерматопатиями считают себя неполноценными, дефеминизированными, что проявляется гаммой психосексуальных нарушений. Все это диктует необходимость проведения психотерапевтических мероприятий в комплексном лечении.

Метаболическая терапия, включающая редукцию массы тела, снижение ГИ препаратами, повышающими чувствительность периферических тканей к инсулину (метформин), в комплексной терапии андрогензависимых дерматопатий является обязательной у пациенток с СПКЯ и ожирением, МС. Поэтому терапия АА менее эффективна при ожирении, чем у пациенток с нормальной массой тела.

Редукция массы тела способствует уменьшению ГИ, повышению концентраций ГСПС, что приводит к снижению уровня андрогенов. Поэтому на фоне первого этапа в лечении андрогензависимых дерматопатий при ожирении у инсулинорезистентных пациенток рекомендована комплексная метаболическая терапия, направленная на нормализацию массы тела и подробно изложенная в лекции МС.

5. Хирургическое лечение в объеме клиновидной резекции яичников проводится у пациенток с СПКЯ, что приводит к уменьшению андро-генсекретирующей стромы, нормализации гонадотропной функции. В послеоперационном периоде мы отметили снижение концентраций андростендиона, тестостерона и ЛГ. Более того, в отдаленные сроки после хирургического лечения также не выявлено высоких концентраций андрогенов. Через 3 мес после операции назначали КОК с АА-эффектом, что улучшало полученные нами результаты.

6. Повышает эффективность комплексной терапии включение антиоксидантов: адметионин (Гептрал*, Гептор*) по 400 мг/сут 2 раза в день 30 дней. Такие курсы рекомендуется проводить 2 раза в год. Нашими исследованиями показано, что у пациенток с дерматопатии нарушено перекисное окисление липидов (Кузнецова Е.М. и соавт.). На фоне антиоксидантной терапии отмечено достоверное улучшение показателей перекисного окисления липидов.

7. Косметические процедуры включают использование различных методов эпиляции и часто являются главной составной частью лечения гирсутизма. Однако большая частота рецидивов роста волос ассоциируется с негативным отношением пациентки к различным методам лечения. Так, обесцвечивание волос пероксидом мочевины [мочевины пероксид (Гидроперит*)] не уменьшает ни их количество, ни их рост, поэтому широко не применяется. Многие женщины пользуются механической эпиляцией, которая косметически эффективна, но не влияет на скорость роста волос. Быстрое удаление волос при помощи выщипывания, бритья, использования воска и эпилирующих кремов часто сопровождается воспалительной реакцией со стороны кожи. Выдергивание волос может осложниться фолликулитом. После бритья, которое не влияет на скорость роста волос, изменяется их структура: волосы становятся грубыми, увеличивается их диаметр. Более того, это нефизиологично и неприемлемо для большинства женщин, поскольку заставляет их чувствовать себя «мужеподобными». Восковая эпиляция вызывает меньше ожогов кожи и дает более длительный эффект. Электрокоагуляция дает наиболее стабильный косметический эффект,

но проводится длительное время, процедура болезненная и дорогостоящая. Однако может быть рецидив роста волос, особенно у пациенток с недиагностированной инсулинорезистентностью.

Лазерная эпиляция на сегодня относится к наиболее эффективным методам лечения гирсутизма. Проведение различных методов эпиляции на фоне медикаментозной терапии дает прекрасный эффект, препятствуя росту новых волос.

Таким образом, лечение андрогензависимых дерматопатий у больных с различными формами ГА (ВДКН, СПКЯ, МС, идиопатические формы) представляет определенные трудности. При выборе методов лечения следует воздействовать на все источники продукции андрогенов. Оптимальное сочетание фармакотерапии и косметических процедур является непереносимым условием комплексной терапии. При выборе лекарств необходимо учитывать их побочное действие и переносимость, поскольку эффективность лечения андрогензависимой дерматопатии повышается соответственно длительности приема тех или иных препаратов.

Лекция 12. ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз - гормонально-зависимое, хроническое, рецидивирующее заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной индометрию. Эндометриозом страдает 176 млн женщин репродуктивного возраста во всем мире. Частота эндометриоза в общей популяции - до 10%, у женщин с бесплодием - до 46% и среди причин тазовых болей - до 70%. Увеличение частоты диагностики эндометриоза в последние годы связано с широким внедрением лапароскопии - основного метода в диагностике перитоне-ального эндометриоза I степени распространенности.

По данным Международной ассоциации эндометриоза, у 50% женщин с диагностированным эндометриозом симптомы заболевания возникли в возрасте до 24 лет, у 21% - до 15 лет, у 17% - с 15 до 19 лет. Эндометриоз называют «запущенным» заболеванием, поскольку от момента первых симптомов заболевания до постановки диагноза в среднем проходит 7-8 лет. Эндометриоз негативно влияет на качество жизни, трудоспособность и социальную активность женщины.

Принято считать, что факторами, способствующими формированию эндометриоза являются экологические (диоксин, продукты сгорания топлива); ранние, обильные, длительные менструации; дисменорея; обструктивные пороки развития матки; аборт; внутриматочная спираль (немедикаментозные); снижение иммунитета, стресс, алкоголь.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Эндометриоз подразделяют на генитальный и экстрагенитальный. Генитальный эндометриоз разделяют на *внутренний* (аденомиоз - эндометриоз матки) и *наружный* (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления).

Насчитывается более 20 гистологических *вариантов наружного эндометриоза*, в том числе интраперитонеальный или субперитонеальный (везикулярный - *кистозный*, или полиповидный), а также *мышечно-фиброзный*, пролиферативный, кистозный (эндометриоидные *кисты*). Внутренний эндометриоз в последние годы большинством исследователей рассматривается как совершенно особое заболевание и обозначается термином «*аденомиоз*».

В течение последних 50 лет разработано более 50 классификаций эндометриоза, и ни одна из них не признана универсальной. Наиболее широко применяемой стала классификация, предложенная в 1979 г. и переработанная в 1996 г. Американским обществом фертильности (с 1996 г. - Американское общество по репродуктивной медицине). Классификация основана на подсчете общей площади и глубины эндо-метриоидных гетеротопий, выраженных в баллах с учетом рубцовых изменений и спаечного процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Таблица 12.1. Классификация Американского общества фертильности 1996 г. по степени распространенности

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 позадиматочного пространства			Частичная		Полная
			4		40
Спайки			<1/3 запаяно	1/3- 2/3 запаяно	>2/3 запаяно
Яичники	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Трубы	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16

Оценка в баллах

- Стадия 1 - (1-5).
- Стадия 2 - (6-15).
- Стадия 3 - (16-40).
- Стадия 4 - (более 40).

Если фимбриальный конец трубы запаян, изменения оценивают в 16 баллов.

С внедрением лапароскопии выделены так называемые малые формы эндометриоза. Они характеризуются наличием единичных эндометриодных очагов на брюшине малого таза, чаще всего по задней поверхности широких связок или в прямокишечно-маточном углублении.

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ

- Стадия 1 - мелкие гетеротопии на поверхности яичников без образования кистозных полостей.
- Стадия 2 - киста одного яичника размером не более 5-6 см в диаметре, мелкие гетеротопии на брюшине малого таза, незначительный спаечный процесс без вовлечения кишечника.
- Стадия 3 - эндометриодные кисты обоих яичников диаметром более 6 см, эндометриодные гетеротопии на брюшине малого таза, спаечный процесс с вовлечением кишечника и придатков матки.
- Стадия 4 - двухсторонние кисты яичников диаметром более 6 см, распространенный спаечный процесс с вовлечением в патологический процесс соседних органов.

ЭНДОМЕТРИОЗ РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНЫЙ (РЕКТОВАГИНАЛЬНОЙ КЛЕТЧАТКИ) ИЛИ ГЛУБОКИЙ ТАЗОВЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

- Стадия 1 - эндометриодные гетеротопии в пределах ректовагинальной клетчатки.
- Стадия 2 - прорастание в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист.
- Стадия 3 - распространение на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки.
- Стадия 4 - вовлечение в процесс прямой кишки, брюшины маточно-прямокишечного пространства, спаечный процесс с вовлечением придатков матки.

АДЕНОМИОЗ (ВНУТРЕННИЙ ЭНДОМЕТРИОЗ)

- Стадия 1 - процесс ограничен подслизистой тела матки.
- Стадия 2 - процесс переходит на мышечные слои (до середины миометрия).
- Стадия 3 - распространение на всю толщу миометрия до серозного покрова.

Выделяют *диффузную и узловую формы аденомиоза*, последняя сопровождается выраженными тазовыми болями и является абсолютным показанием к хирургическому лечению.

Эндометриоидные гетеротопии обладают способностью к инвазии в подлежащие ткани, могут переноситься током крови, обладают пролиферативной активностью и способностью к ангиогенезу, т.е. обладают теми свойствами, которые присущи новообразованиям.

Существует три клинически отличные формы заболевания:

1) эндометриоидные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз);

2) кисты яичников (эндометриомы);

3) солидные образования сложной структуры, включающие наряду с эндометриоидной тканью жировую и мышечно-фиброзные ткани (ректовагинальные эндометриоидные узлы).

Каждая из трех форм может обладать или не обладать тенденцией к инфильтративному росту. Все три формы могут быть вариантами одного патологического процесса или характеризоваться различными механизмами развития, но их общими гистологическими характеристиками являются присутствие эндометриальных стромальных клеток, персистирующие кровоизлияния в очаге, признаки воспаления.

Эндометриоидные гетеротопии делятся по цвету на красные, темные (черные) и белые. Красные - высокоvascularизированные и пролиферирующие - считаются активной стадией процесса. Черные называют развернутой стадией, их цвет обусловлен распадом эритроцитов. Белые импланты - исходная стадия процесса, при которой клиническая симптоматика (боли, бесплодие) не выражена. Эти гетеротопии отличаются различной экспрессией СЭФР, наиболее высокой в красных, меньшей - в черных и отсутствием - в белых. Таким образом, окраска гетеротопий, хорошо заметная при лапароскопии, отражает последовательную стадию развития процесса.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Впервые клинический случай эндометриоза был описан Рокитанским 150 лет назад, однако до сегодняшнего дня механизмы этого

многофакторного, многокомпонентного заболевания окончательно не ясны, что затрудняет поиск эффективных методов лечения.

В последние годы появились новые данные, позволяющие выяснить патогенетические механизмы эндометриоза.

До сих пор обсуждаются три теории возникновения эндометриоза.

Эмбриональная теория объясняет развитие эндометриоза из эктопических остатков эпителия парамезонефральных протоков. В пользу этой теории свидетельствует развитие эндометриоза у детей и подростков, а также частое сочетание эндометриоза с пороками развития половых органов.

По метапластической (целомической) теории источником гетеротопии является мезотелий брюшины, эндотелий лимфатических сосудов, эпителий канальцев почек и ряда других тканей, подвергающихся метаплазии под воздействием гормональных и/или воспалительных факторов (интерлейкины и другие провоспалительные медиаторы).

Имплантационная теория имеет больше всего сторонников, особенно среди клиницистов, и подтверждается многочисленными экспериментами, в том числе на добровольцах. Согласно этой теории причиной эндометриоза является имплантация на брюшину и/или органы малого таза элементов эндометрия, попадающих через маточные трубы во время менструации или во время оперативных вмешательств на матке и придатках. Возможно также метастазирование эндометриальных частиц лимфогенным и гематогенным путем с последующей их имплантацией. Однако ретроградная менструация является физиологическим процессом и наблюдается у 70-90% женщин, а заболевание развивается примерно только у 10%.

В последние годы все большее значение придается генетическим и эпигенетическим факторам. Во время эмбриональной дифференцировки генитального тракта различные неблагоприятные экологические и генетические факторы могут вызвать эпигенетические изменения в эндометриальных стволовых (прогениторных) клетках, предназначенных для формирования различных органов и тканей малого таза, оказывающих негативное влияние на экспрессию генов, кодирующих стероидогенный фактор 1 и ЭРβ. Эти факторы играют ключевую роль в патогенезе эндометриоза. Полагают, что генетическая предрасположенность к чрезмерной продукции стероидогенного фактора 1 и ЭРβ может приводить к развитию эндометриоза в любом возрасте. В ответ на воздействие провоспалительных факторов, особенно простагландина E2 (ПГЕ2), в эндометриоидных клетках стероидогенный фактор 1 связывается с многими стероидогенными генами, включая ген ароматазы, что приводит к усилению образования эстрадиола локально

в гетеротопическом эндометрии. С другой стороны, посредством ЭРβ эстрадиол стимулирует активность фермента циклооксигеназы 2-го типа, способствуя гиперпродукции простагландина E2. Связывание ЭРβ с промотерной зоной прогестероновых рецепторов снижает их экспрессию и является одной из причин резистентности к прогестерону - еще одного ключевого звена патогенеза эндометриоза.

В сущности, не так важно, каким образом эндометрий попадает на брюшину, ткани и органы малого таза; гораздо важнее выяснить механизмы, под влиянием которых происходят его фиксация, имплантация, выживание и дальнейшее развитие. Только в последние годы, с развитием молекулярной биологии, удалось внести ясность в эти процессы.

КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Некоторые наследственные генетические полиморфизмы ЭР и ПР предрасполагают к развитию эндометриоза. Существует два типа ЭР (ЭР α и ЭР β), при этом активность ЭР α связана с пролиферацией эндометрия, в то время как функция ЭР β остается до конца неясной. В эндометриоидной ткани экспрессия ЭР β в 142 раза выше, чем в нормальной эндометрии, а концентрация ЭР α только в 9 раз превышает таковую. ЭР β в стромальных эндометриоидных клетках оккупируют промотерную зону ЭР α , снижая их активность и экспрессию. В нормальной эндометрии эстрадиол стимулирует экспрессию ПР-А и ПР-В, уровни которых прогрессивно нарастают к овуляции. Причем ПР-А играют ингибирующую роль, ПР-В - стимулирующую роль в эффектах прогестерона. В эндометриоидной гетеротопии ПР-В практически не выявляются, что свидетельствует о резистентности эндометриоидной ткани к прогестерону. Эндометриоидная ткань становится нечувствительной к антипролиферативному действию прогестерона. Резистентность к прогестерону приводит к повышенной пролиферации под влиянием эстрадиола, усилению активности металлопротеиназ, секреции простагландинов; снижению процессов апоптоза, децидуализации эндометрия.

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРЭСТРОГЕНИЯ

В нормальной эндометрии экспрессия ароматазы не определяется в отличие от эндометрия женщин с эндометриозом. Повышенной экспрессии ароматазы способствуют простагландин E2, эстрадиол и другие провоспалительные цитокины. Кроме того, отмечена недостаточная продукция фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (17 β -ГСД), превращающего эстрадиол в более слабый эстрон. Полагают, что дефицит этого фермента связан с резистентностью эндометриоидной ткани к прогестерону.

Таким образом, при эндометриозе происходит нарушение баланса активности ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов и прогестерона, что приводит к усилению пролиферативных влияний эстрадиола локально в эндометриоидной гетеротопии и снижению концентраций прогестерона, играющего защитную роль.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Воспаление, характерное для эндометриоидной ткани, связано с чрезмерной продукцией простагландинов, цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли), хемокинов,

металлопротеиназ и др. Образование этих белков и ассоциированных иммунных клеток способствует инвазии эндометриоидной ткани в брюшину и прогрессированию заболевания. Перитонеальную среду составляют перечисленные выше провоспалительные цитокины и различные ФР - туморнекротический фактор роста, ИФР-1 и др.

Провоспалительные реакции тесно связаны со следующими анти-апоптотическими механизмами.

1. Повышается экспрессия Vcl-2, снижается экспрессия проапоптотических факторов ВАХ, р53.
2. Усиливается активность матричных металлопротеиназ (ММП), разрушающих внеклеточный матрикс.
3. Повышается экспрессия Fas-лиганда и ИЛ-8, которые усиливают апоптоз Е-лимфоцитов, в связи с чем эндометриальным клеткам удается «избежать» элиминации.

Макрофаги продолжают продуцировать цитокины, простагландины и ростовые факторы, многие из которых усиливают синтез эстрадиола на локальном уровне, что, в свою очередь, способствует потере способности макрофагов к фагоцитозу эктопического эндометрия, а также потенцируют неоангиогенез.

НЕОАНГИОГЕНЕЗ

Неоангиогенез - ключевое звено в развитии не только эндометриоза, но и всех пролиферативных процессов, требующих васкуляризации. Важная роль принадлежит СЭФР, принимающему участие как в процессах физиологического, так и патологического ангиогенеза. СЭФР оказывает модулирующее влияние на элонгацию, митозы, миграцию эндотелиальных клеток; за счет оксида азота вызывает расширение и увеличение проницаемости сосудов, что способствует улучшению питания эндометриоидной ткани. Выявлена положительная корреляция между содержанием СЭФР в перитонеальной жидкости и тяжестью эндометриоза. Точно не известны причины повышенной секреции СЭФР. По-видимому, не только эндометриоидные очаги, но и макрофаги перитонеальной жидкости обладают способностью синтезировать СЭФР.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина в значительной мере зависит от локализации, длительности течения и распространенности патологического процесса, а также от психоэмоциональной характеристики женщины. Основным симптомом эндометриоза являются тазовые боли, усиливающиеся в предменструальном периоде и во время полового акта. В отличие от функциональной дисменореи, при которой боли носят спастический характер и сопровождаются «вегетативной бурей» (тошнота, рвота, мигрень, диарея), эти боли имеют постоянный характер и часто иррадиируют в область поясницы или прямой кишки. Боли считаются наиболее постоянным симптомом эндометриоза - их испытывают до 80% женщин, особенно при наличии очагов на брюшине позаднебрюшинного пространства, аденомиозе и поражении маточно-прямокишечной области (ректовагинальной клетчатки). Только 10,7% из 1000 женщин с диагностированным эндометриозом не указывали на болевые ощущения, и в основном это пациентки с бесплодием.

Также могут быть боли при дефекации (при ретровагинальном эндометриозе), половом акте (при вовлечении крестцово-маточных связок), при мочеиспускании (при поражении мочевого пузыря).

Боль обусловлена тем, что в очагах эндометриоза происходят воспалительные изменения, локальная гиперпростагландинемия, а также сопутствующим спайчным процессом, вовлечением соседних органов.

Адаптация организма к хронической боли сопряжена с изменениями личностной сферы, социальной дезадаптацией и ухудшением качества жизни, что для большинства больных является более значимым, чем исключительно физическое страдание. Интенсивность боли может не соответствовать тяжести заболевания.

Клиническая картина малых форм наиболее скудна и чаще всего характеризуется только бесплодием.

Нарушения менструального цикла типа менометроррагий характерны для аденомиоза. Месячные длятся более 7 дней, сопровождаются сгустками и вызывают вторичную анемию. Часто отмечают межменструальные незначительные кровянистые выделения. Выделения, как правило, появляются в предменструальном и постменструальном периоде и длятся до 7 дней. Постменструальные выделения особенно характерны для аденомиоза, а предменструальные - для эндометриоза шейки матки.

Бесплодие также характерный признак эндометриоза; его частота колеблется в значительных пределах - от 20 до 68%, в среднем составляя 46%. По нашим данным, в структуре основных причин женского бесплодия наружный эндометриоз на сегодня занимает первое место. Среди причин бесплодия, обусловленных изменением состава перитонеальной жидкости, называют спаечный процесс в малом тазу, нарушение фолликулогенеза, недостаточность желтого тела за счет лютеолиза, фагоцитоз сперматозоидов, токсическое повреждение эмбрионов на ранней стадии развития, нарушение имплантации, а также повышенную концентрацию макрофагов с высокой антиспермальной активностью и простагландинов в перитонеальной жидкости. Однако эти же изменения перитонеальной жидкости отмечаются и у женщин без нарушения генеративной функции, поэтому продолжается изучение причин, на сегодня не известных, приводящих к бесплодию.

ДИАГНОСТИКА

В диагностике генитального эндометриоза важнейшее значение имеют данные анамнеза. Так, риск развития эндометриоза повышен у женщин, перенесших выскабливания эндометрия, операции на матке (в том числе и кесарево сечение), операции на придатках. Эндометриоз чаще развивается у нерожавших, обильно и длительно (более 6 дней) менструирующих женщин с укороченным межменструальным интервалом (менее 27 дней); при дисменорее, поскольку гиперпростагландинемия приводит к нарушению сократимости маточных труб, что является фактором, способствующим ретроградной менструации; при пороках развития производных мюллеровых (парамезонефральных) протоков с нарушениями оттока менструальной крови. Длительное и безуспешное лечение воспалительных заболеваний у женщин с первичным бесплодием также заставляет предположить эндометриоз. При наличии эхографических признаков внутреннего эндометриоза у женщин с первичным бесплодием (в анамнезе не было никаких внутриматочных вмешательств) в 99% наблюдений при лапароскопии выявляется наружный эндометриоз I-II степени (данные авторов).

Несмотря на широкое внедрение инструментальных методов в диагностике эндометриозных кист, эндометриоза ректовагинальной перегородки, аденомиоза, эндометриоза брюшины позадиматочного пространства, наибольшее значение имеет гинекологическое исследование, при котором опытный врач может с большой долей вероятности поставить диагноз. Ориентирами являются:

- резкая болезненность при пальпации матки, области придатков;
- предменструальное увеличение матки и придатков;
- болезненная шероховатость позадиматочного, ректовагинального пространства, крестцовоматочных связок.

Рутинным методом диагностики в современной клинике является УЗИ. Его можно считать скрининговым методом. Разработаны достаточно точные эхоскопические критерии кист яичников: округлые образования с плотной капсулой, размером от 1 до 12 см с гиперэхогенным содержимым в виде мелкодисперсной взвеси; иногда с пристеночными гиперэхогенными включениями однородной структуры (плотные за счет длительного процесса, сгустков крови). УЗ-критериями аденомиоза следует считать участки повышенной эхогенности в миометрии, неравномерность и зазубренность границы эндометрия и миометрия; увеличение переднезаднего размера матки за счет утолщения одной из стенок матки; округлые анэхогенные включения около 5 мм диаметром в толще миометрия, а при узловатых формах - жидкостные полости до 30 мм в диаметре, содержащие мелкодисперсную взвесь.

T. Ohba et al. отмечают, что при использовании ректального датчика при эндометриозе маточно-крестцовых связок выявляется их утолщение. Если у здоровых женщин толщина связок $11,2 \pm 2,1$ мм, то при поражении эндометриозом $14 \pm 3,5$ мм.

Ранее успешно использовали рентгенологические методы исследования гистеросальпингографию в диагностике аденомиоза. Однако в настоящее время, с совершенствованием эхографической техники, проведение этого метода не целесообразно.

Большую ценность имеет МРТ, позволяющая определить локализацию процесса, отношение к тазовым органам при локализации эндометриоза в ретровагинальной области, параметриях, эндометриоидных кистах. В диагностике эндометриоидных кист больше следует отдать предпочтение УЗИ. Отметим, что при аденомиозе информативная ценность МРТ существенно ниже.

Для диагностики аденомиоза используют гистероскопию в начале первой фазы цикла до выскабливания слизистой матки. Для адено-миоза характерны эндометриоидные ходы, из которых сочится кровь, а также изменение рельефа полости матки, неровный, «скалистый» рисунок, наличие рубцов и крипт.

Для диагностики эндометриоза шейки используется кольпоскопия, весьма информативная в предменструальном периоде, когда из эндометриоидных гетеротопий шейки выделяется темная кровь. Рекомендуется в таких случаях биопсия этих областей для гистологического подтверждения диагноза. Мы полагаем, что эта процедура не обязательна. Для обнаружения эндометриоза в цервикальном канале используют цервикоскопию фиброгистероскопом.

В последние годы в диагностике используют определение СА-125-антигена, экспрессируемого клетками, производными целомического эпителия мюллеровых протоков. Уровень СА-125 у здоровых женщин 0-35 Ед/мл, при эндометриозе он повышается, причем величина его коррелирует с распространенностью процесса. Повышение уровня СА-125 не специфично для эндометриоза и на сегодня не считается необходимым диагностическим методом.

И наконец, самым надежным методом подтверждения диагноза наружного эндометриоза, особенно малых форм и форм I-II степени распространенности, является лапароскопия, тем более что она сразу позволяет перейти к оперативному лечению - основному методу лечения эндометриоза.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУЖНОГО (ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО) ЭНДОМЕТРИОЗА

Показанием к хирургическому лечению являются хроническая тазовая боль, не поддающаяся эмпирической терапии диеногестом (Визанной*) (6 мес); эндометриомы яичников, ректовагинальный эндометриоз, бесплодие. По последним данным, лапароскопию нужно проводить на 5-12-й день цикла, что почти вдвое снижает риск рецидива заболевания. При наружном эндометриозе основной целью лечения является удаление эндометриоидной ткани, рассечение спаек, восстановление фертильности при бесплодии лапароскопическим доступом. По современным представлениям, удаление очагов эндометриоза проводится различными энергиями, а не иссечением, что значительно травматичнее.

Хирургический метод лапароскопическим доступом является первым этапом лечения эндометриоидных кист яичников, имплантов на брюшине и органах малого таза, крестцово-маточных связках. Следует обратить внимание хирургов, что при удалении эндометриом необходимо полностью удалить ложе опухоли и максимально сохранить кору яичника, поскольку в противном случае резко снижаются овариальные резервы. Снижение фертильных резервов при удалении эндометриом происходит раньше, чем после вылущивания цистаденом, поскольку механизм формирования эндометриомы - инвагинация капсулы яичника при внедрении и пролиферации первичного очага эндометриоза брюшины. То есть ложе эндометриомы - это не что иное, как корковый слой яичника с запасом примордиальных фолликулов. К нам обращались молодые пациентки с повышенными концентрациями ФСГ на 2-3-й день цикла и даже с посткастрационным синдромом. Ясно, что беременность у них может быть только путем ЭКО с донацией яйцеклеток. Предоперационная подготовка у пациенток с эндометриоидными кистами

назначением аГнРГ [бусерелин (Бусерелин-депо*) 3,75 мг и др.] на сегодня большинством исследователей не рекомендуется.

При выявлении поражения смежных органов целесообразно привлечение хирургов или урологов. При ректовагинальном эндометриозе (диагноз устанавливается до операции) хирургическое лечение проводится лапаровагинальным доступом опытными хирургами в специализированных учреждениях.

Вторым этапом после удаления эндометриом яичников является медикаментозная терапия, направленная на создание медикаментозной менопаузы, что способствует подавлению пролиферативной активности эндометриоидных гетеротопий, т.е. их способности к имплантации и секреции ароматазы. Эффективными для названных целей являются не только препараты аГнРГ [бусерелин (Бусерелин-депо*) и др.], но и диеногест (Визанна*), созданный для лечения эндометриоза. Механизм действия основан на подавлении гонадотропной функции гипофиза и, как следствие, снижении овариальной продукции эстрадиола. Кроме того, супрессивная терапия способствует снижению интра- и постоперационных осложнений, особенно спайкообразования, что подтверждено проведением Second-look-лапароскопий у пациенток с эндометриоидными кистами больших размеров. Очень важно при назначении аГнРГ грамотное консультирование по механизму действия, поскольку стимуляция овуляции после первой инъекции клинически проявляется ациклическими кровянистыми выделениями, фолликулярными кистами и другими симптомами гиперэстрогении. Кроме того, пациентки обеспокоены тем, что у них будет «климакс». Необходимо объяснить, что на фоне медикаментозной менопаузы в связи с низкими концентрациями ФСГ не происходит роста фолликулов (они «законсервированы») и не снижаются на период лечения овариальные резервы. Для предупреждения симптомов эстрогендефицита обязательно проводится терапия прикрытия препаратами для ЗГТ [дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1/5 конти*)] или дроспиренон + 0,5 мг эстрадиола (Анжелик Микро*) после второй инъекции. Низкая доза эстрогена (1 мг) не связывается с рецепторами эстрадиола в эндометрии и миометрии и, таким образом, не снижает эффективность основного лечения.

В последние годы появились антГнРГ для внутримышечного, подкожного и интраназального введения. В отличие от агонистов эти препараты сразу блокируют рецепторы гипоталамо-гипофизарной области, не вызывают эффекта «вспышки» через 7-14 дней после первой инъекции за счет фазы стимуляции. Антиэстрогенное действие их такое же, как у аГнРГ. В табл. 12.2 представлены препараты, применяемые для второго (медикаментозного) этапа лечения эндометриоза.

Таблица 12.2. Медикаментозная терапия эндометриоза

Препарат	Механизм действия	Доза и режим	Побочные действия
аГнРГ Пролонгированные: лейпрорелин (Люкрин депо*), трипторелин (Диферелин*), Декапептил*), бусерелин (Бусерелин-депо*) и т.д.	Блокада гонадотропной секреции гипофиза, «медикаментозная гонадэк- томия»	Инъекции 1 раз в 28 дней, 4-6 раз	Вегетососудистые симптомы, характерные для КС, снижение МПК
Антигонадотропины Даназол Гестринон	Блокада гонадотропинов, атрофические изменения эндометрия	Даназол 600-800 мг/сут, 6 мес. Гестринон 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес	Андрогензависимая дерматопатия, гиперлипидемия, гипертензия, увеличение массы тела
Синтетические прогестероны Норколут* Примолут-нор*)	Торможение пролиферации, децидуализация и атрофия эндометрия	5 мг/сут 6 мес непрерывно	Увеличение массы тела, гиперлипидемия, задержка жидкости
Комбинированные эстроген/гестагенные	Торможение пролиферации эндометрия и овуляторного пика гонадотропинов	6-9 мес непрерывно	Гиперкоагуляция, задержка жидкости

Медроксипрогестерона ацетат 30-100 мг/сут	Торможение пролиферации, дециду-ализация и атрофия эндометрия	6-9 мес и более	Увеличение массы тела, гиперлипидемия, задержка жидкости
Дидрогестерон 60 мг/сут	Торможение пролиферации, децидуализация и атрофия эндометрия	6 мес и более	Редко прибавка массы тела за счет большой дозы
Диеногест 2 мг/сут	Торможение пролиферации и атрофия эндометрия, подавление овуляции	Длительное время	Нарушение контроля цикла

На сегодня даназол, гестринон, медроксипрогестерона ацетат практически не применяются в связи с выраженными андрогенными и глюкокортикоидными побочными эффектами. При наличии диеногеста (Визанны*) дидрогестерон также редко применяется для супрессивной терапии.

Многие исследователи считают, что при любой степени распространенности наружного эндометриоза беременность можно планировать сразу после операции. Мы не совсем согласны с такой точкой зрения, основываясь на большом собственном материале (более тысячи случаев проведения лапароскопии у женщин с наружным эндометриозом и бесплодием). Нами выработана оптимальная тактика ведения таких пациенток, в результате которой восстановление генеративной функции отмечено у 76% пациенток. При I степени распространенности наружного эндометриоза мы не проводим второй этап аГнРГ, поскольку он не повышает процент беременностей. Мы рекомендуем женщине планирование беременности с использованием аналогов натурального прогестерона [дидрогестерон (Дюфастон*) 20 мг/сут, прогестерон (Утрожестан*) 200 мг/сут] с 16-го по 25-й день цикла, поскольку доказана НЛФ за счет лютеолитического действия перитонеальных факторов. Кроме того, у пациенток с эндометриозом частота невынашивания выше, чем в популяции; это объясняется наличием локальных изменений на уровне эндометрия, свойственных эндометриозу.

Хорошо зарекомендовавшим себя в практике с этой целью является препарат дидрогестерон (Дюфастон*). Дидрогестерон (Дюфастон*) - это аналог натурального прогестерона, полученный из растительного сырья (ямс и соя). Благодаря своей уникальной формуле - ретроизо-мер - препарат лишен андрогенного, эстрогенного и метаболического действия. Доказано влияние дидрогестерона (Дюфастона*) на активацию факторов иммунной системы, защищающих плод от отторжения посредством увеличения синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. В связи с этим при наступлении беременности рекомендовано продолжать прием дидрогестерона (Дюфастона*) до 16-20 нед гестации. Течение беременности у женщин с эндометриозом в анамнезе после применения препарата дидрогестерон (Дюфастон*) значительно реже осложняется угрозой прерывания беременности. Применение препарата дидрогестерон (Дюфастон*) для лечения угрозы прерывания беременности улучшает кровообращение в яичниках и матке, нормализует функцию фетоплацентарного комплекса, что способствует снижению частоты развития плацентарной недостаточности и неблагоприятных исходов беременности.

При III-IV степени распространения наружного эндометриоза вторым этапом, сразу после операции, мы рекомендуем аГнРГ [бусерелин (Бусерелин-депо*) 4-6 инъекций] или диеногест (Визанну*) на 6 мес, дальнейшая тактика та же.

У женщин с синдромом тазовых болей и после удаления эндометриом яичников, *не планирующих беременность*, рекомендовано продолжить прием диеногеста (Визанны*) на 24 и более месяцев. Если пациентке необходима контрацепция, можно рекомендовать диено-гестсодержащий КОК [диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*)]. В состав препарата диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*) входит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста. Рецидив эндометриозных кист закономерен, поскольку во многом связан с ретроградной менструацией и многими еще до конца не изученными причинами, которые способствуют хроническому, прогрессирующему, рецидивирующему течению этого заболевания. По нашим данным, рецидив эндометриозных кист у пациенток, не принимавших диеногест или КОК, составил 24,6%, причем отмечена положительная корреляция

между степенью распространения эндометриоза и частотой рецидива. Так, при 3-4-й степени распространения заболевания рецидив отмечен у каждой третьей пациентки, не проводивших профилактический прием диено-геста или КОК. Рецидив эндометриозом требовал повторного хирургического вмешательства, что снижает овариальные резервы. Профилактика рецидива эндометриозидных кист направлена на подавление пролиферативных процессов в эндометрии и очагах эндометриоза, оскуднение менструаций. Поскольку терапия длительная, применяемые препараты должны быть не только эффективны, но и безопасны, т.е. отвечать всем требованиям понятия «польза-риск». Такими свойствами обладает диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*). Механизм лечебного действия КОК обусловлен подавлением гонадотропной функции гипофиза, как следствие, снижением фолликуло- и стероидогенеза в яичниках, что сопровождается ановуляцией и гипоэстрогенией. Выбор препарата основан на особенностях его прогестагенного компонента. Диеногест обладает выраженной прогестагенной активностью при отсутствии андрогенного, эстрогенного, антиэстрогенного и глюкокортикоидного действия. Согласно рекомендациям ведущих мировых обществ, прогестагены на сегодня являются первой линией при лечении и профилактике эндометриоза, не уступая по эффективности КОК в супрессии гипофиза и соответственно уменьшая секрецию эстрадиола. В результате происходит атрофия эндометрия при использовании их в непрерывном режиме. Кроме того, прогестагены активируют фермент 17 β -гидроксистероиддегидрогеназу, превращающий эстрадиол в слабый эстрон, что меняет соотношение стероидов в сторону снижения эстрадиола на локальном уровне. В настоящее время применяется несколько пероральных прогестагенов: медроксипрогестерон (Депо-Провера*) 30-100 мг/сут; дидрогестерон (Дюфастон*) 60 мг/сут; норэтистерон (Норколут*) 10 мг/сут; диеногест (Визанна*) 2 мг/сут. Парентеральные формы: медроксипрогестерон (Депо-Провера*) (медроксипрогестеро-на ацетат) по 150 мг внутримышечно каждые 12 нед и левоноргестрел-релизинговая внутриматочная система левоноргестрел (Мирена*) 20 мг/сут или подкожная релизинг-система этоногестрел (Импланон*) (60 мкг/сут этоногестрела). Как видно из представленных данных, дозы большинства пероральных прогестагенов достаточно велики, что не отвечает современным требованиям - максимальный эффект при минимальной дозе. Самые низкие дозы представлены в диеногесте (Визанна* 2 мг/сут). Важно также учитывать стоимость лечения (поскольку оно длительное) и частоту побочных эффектов, связанных на фоне аГнРГ с эстрогендефицитом (приливы, снижение МПК и др.), а на фоне даназола - андрогенные и метаболические.

Остановимся подробнее на диеногесте (Визанне*), который появился в России в 2011 г. Диеногест (ДНГ) относится к прогестагенам чет-вертого поколения, объединяет свойства 19-нортестостерона и производных прогестерона. Свойства 19-нортестостерона: высокая селективность к ПР, т.е. сильное прогестагенное действие на эндометрий и высокая биодоступность при пероральном применении. Свойства прогестерона: хорошая переносимость, отсутствие метаболических, сосудистых и печеночных эффектов, что является одним из ключевых преимуществ ДНГ и крайне важным для длительного использования. Надежное подавление овуляции на фоне умеренной супрессии гипофиза, снижение синтеза эстрадиола до пороговой концентрации (30-60 пг/мл), достаточной для подавления пролиферативных процессов в эндометриозидной ткани при отсутствии проявлений системного эстрогендефицита (приливы, снижение МПК и др.).

Исследованиями с проведением лапароскопии до и после лечения отмечено полное исчезновение очагов наружного эндометриоза у 65% пациенток, получавших диеногест по 2 мг/сут в течение 6 мес.

Исследования по сравнению аГнРГ и ДНГ в купировании боли показали одинаковую их эффективность, т.е. ДНГ может быть надежным выбором для длительного применения у пациенток с эндометриозом. В начале лечения могут быть незначительные кровянистые выделения, которые прекращаются по мере длительности приема препарата.

Терапия аГнРГ, даназолом, норэтистероном не может проводиться длительно из-за множества побочных эффектов, следовательно, наиболее оптимальна профилактика рецидива применением диеногеста (Визанна*). Комплекс свойств ДНГ: антиэстрогенное, антипролиферативное,

противовоспалительное, антиангиогенное действие определяет его высокую эффективность, безопасность и возможность длительного применения для профилактики рецидива заболевания.

У пациенток с тазовыми болями не обязательно начинать с лапароскопии, им можно рекомендовать так называемую эмпирическую терапию диеногестом (Визанной*) 6 мес. При положительном эффекте рекомендуется продолжить прием диеногеста (Визанны*). При отсутствии эффекта решается вопрос о лапароскопии.

Таким образом, первым этапом при выявлении эндометриoidных кист является хирургическое лечение эндоскопическим доступом. *Длительное наблюдение и консервативное лечение способствуют прогрессированию и распространению эндометриoidных гетеротопий.* В дальнейшем тактика направлена на профилактику рецидива наружного генитального эндометриоза применением препаратов диеногеста (Визанна*), диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*) или других комбинированных КОК с режимом 24/4. При противопоказаниях или непереносимости эстрогенов продолжить прием диеногеста (Визанны*) или введение этоноргестрела (Импланона*).

Ввиду отсутствия необходимости применения больших доз гормональных компонентов для профилактики рецидивов, а также для купирования болевого синдрома могут быть рекомендованы микро-дозированные препараты, влагалищная рилизинг-система этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг*) (15 мкг этинилэстрадиола, 120 мкг этоноргестрела).

В пременопаузальном возрасте можно рекомендовать влагалищное кольцо этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг*) в непрерывном режиме до возраста менопаузы, что также эффективно в профилактике рецидива эндометриоза, по нашим данным.

При наличии противопоказаний к пероральному приему гормональных препаратов или их непереносимости рекомендуется введение гормональной рилизинговой системы левоноргестрел (Мирена*), которая также способствует аменорее за счет высокой концентрации левоноргестрела в эндометрии (и минимальной в крови), приводящей к его атрофии.

Применение низкодозированных комбинированных гормональных препаратов доказанно улучшает качество жизни за счет снижения выраженности или купирования болевого синдрома, уменьшения объема и длительности менструальноподобного кровотечения, что улучшает качество жизни женщин репродуктивного возраста.

Очень важно еще раз отметить, что эндометриоз - рецидивирующее заболевание. Рецидив эндометриоза после лапароскопии наблюдается даже у опытных врачей и через 5 лет составляет почти 20%.

Рецидив дисменореи в течение 1 года после лапароскопического вмешательства отмечен почти у каждой третьей пациентки, не получавшей медикаментозного лечения.

Повторная операция в связи с рецидивом симптомов в течение последующих двух лет потребовалась в 20% наблюдений, причем этот показатель находился в прямой зависимости от стадии заболевания.

Согласно мнению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине, эндометриоз следует рассматривать как заболевание, требующее разработки плана долговременного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств.

При тяжелом синдроме хронических тазовых болей у женщин, реаловавших генеративную функцию, проводится пангистерэктомия с последующим назначением ЗГТ [эстрадиол (Эстрожель*) 0,5 или дроспиренон + эстрадиол (Анжелик Микро*)]. Препаратом выбора при ФКБ или семейном риске заболеваний МЖ является тиболон (Ливиал*) - тканеселективный регулятор эстрогенной активности (по рекомендациям FDA другие эстрогены), который не дает эстрогенного действия на молочные железы. Кроме того, его андрогенные эффекты реализуются на уровне ЦНС, а не на периферических органах мишенях (нет вирилизующего действия), что положительно влияет на психоэмоциональную сферу, настроение женщины, а также на МПК и качество жизни.

Если целью лечения является восстановление фертильности, наступления беременности после указанного двухэтапного лечения следует ждать в течение 12 мес в зависимости от возраста. При отсутствии беременности рекомендуется ЭКО.

ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМИОЗА

Диагноз «аденомиоз» ставится при УЗИ на основании ячеистой структуры миометрия и нечеткой границы между миометрием и эндометрием, причем совершенно не учитывается клиническая симптоматика. Пациентка не жалуется на боли, обильные месячные, при гинекологическом исследовании не отмечают увеличение размеров и типичную шаровидную матку. При отсутствии названных симптомов речь идет, как правило, об аденомиозе I степени, который не требует лечения, особенно в перименопаузальном возрасте. При аденомиозе II-III степени, обильных анемизирующих кровотечениях и болях показана терапия аГнРГ, а вторым этапом молодым женщинам - применение низкодозированного ГКК [диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*) этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес*), этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг*)]. У женщин позднего репродуктивного возраста и перименопаузального или при наличии противопоказаний к эстрогенам сразу после последней инъекции аГнРГ рекомендуется диеногест (Визанна*), или, не ожидая восстановления менструального цикла, показано введение левоноргестрела (Мирены*). Хирургическое лечение не имеет альтернативы:

- при аденомиозе узловой формы;
- сочетании миомы с аденомиозом и анемизирующих кровотечениях, неэффективности гормональной терапии;
- сочетании аденомиоза и миомы больших размеров;
- сочетании аденомиоза и опухоли яичников;
- ректовагинальном глубоком эндометриозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая лекцию, остановимся еще раз на некоторых основных положениях.

- Эндометриоз - одна из наиболее частых причин так называемого первичного бесплодия неясного генеза (до лапароскопии). Он является причиной вторичного бесплодия у женщин третьего десятилетия жизни, имевших в анамнезе роды, аборт, операции на матке и придатках; основная причина хронических тазовых болей.
- Наиболее информативным методом диагностики аденомиоза и ректовагинального эндометриоза является трансвагинальная эхография с учетом клинической симптоматики.
- Наиболее информативным методом диагностики наружного перитонеального эндометриоза является лапароскопия.
- Диагностику эндометриоза у бесплодных женщин старше 30 лет с клиническими проявлениями дисменореи, нарушения цикла следует начинать с лапароскопии (после УЗИ органов малого таза).
- При синдроме хронических тазовых болей первым этапом рекомендуется эмпирическая терапия диеногестинном (Визанна*) 6 мес. При отсутствии эффекта вторым этапом лечения является лапароскопия.
- Обязательным при II-IV степени распространения (эндометриомы яичников), после лапароскопии является применение супрессивной медикаментозной терапии.
- После комбинированной терапии для профилактики рецидивов рекомендовано применение комбинированных гормональных или простеганных препаратов до планирования беременности.
- Отсутствие беременности после вышеуказанной терапии в течение 12 мес является показанием для ЭКО.

- После наступления беременности удается добиться длительной ремиссии и чрезвычайно редко излечения: эндометриоз склонен к рецидивам. С целью профилактики рекомендуется прием низкодозированных КГК.

Лекция 13. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ВРТ - манипуляции с зародышевым материалом, используемым для лечения бесплодия. К ВРТ относят:

- ЭКО и ПЭ в матку;
- перенос ооцитов и сперматозоидов в маточные трубы (в настоящее время применяется редко);
- перенос оплодотворенных яйцеклеток в маточные трубы (в настоящее время применяется редко);
- получение сперматозоидов путем аспирации из яичка и его придатков;
- оплодотворение яйцеклетки посредством введения в блестящую зону яйцеклетки, интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ).

Наибольшее распространение получил метод ЭКО/ИКСИ и ПЭ, достаточно широко внедренный в практику лечения бесплодия в настоящее время.

За последние 10 лет произошел значительный прогресс в репро-дуктологии. Разработаны методы стимуляции суперовуляции, гормонального и УЗ-мониторинга развития фолликулов, созданы новые препараты для стимуляции овуляции - рекомбинированные препараты с применением генной инженерии. Несмотря на появление новых препаратов для проведения КОС, эффективность по частоте наступления беременности не различалась. Так, новый препарат корифоллитропин альфа (Элонва*) отличается лишь удобством применения и психологическим комфортом для пациентки, поскольку вводится не ежедневно, а раз в неделю. Проведенные исследования с дженериками [фоллитропин альфа (Фоллитроп*), Корея] также не показали различий по частоте наступления беременности, но при этом снижалась стоимость лечения.

Эффективность ЭКО, т.е. частота беременностей, колеблется в разных клиниках от 20 до 50% и зависит от многих факторов. Основными являются возраст женщины, состояние ее здоровья, овариальные резервы и, конечно, квалификация врача, определяющего метод стимуляции и производящего все этапы программы. ЭКО требует сложных дорогостоящих препаратов, оборудования и специалистов, прошедших специальную подготовку. Тем не менее гинекологам-эндокринологам необходимы современные представления о показаниях к ЭКО, о методах гормональной стимуляции суперовуляции, возможных осложнениях и их терапии.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Абсолютным показанием является трубное бесплодие вследствие проксимальной непроходимости или отсутствия маточных труб. Относительные показания:

- пластические операции на маточных трубах, если после операции прошло более 1 года;
- эндометриоз при отсутствии эффекта после хирургической и супрессивной терапии;
- бесплодие неясного генеза;
- иммунологическое бесплодие при высоком уровне антиспермальных антител;
- мужской фактор бесплодия.

Перед направлением на ЭКО пациентки проходят тщательное обследование. Прежде всего диагностируются и лечатся воспалительные заболевания органов малого таза, заболевания влагалища, шейки матки. При наличии хронических воспалительных процессов труб и

сактосальпинксов их удаляют, поскольку они могут быть источником инфекции и внематочной беременности. Кроме того, жидкость в сак-тосальпинксах обладает эмбриотоксическим действием.

Диагностируются соматические заболевания, которые могут препятствовать нормальному течению беременности и родов.

Известно, что с возрастом снижается фертильность за счет уменьшения числа примордиальных фолликулов (атрезия, апоптоз). Пик потери яйцеклеток приходится на 37-38 лет (снижение овариальных резервов). Повышается число хромосомных мутаций в делящейся яйцеклетке и число генетически обусловленных пороков развития. Поэтому женщинам старше 35 лет рекомендуется проведение преим-плантационной диагностики. Исследуются хромосомы первого полярного тельца, образующегося в ходе дробления яйцеклетки, или определяют хромосомный набор в одной из клеток 6-8-клеточного эмбриона перед переноса его в матку.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- Случаи рождения детей с врожденной и наследственной патологией.
- Сбалансированные хромосомные aberrации в кариотипе супругов.
- Носительство опасной генной мутации у супругов.
- Возраст старше 35 лет.
- Более двух неудачных попыток ЭКО в анамнезе.
- Пузырный занос в анамнезе.

Возраст пациенток является важным прогностическим фактором, определяющим успех ЭКО. После 35 лет женщинам перед ЭКО рекомендуется определение овариального резерва (см. лекцию 1). Однако в последние годы преждевременная недостаточность яичников (снижение овариальных резервов) наблюдается и у более молодых женщин. Перенесенные в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках также могут быть причиной снижения овариальных резервов независимо от возраста пациентки.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЭТАПОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

- Подавление уровня эндогенных гонадотропинов введением агонистов или антагонистов ГнРГ - десенситизация гипофиза (решается индивидуально).
- Стимуляция суперовуляции гонадотропными препаратами ФСГ с ЛГ, чистым ФСГ с введением овуляторной дозы ХГ.
- Забор ооцитов через своды влагалища под контролем УЗИ.
- Оплодотворение ооцитов сперматозоидами в специальных средах и содержание их до стадии 6-8 бластомер.
- Перенос эмбриона в полость матки через цервикальный канал. Переносится не менее 3-4 эмбрионов - так называемый феномен поддержки.

В тех случаях, когда из числа перенесенных эмбрионов имплантируются 3 и более, оставляют не более 2. Остальных удаляют - «редукция» эмбрионов.

Гормональная поддержка лютеиновой фазы [дидрогестерон (Дюфастон*), прогестерон (Утрожестан*)] до установления диагноза беременности по подъему уровня β -ХГ на 16-й день после переноса эмбрионов - так называемая биохимическая беременность. Подтверждением состоявшейся имплантации и развивающейся беременности является определение эмбриона в полости матки при УЗИ на 21-й день после переноса эмбриона. В случае наступления беременности введение гестагенов продолжается до 16-17-й недели.

Первым препаратом, использованным для стимуляции овуляции, был кломифен. Этот препарат по механизму действия относится к антиэстрогенам. Первым этапом его действия является блокада

рецепторов эстрадиола в гипоталамусе, второй этап (после отмены препарата) - подъем образования и выделения ФСГ и ЛГ. Однако с разработкой и получением препаратов гонадотропных гормонов кломифен применяют все реже. Для стимуляции суперовуляции применяют высокоочищенные мочевые препараты ФСГ, ЛГ и ХГ и рекомбинантные препараты, по активности значительно превосходящие мочевые. При так называемом длинном протоколе аГнРГ начинают вводить с начала лютеиновой фазы предыдущего цикла. Очередная менструация наступает вовремя, и с 3-го дня цикла секреция эндогенных гонадотропинов подавляется (десенситизация гипофиза). Это позволяет синхронизировать рост и созревание фолликулов при введении гонадотропных препаратов с 3-го дня цикла.

Контроль роста фолликулов при УЗИ и определение эстрадиола в крови. Овуляторную дозу ХГ вводят при диаметре фолликула 18 ± 2 мм, толщине М-эха не менее 8 мм и содержании эстрадиола не менее 150 нг/мл в расчете на один фолликул диаметром не менее 15 мм. Используют также варианты сверхдлинного, короткого и ультракороткого протокола. Принцип стимуляции остается неизменным: подавление эндогенных гонадотропинов и стимуляция суперовуляции экзогенными гонадотропинами при ультразвуковом и гормональном мониторинге. Гормональный мониторинг по определению эстрадиола в настоящее время используется все реже.

Частота многоплодной беременности при ЭКО достигает 12%, что понятно, так как стимулируют суперовуляцию и подсаживают более 2-3 эмбрионов. Частота внематочной беременности достигает 4%. Частота прерывания беременности до 29%. Причем прерывание нередко происходит на стадии биохимической беременности. Это объясняется отчасти не только дефектами проведения ЭКО, но и здоровьем женщины. Как правило, процедура проводится женщинам, длительно лечившимся по поводу бесплодия, перенесшим различные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства на яичниках, матке и трубах, что не может не сказаться на результатах ЭКО. В литературе в единичных сообщениях обсуждался вопрос о влиянии гиперстимуляции яичников на состояние РС в дальнейшей жизни. Поскольку, как правило, ЭКО проводится не один раз, возникал вопрос: не способствует ли стимуляция суперовуляции возникновению рака яичников? По имеющимся данным, корреляции названных процессов не выявлено.

Кроме того, пациенток волнует вопрос: не приведет ли ЭКО к раннему климаксу? Нет - поскольку в ФСГ-зависимый рост идет не один фолликул (как в естественном цикле), а множество, которые должны быть подвергнуты атрезии, т.е. гибели.

Основным осложнением ЭКО является развитие СГЯ.

СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

СГЯ - комплекс патологических симптомов, развивающихся на фоне стимуляции суперовуляции. СГЯ - классический пример ятрогенного нарушения функции яичников, вызванного применением гормональных (гонадотропных) препаратов. Эта патология появилась с внедрением в практику лечения бесплодия с применением ВРТ, а именно ЭКО. Процедура стимуляции суперовуляции является первым этапом ЭКО. Цель ее - добиться развития одновременно нескольких преовуляторных фолликулов. И хотя индукцию суперовуляции называют контролируемым процессом, СГЯ наблюдают только при этой процедуре.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СГЯ характеризуется увеличением яичников с образованием фолликулярных кист и кист желтого тела с кровоизлияниями, скоплением жидкости в полостях тела (брюшной, плевральной, окологердечной), гиповолемией и тромбозами. Эта симптоматика имеет различную степень выраженности. Выделяют легкую, средней тяжести и тяжелую форму. По статистическим данным анализа крупных центров ЭКО, частота легкой формы составляет 19%, средней тяжести - 8%, тяжелой - 2%.

Предложена более детальная классификация тяжести СГЯ.

- Легкая форма:

- 1-я степень - клиническая, симптоматика отсутствует, содержание эстрадиола в плазме до 2000 пг/мл;
- 2-я степень - увеличение яичников до 6 см в диаметре, уровень эстрадиола до 4000 пг/мл.
- Форма средней тяжести:
- 3-я степень - боли, чувство тяжести в низу живота, тошнота, изменения, описанные во 2-й степени;
- 4-я степень - присоединяются рвота, понос, увеличение яичников до 10 см в диаметре, уровень эстрадиола до 6000 пг/мл. • Тяжелая форма:
- 5-я степень - к описанным симптомам присоединяются асцит, гидроторакс, увеличение яичников более 12 см в диаметре;
- 6-я степень - состояние крайне тяжелое; помимо асцита и гидроторакса, наблюдаются скопление жидкости в перикарде, гиперкоагуляция, олигурия, почечная недостаточность, уменьшается перфузия почек. Яичники резко увеличены, в них множественные фолликулярные кисты желтого тела с кровоизлияниями и надрывами капсулы, уровень эстрадиола более 6000 пг/мл. Установлена прямая связь между дозой гонадотропинов, частотой развития СГЯ и его тяжестью. Кроме того, чем моложе женщина (высокие овариальные резервы), тем выше риск СГЯ. При патологоанатомическом исследовании яичников в них находят множественные лютеиновые кисты с геморрагической инфильтрацией, лютеинизацию фолликулярных кист, некроз коркового вещества, отек стромы с множественными кровоизлияниями.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез до настоящего времени точно не установлен. Возможно, что в развитии скопления жидкости в полостях тела и нарушении внутрисосудистой коагуляции ведущая роль принадлежит вазоактивным пептидам фолликулярной жидкости, количество которых при стимуляции суперовуляции резко возрастает. Наряду с этим резко возрастает содержание эстрадиола и прогестерона, простагландинов, карциноэмбрионального антигена (СА-125) - опухолевого маркера новообразований яичников. Быстрая фильтрация жидкой части крови приводит к гиповолемии и гемоконцентрации. Гиповолемия, в свою очередь, приводит к снижению почечной перфузии, нарушению электролитного баланса, азотемии и гиперкалиемии. Повышение проницаемости сосудов и склонность к отеку тканей способствуют увеличению яичников.

Существуют разные точки зрения для объяснения повышения проницаемости сосудов. Очевидную роль здесь играет повышение секреции эстрадиола, которая более чем в 20 раз превышает его уровень в овуляторный пик при нормальном менструальном цикле. В то же время в эксперименте вызвать СГЯ введением большой дозы эстра-диола не удастся. Определенную роль играет повышение уровня ХГ. Так, отмечена положительная корреляция этого показателя и тяжести СГЯ, а также нарастание тяжести синдрома после введения ХГ - триггера индуцируемой овуляции. В последние годы показана важная роль СЭФР, повышение в крови его уровня свидетельствует о риске СГЯ. В настоящее время имеется возможность определения его содержания как маркера СГЯ.

В настоящее время предложены ключевые факторы в патогенезе СГЯ, которые сводятся к активации ренин-ангиотензиновой системы. Предлагается следующая схема развития СГЯ: проренин яичников под влиянием хориогонина превращается в ренин, активирующий ангио-тензин 1, аденозинтрифосфаты, ангиотензин 2, который совместно с простагландинами усиливают стероидогенез, ангиогенез и способствуют повышению проницаемости сосудов.

ЛЕЧЕНИЕ

При легкой форме показано амбулаторное наблюдение. При форме средней тяжести желательна госпитализация, при тяжелой форме госпитализация обязательна. При легкой форме, помимо наблюдения, рекомендуются НПВП и УЗИ размеров яичников в динамике.

При СГЯ средней тяжести, помимо наблюдения, показаны глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, антипростагландиновые препараты, адсорбенты. Состояние при подобной терапии, как

правило, улучшается, симптоматика исчезает через 3-6 нед полностью, но в случае беременности длится дольше.

При тяжелой форме тактика врача направлена на восстановление объема циркулирующей крови. Показано внутривенное введение растворов, способствующих удержанию жидкости в кровяном русле (плазма, протеин, альбумин). Стимуляция диуреза: введение низкомолекулярных декстранов, способствующих изменению реологических свойств крови [декстран - декстран [ср. мол. масса 35 000-45 000] (Реополиглюкин*), повидон - Поливинилпирролидон)]. Для восстановления водно-электролитного баланса показано введение препарата калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-12.6 тыс. (Гемодез*) и др. Для снижения проницаемости сосудов применяют кортикостероидные, антигистаминные, антипростагландиновые препараты. Для профилактики тромбоэмболии - терапия антикоагулянтами. Показанием к хирургическому лечению являются симптомы внутрибрюшного кровотечения, которые появляются при разрывах яичников. Объем оперативного вмешательства максимально щадящий: ушивание разрыва, остановка кровотечения.

ПРОГНОЗ

При формах легкой и средней тяжести синдрома прогноз благоприятный. Симптомы заболевания исчезают через 1 мес после появления. Тяжелая форма угрожает жизни и здоровью женщины. Профилактикой являются индивидуализация доз гонадотропинов при стимуляции суперовуляции и строгий контроль во время введения препаратов; обязательное проведение УЗ-мониторинга роста и созревания фолликулов.

Клиническая практика показала, что риск развития СГЯ можно предвидеть.

Факторами риска являются:

- возраст до 30 лет;
- уровень ФСГ на 3-й день цикла менее 10 мМЕ/л;
- уровень эстрадиола более 400 пмоль/л;
- объем яичников (обоих) более 12 см³;
- наличие ПКЯ;
- поддержка лютеиновой фазы препаратами ХГ.

Меры профилактики СГЯ сформулированы Е.А. Калининой.

- Прекращение стимуляции при выраженной тенденции к развитию СГЯ (мониторинг).
- Отмена введения овуляторной дозы ХГ.
- Аспирация максимального числа кист фолликулов, возникших в процессе стимуляции.
- Отмена процедуры переноса эмбриона, его криоконсервация для возможности переноса в следующем цикле.

Самым надежным методом профилактики СГЯ явился новый метод экстракорпорального созревания - ЭКС (*in vitro maturation*), отличающийся от ЭКО (*in vitro fertilization*), который начали разрабатывать в 1991 г.

Отличием от классического метода является то, что из яичника отбирается незрелая яйцеклетка, ее дозревание перед оплодотворением происходит в специальной среде.

В настоящее время основные положения метода отработаны; в 2002 и 2003 гг. были проведены конференции, на которых обсуждались результаты применения метода ЭКС.

Основным показанием для проведения ЭКС является риск развития СГЯ у пациенток, прежде всего при СПКЯ, и наличие СГЯ в предыдущих программах ЭКО. Метод показан при проведении первых

циклов у пациенток до 30 лет, у которых нет нарушений цикла. Метод не показан при низком овариальном резерве, высоком уровне ФСГ (более 15 мМЕ/л на 3-й день цикла).

Если проводится стимуляция, она должна быть минимальная - начиная со 2-го дня цикла в течение 6 дней. Аспирация ооцитов проводится при размерах фолликула не менее 10 мм в диаметре - обычно на 9-12-й день цикла. Разрешающая доза ХГ не назначается. Культивирование созревания ооцитов проходит в специальной среде. Перенос эмбрионов в матку проводят через 66-68 ч после оплодотворения. При этом методе необходима подготовка эндометрия, которую проводят препаратами эстрадиола со дня аспирации фолликулов. На 2-й день после переноса эмбриона назначают гестагены (микронизиро-ванный прогестерон). Через 16 дней проводится тест на беременность (определение β -ХГ), при положительном тесте продолжают назначать гестагены до 50-го дня беременности. Со второй половины 2002 г. метод ЭКС переведен из статуса экспериментального в статус обычных методов и является методом выбора.

К ВРТ можно отнести также методы, позволяющие преодолеть бесплодие женщинам, у которых отсутствуют яичники (оперативно удалены, не содержат фолликулярного аппарата - при ДГ, при СИЯ и резистентных к гонадотропинам яичниках), а также женщинам, у которых удалена матка, или имеется порок развития, препятствующий беременности, или имеются соматические заболевания, несовместимые с беременностью. В подобных случаях с обоюдного согласия и при соблюдении юридических и этических норм проводится донация ооцитов - использование ооцитов донора (родственниц или профессиональных доноров). При отсутствии матки прибегают к суррогатному материнству (подсадка эмбриона в матку суррогатной матери).

Методы ЭКО постоянно совершенствуются как в плане разработки препаратов для десенситизации гипофиза и стимуляции овуляции, так и создания оптимальных сред для созревания и инсеминации яйцеклеток. Разработаны методы длительного хранения в замороженном состоянии сперматозоидов, эмбрионов. Созданы банки хранения названных зародышевых материалов, которые могут быть востребованы для повторных циклов ЭКО.

Лекция 14. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Климактерический период - возраст угасания и прекращения менструальной и гормональной функции яичников.

В этом периоде выделяют:

- пременопаузу - от 40 лет до менопаузы;
- перименопаузу - 1,5 года до и 1,5 года после менопаузы;
- менопаузу - последнюю менструацию (50 ± 1) год. Возраст менопаузы устанавливается ретроспективно после года отсутствия менструаций;
- постменопаузу раннюю - первые 5 лет, далее - позднюю;
- преждевременную менопаузу - 40-46 лет;
- раннюю менопаузу - до 40 лет;
- хирургическую менопаузу - прекращение менструаций в результате хирургического вмешательства (гистерэктомия с придатками, гистерэктомия без придатков, овариоэктомия без матки).

Первым симптомом климактерического периода является нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (оскудение кровопотери и удлинение межменструального промежутка), которое начинается примерно за 2-4 года до менопаузы. Возраст менопаузы определяется расовыми, наследственными особенностями и состоянием здоровья. У курящих и нерожавших женщин менопауза наступает несколько раньше.

В результате инволютивных процессов в центральных и периферических звеньях РС происходит постепенное повышение уровня ФСГ, который стимулирует секрецию Е2. Нарушаются механизмы обратной связи - повышенные концентрации Е2 не снижают продукцию ФСГ. В результате

повышается риск развития функциональных кист, абсолютной гиперэстрогении и, как следствие, ДМК и ГЭ. В перименопаузе уровни E2 прогрессивно снижаются, а ФСГ повышаются, развивается относительная гиперэстрогения.

Клинические проявления: нарушение менструального цикла, интервал между месячными удлиняется, циклы приобретают ановуляторный характер. Эти кровотечения были описаны в лекции 5. Здесь лишь напомним, что основное внимание должно быть направлено на выявление ГЭ, которая диагностируется по размерам М-эха при задержке месячных, а при УЗИ также нередко определяются небольшие функциональные фолликулярные кисты - свидетельство достаточного уровня эстрогенов.

В гормональном статусе происходят определенные изменения: увеличивается уровень гонадотропинов в крови. В начале повышается уровень ФСГ - признаком скорого наступления менопаузы является повышение содержания ФСГ выше 30 мМЕ/л. Уровень ЛГ повышается в меньшей степени. Так, содержание ФСГ увеличивается в 14 раз, ЛГ - в 3-4 раза. Но при этом стимуляции синтеза эстрогенов в яичниках не происходит, так как число рецепторов эстрогенов в клетках гранулы фолликулов снижается. Число фолликулов уменьшается, они становятся резистентными к гонадотропной стимуляции. В этом периоде нерегулярные менструации еще имеют место, но носят ановуляторный характер. Процесс фолликулогенеза нарушается, преобладает атрезия фолликулов и усиливается процесс апоптоза - запрограммированной гибели клеток, синтезирующих половые гормоны. После менопаузы продукция эстрогенов падает и не превышает 50 пг/мл. Эстрогены образуются за счет ароматизации андрогенов в строме яичников и жировой ткани. Клиническая практика показывает, что при висцеральном ожирении чаще развиваются рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия, а у худых женщин чаще бывают переломы костей, связанные с дефицитом эстрогенов и, как следствие, развившимся ОП.

На фоне дефицита эстрогенов происходят изменения в организме, объединяемые в так называемый КС. К нему относят:

- нейровегетативные расстройства: приливы жара, потливость, приступы сердцебиения, лабильность АД, экстрасистолии, головокружения и др.;

- психоэмоциональные нарушения: бессонница, депрессии, раздражительность, утомляемость, нестабильность настроения и др.

Именно эти симптомы КС принято называть ранними. К средневременным нарушениям относят:

- прогрессирующие атрофические изменения мочеполового тракта:

сухость и жжение во влагалище, цисталгии, недержание мочи при напряжении;

- атрофические изменения кожи и ее придатков: морщины, ломкость ногтей, выпадение волос, появление пигментных пятен.

Наиболее поздними по времени являются обменно-эндокринные нарушения: атеросклероз и постменопаузальный ОП.

Названные процессы перечислены в возрастном периоде с 45 до 70 лет. Возможны индивидуальные колебания по времени их появления и степени выраженности.

Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения отмечают у 60-80% женщин в возрасте 45-50 лет. Клиническая картина известна и многократно описана. Частые приливы (более 20 в день) отмечают 33% женщин, 51% отмечают более 10 приливов в день, 16% - менее 10. По частоте приливов выделяют тяжелую, средней тяжести и легкую форму КС. Тяжесть обусловлена также преморбидным фоном. У женщин с серьезными психосоматическими заболеваниями КС протекает тяжелее, так называемые осложненные формы КС, которые наблюдаются примерно у 40% женщин.

В патогенезе приливов определенную роль играет пароксизмальное расширение сосудов кожи вследствие повышения тонуса дофаминергических структур гипоталамуса. Кроме того, каждый прилив сопровождается ишемией различных областей гипокампа, что впоследствии может быть причиной болезни Альцгеймера. Изучение КС, проводимое в течение многих лет под

руководством В.П. Сметник, показало, что через 1 год после появления приливов они прекращаются у 18%, в течение 5 лет - у 56% и продолжаются более длительное время у 26% женщин. Предложено определение менопаузального индекса по шкале вегетативных, метаболических и психоэмоциональных нарушений. Однако в силу громоздкости на практике ею пользуются редко и определяют тяжесть КС по числу приливов: тяжелый - более 30, средней тяжести - до 20, легкий - менее 10 в сутки. Интерес представляет исследование Т.И. Рубченко и др. (2003). Авторы сравнивали частоту вазомоторных симптомов и выраженность метаболических нарушений при КС. Оказалось, что при отсутствии приливов атерогенные показатели были выше, чем у женщин, имевших приливы; МПК была такой же, как у женщин с тяжелыми и частыми приливами. На этом основании авторы полагают, что отсутствие приливов не является признаком «благополучного» течения климактерия.

Психоэмоциональные симптомы также связаны со снижением уровня эстрогенов, который обуславливает нарушения синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров в гипоталамусе и лимбической системе.

Изменения в уrogenитальной системе появляются позже и манифестируют в возрасте 55-60 лет. Атрофические изменения вследствие дефицита эстрогенов происходят в нижней трети мочевого тракта, мышечном слое и слизистой влагалища, мышцах тазового дна. Во всех этих структурах с возрастом уменьшается число рецепторов эстрадиола. Симптомами атрофических изменений являются сухость и зуд в обла-

сти вульвы и влагалища, дизурические явления, вплоть до неудержания мочи при физических нагрузках.

Картина атрофических изменений известна всем гинекологам: истончение слизистой, сглаживание складчатости, образование трещин, легкая ранимость и появление сукровичных выделений при малейших травмах (половой акт, дефекация). При исследовании обнаруживают исчезновение лактобацилл, увеличение рН до 6,8 (до менопаузы - 5,6), уменьшение содержания гликогена в клетках эпителия влагалища. Все это способствует возникновению кольпитов, получивших название сенильных. Противовоспалительная терапия их не эффективна, так же как лечение нарушений мочеиспускания. К сожалению, об этом часто забывают и лечат кольпиты противовоспалительными средствами, упорно ищут в мазках патогенную флору. Между тем местное применение мазей или свечей с эстриолом (Овестин*) в течение нескольких дней улучшает трофику тканей, восстанавливает рН и нормальную флору.

Атрофические изменения кожи также связаны со снижением уровня эстрогенов. В результате изменяется соотношение коллагена и эластина, что приводит к истончению кожи, появлению морщин. Концентрация коллагена - основного компонента соединительной ткани - уменьшается, способность кожи удерживать влагу и эластичность снижается, истончение эпидермиса приводит к образованию пигментных пятен.

РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Связь ССЗ, обусловленных атеросклерозом, и дефицитом эстрогенов никем не отрицается. Частота ИБС растет с возрастом. Основной причиной ИБС является атеросклероз - следствие изменений липидного спектра крови. Атерогенными, т.е. способствующими развитию атеросклероза, являются ЛПНП, триглицериды и ХС.

Так называемый коэффициент атерогенности - соотношение ЛПНП к ЛПВП - определяет риск развития ИБС. ЛПНП способствуют проникновению ХС в клетки эндотелия сосудов, ЛПВП подавляет синтез ХС. Доказана прямая корреляция уровня ХС и ЛПНП с наличием атеросклеротических бляшек на интимае сосудов. Уровень ЛПНП возрастает после 35 лет и еще больше повышается в условиях дефицита эстрогенов в перименопаузе. Триглицериды способствуют тромбообразованию и снижают фибринолитическую активность крови. Атерогенные липиды повышают тонус

сосудистых стенок и увеличивают резистентность мелких сосудов. Следствием являются микроциркуляторные нарушения, в том числе в миокарде.

Антиатерогенный эффект эстрогенов состоит в ускорении распада ЛПНП, повышении уровня ЛПВП, снижении уровня ХС и антиоксидантном действии. Кроме того, эстрогены улучшают сосудистый кровоток, увеличивая секрецию простаглицлина; действуя подобно антагонистам кальция, снижают резистентность сосудов. Подтверждением этому является снижение триглицеридов и атерогенных фракций липопротеидов под влиянием эстрогенов. Однако в обзоре исследований последних лет, посвященных клиническим и метаболическим проявлениям КС, Т.И. Чеботникова и Г.А. Мельниченко приводят убедительные данные многоцентровых исследований, показавших, что препараты, содержащие эстрогены, не дают благоприятного эффекта и не влияют на скорость развития атеросклероза при длительности постменопаузы более 5 лет. Современная точка зрения на взаимоотношения атеросклероза и дефицита эстрогенов сформулирована А. Genazani: применение эстрогенов в период перименопаузы понижает риск развития ССЗ на 20-50%. В постменопаузе этот эффект не наблюдается.

ОП в постменопаузе обусловлен длительным дефицитом эстрогенов. В 50 лет ОП отмечается у 8%, в 75 лет - у 40% женщин. Постменопаузальному ОП посвящено множество изданий. Установлено, что потеря костной массы после менопаузы ежегодно составляет до 2,3%, скорость снижения МПК замедляется через 10-15 лет после менопаузы. Установлена четкая взаимосвязь между эстрогенами и МПК: эстрогены активизируют активность остеобластов (синтез костной ткани) и подавляют активность остеокластов (резорбция костей). Помимо этого, в развитии ОП играют роль генетические факторы, паратиреоидные гормоны, особенности питания, физическая активность. Однако постменопаузальному дефициту эстрогенов в развитии ОП принадлежит ведущая роль, что открывает широкие возможности профилактики и терапии.

Различают первичный ОП, который существует в двух вариантах: постменопаузальный, прогрессирующий в течение первых 5 лет постменопаузы, и сенильный ОП, прогрессирующий после 70 лет.

Вторичный ОП является следствием различных заболеваний (гипер-кортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм, диабет).

Костная масса достигает максимума к 30 годам, после чего начинается медленная ее потеря примерно на 0,1-1% в год. Первые 5 лет после менопаузы потеря костной массы ускоряется (потеря примерно 20-25%), и к 70 годам женщина теряет около 50% костной массы. Первичный ОП - проявление старения организма; он неизбежен. Интенсивность его зависит от конституциональных и расовых осо-

бенностей (так, у афроамериканок ОП выражен меньше, чем у белых женщин), особенностей питания, двигательной активности; ускоряет ОП курение, дефицит кальция в пище. Осложнением являются пере-ломы костей, которые у женщин отмечают в 4 раза чаще, чем у мужчин; эстрогены влияют на метаболизм кальция, снижение уровня эстрогенов приводит к повышению уровня кальция в крови, т.е. «вымыванию» его из костной ткани. И наконец, эстрогены регулируют содержание витамина D, способствующего реабсорбции кальция в почках и абсорбции его в кишечнике.

Известно, что в строме постменопаузальных яичников продолжает-ся синтез тестостерона. При определении его в крови, оттекающей от яичников, количество тестостерона у менопаузальных женщин сравни-мо с тем, который образуется в репродуктивном возрасте. Кроме того, в надпочечниках также образуется незначительное количество тестосте-рона.

Этот тестостерон играет определенную роль в торможении про-цесса ОП. В жировой ткани в постменопаузе происходит ароматизация андрогенов в эстрогены. Клинические наблюдения показывают, что у женщин с большой массой тела за счет жировой ткани ОП развивается медленнее, чем у хрупких женщин с низкой массой тела.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТЕОПОРОЗА

ОП называют «безмолвной эпидемией» - процесс развивается мед-ленно, потеря костной ткани диагностируется часто после переломов, которые являются поздними признаками этого заболевания. Жалобы долго носят общий характер: слабость и боли в пояснице, усиливающиеся после физической нагрузки. Постепенно боли приобретают постоянный характер, появляется

сутулость - «вдовый горб», шаркающая походка. Женщины долго и безуспешно лечатся от радикулита или остеохондроза. Причиной болей являются микропереломы в трабеку-лярной части кости. Типичные остеопоротические переломы: нижняя треть предплечья, позвонки, шейка бедра. Риск развития ОП повышается при позднем менархе, ранней менопаузе, у курящих, много-рожавших и длительно (более 6 мес) лактирующих женщин. Известно, что на фоне гестации и лактации отмечаются глюкокортикоидные эффекты. Кроме того, период лактации характеризуется выраженной гипопострогией.

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

МПК определяется методом двухэнергетической денситометрии («золотой стандарт» в диагностике ОП); он оценивается по T-критерию, который отражает отклонение от пиковых значений здоровых женщин и выражается в процентах (%) или в сигмальных отклонениях (СД). Снижение более чем на 2,5 СД расценивается как ОП, на 1-1,5 - как его первая стадия - остеопения. Объектом исследования у женщин являются позвонки и шейка бедра.

ЭНДОКРИННО-ОБМЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в женской смертности (24%). Это опаснее РМЖ, который считался «убийцей» женщины номер один (3%). У женщин в постменопаузе риск ИБС в 4 раза выше, чем у женщин в пременопаузе. У женщин с ожирением риск ИБС на 30-65% выше, чем у женщин с нормальной массой тела. У женщин с ожирением риск смерти в 5 раз выше. Артериальная гипертония у женщин до 50 лет - 40%, старше 50 лет - 50%. СД встречается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин в возрасте старше 45 лет.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЭСТРОГЕНОВ И ГЕСТАГЕНОВ НА ОРГАНИЗМ ЖЕНЩИНЫ

Влияние эстрогенов:

- на липидный профиль: снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, липопротеина (а) и аполипопротеина В, повышение уровня ХС

ЛПВП;

- функцию эндотелия: подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение; противовоспалительное и антиоксидантное действие; увеличение продукции простациклина и оксида азота; блокада кальциевых каналов;
- снижение уровня гомоцистеина;
- увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему.

Влияние прогестерона:

- снижение тонуса артериол;
- снижение пролиферации гладкомышечных клеток коронарных артерий;
- блокада медленных кальциевых каналов;
- уменьшение реабсорбции ионов натрия в почках;
- снижение уровня ТГ и ХС ЛПОНП;
- снижение антитромбина III и концентрации фактора VIII;
- регуляция дифференцировки адипоцитов.

В результате вышеописанных изменений, связанных с дефицитом не только эстрогенов, но и прогестерона, в периоде перименопаузы и ранней постменопаузы увеличивается содержание жировой ткани на 20% и снижается содержание мышечной массы. Кроме того, происходит перераспределение жировой ткани по так называемому висцеральному, андронидному типу. Содержание висцеральной жировой ткани увеличивается на 49%, подкожной - на 22%. Эти

изменения - результат относительной ГА на фоне резкого снижения продукции эстрогенов. В перименопаузе сама жировая ткань (висцеральная) является источником андрогенов. Ожирение неизбежно сопровождается развитием ИР, вызывающей как компенсаторный процесс ГИ. Следствием этого является уменьшение образования ГСПС печенью и, следовательно, увеличение образования свободного, не связанного с глобулинами биологически активного Т. Ожирение в перименопаузе способствует не только ГА, но и нарушению углеводного обмена по диабетогенному типу (физиология старения): повышению ИР, ГИ и снижению толерантности к глюкозе, т.е. к высокому риску развития инсулинонезависимого диабета. При ИМТ более 30 риск развития ИНСД увеличивается в 40 раз, при ИМТ более 35 - в 80 раз.

КС может маскировать нарушение функции щитовидной железы и усугубить эти нарушения. Симптомы гипотиреоза нивелируются бурными сосудистыми и психоэмоциональными нарушениями, присущими КС. Гипертиреоз характеризуется потливостью, чувством жара, эмоциональными реакциями. Это типичные симптомы КС. При нарушениях функции щитовидной железы более выражены дислипидемия, ОП, депрессии. Менопауза наступает раньше на 3-5 лет, и КС протекает тяжелее - с более выраженными вазомоторными и психоэмоциональными симптомами. Любые экстра-генитальные заболевания могут осложнить течение климактерия. Практикующие врачи часто боятся назначать таким пациенткам МГТ. Наоборот, своевременная коррекция симптомов КС будет способствовать эффективности традиционной терапии того или иного соматического заболевания. Многочисленными исследованиями доказаны эффективность и безопасность препаратов с метаболитически инертным прогестагеном (дидрогестерон, дроспиренон) у пациенток с СД, АГ и т.д.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА

Прекращение менструаций в результате хирургического вмешательства называют хирургической менопаузой. Возможны три варианта хирургической менопаузы:

- 1) удаление матки без придатков;
- 2) удаление матки и придатков;
- 3) удаление придатков без матки.

Удаление матки (гистерэктомия) - распространенное хирургическое вмешательство. По мнению многих клиницистов, удаление матки способствует снижению и даже прекращению гормональной функции яичников у женщин в возрасте 45-50 лет. Широко распространено мнение о необходимости начинать МГТ у таких женщин сразу после операции. Однако изучение функции яичников после удаления матки поколебало эти представления. Интерес представляет исследование, выполненное Т.И. Рубченко и др. У женщин в возрасте старше 40 лет после удаления матки в течение 7 лет наблюдалось повышение уровня эстрадиола, ФСГ и УЗ-структура яичников. Снижение уровня эстрадиола отмечалось в первые дни после гистерэктомии, но при этом уровень ФСГ не повышался. Авторы полагают, что снижение уровня эстрадиола могло быть следствием нарушения кровоснабжения яичников после операции. Они полагали, что это временное явление, поскольку уровень эстрогенов через 2 нед возвращался к репродуктивному уровню, так же как и уровень ФСГ. Падение уровня эстрогенов и повышение уровня ФСГ при длительном наблюдении наступало тем раньше, чем старше был возраст женщины, т.е. приходилось на возраст естественной менопаузы (рис. 14.1). Более того, по нашему большому клиническому опыту, у пациенток после гистерэктомии без придатков возрастает риск функциональных кист, поэтому необходим УЗ-контроль 1 раз в 6 мес (лечение в лекции по функциональным кистам).

Эти исследования показали, что у женщин в возрасте после 40 лет гормональная функция яичников после гистерэктомии продолжается довольно длительное время. Об угасании гормональной функции яичников можно судить по уровню эстрадиола и УЗ-картине яичников, содержащих (или не содержащих) антральные фолликулы, а также по появлению приливов. Таким пациенткам МГТ рекомендуется не сразу после удаления матки, а в соответствии с названными выше показателями, которые, как правило, совпадают с возрастом естественной менопаузы.

При удалении матки и придатков дефицит эстрогенов начинается сразу после операции - так называемый постовариоэктомический

синдром. МГТ начинается сразу после операции (через 2 нед) независимо от возраста пациентки.

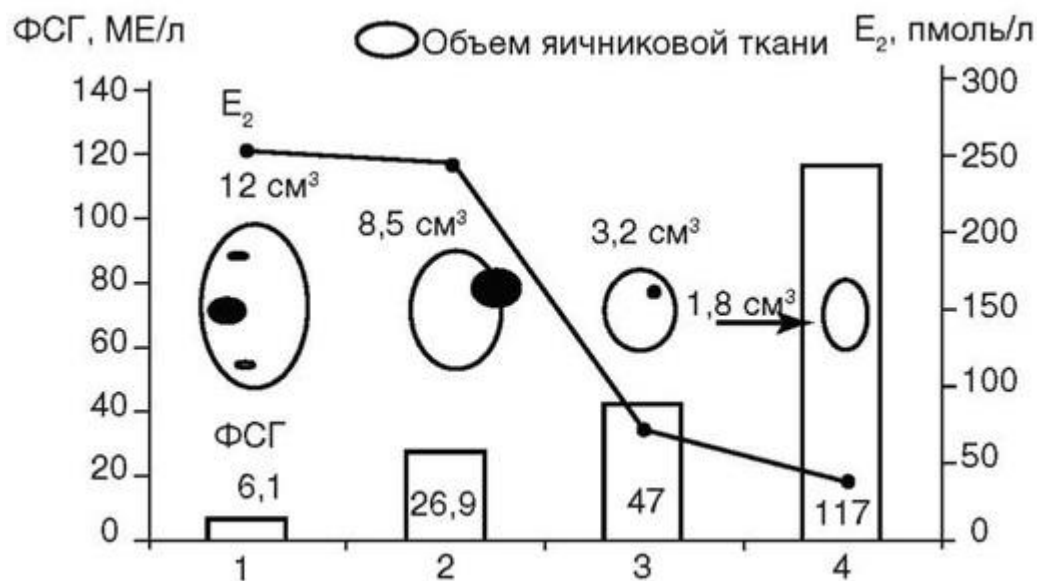


Рис. 14.1. Функциональное состояние яичников после гистерэктомии: 1 - соответствует репродуктивному возрасту; 2 - перименопауза с персистенцией фолликулов; 3 - перименопауза с атрезией фолликулов; 4 - постменопауза

Если возникает необходимость удаления придатков (доброкачественные опухоли, тубоовариальные образования), ситуация требует индивидуального подхода. У женщин после 40 лет, реализовавших генеративную функцию, при удалении придатков матку, как источник возможной патологии, целесообразно удалять. У женщин до 40 лет вопрос об оставлении матки может возникнуть только в случае предполагаемой беременности методом ЭКО с использованием донорских яйцеклеток.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика КС трудности не представляет. Однако нередко женщины с КС, особенно в перименопаузальном возрасте при сохранившемся менструальном цикле, попадают в терапевтические отделения с диагнозом «стенокардия», «гипертоническая болезнь», в неврологические отделения - с астеноневротическим синдромом, неврозом или даже в психиатрические отделения по поводу депрессивных состояний. Правильной диагностике помогают возраст, специфическая симптоматика и, наконец, высокие уровни ФСГ при резко сниженном уровне эстрадиола.

ЛЕЧЕНИЕ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА. МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Результаты исследований PEPI, HERS, WHI, MWS и др., опубликованные в 1999-2002 гг., побудили экспертов Международной ассоциации по менопаузе пересмотреть и уточнить показания и принципы ГТ климактерических нарушений (минимально эффективные дозы, индивидуализация вида и длительности терапии и, самое главное, ежегодная оценка пользы/риска). Считаем целесообразным представить основные позиции экспертов Международной ассоциации по менопаузе (Мадрид, 2008).

- ГТ должна быть частью общей стратегии, включающей рекомендации, касающиеся здорового образа жизни. ГТ должна подбираться индивидуально в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики определенных заболеваний, с учетом анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий самой женщины.

- Правильно назначенная МГТ безопасна для здоровых женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе и обладает значительным профилактическим эффектом в отношении ССЗ и переломов, что снижает смертность. МГТ назначается по четким показаниям, прежде всего для купирования менопаузальных симптомов. Для этих целей в настоящее время не существует никакой эффективной альтернативы.
- Потребность в продолжении лечения и наличие показаний для МГТ должны пересматриваться регулярно, особенно при длительном ее использовании.
- Женщины, принимающие МГТ, должны быть предупреждены, что риск развития РМЖ не увеличивается в течение 7 лет приема ЗГТ.
- При отсутствии климактерических симптомов МГТ не назначается только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или ухудшения памяти и деменции.
- Время начала приема МГТ оказывает серьезное влияние на отдаленные последствия относительно здоровья.
- Раннее начало МГТ (ранняя постменопауза) может снизить риск ССЗ, общую смертность на 30%.
- Женщинам после 60 лет с естественной менопаузой, ранее не использовавшим МГТ, не следует начинать эту терапию без абсолютных показаний.

Нами проведено исследование по влиянию МГТ на метаболические показатели крови и систему гемостаза в зависимости от длительности и

начала приема МГТ. Доказано, что показатели изучаемых параметров значительно лучше у женщин, начавших МГТ в пери- и ранней постменопаузе (период наблюдения в нашем исследовании составил 5-7 лет и более), по сравнению с пациентками, не получавшими МГТ (группа сравнения) или начавшими ее через 5 лет после постменопаузы. У женщин, получавших МГТ более 7-10 лет, не отмечено ни отрицательной, ни положительной динамики, что связано с физиологией старения. Поэтому еще раз необходимо подчеркнуть важность своевременного начала МГТ («терапевтическое окно»), которая окажет протективное действие в отношении менопаузального МС, ССЗ, ОП, урогенитальной атрофии.

Очень важно грамотное консультирование по поводу МГТ. Риски напрямую связаны:

- с личным и семейным анамнезом, имеющимися заболеваниями;
- возрастом женщины, длительностью постменопаузы;
- предшествующим использованием гормональных препаратов;
- типом МГТ, дозой гормонов;
- польза/риск МГТ постепенно изменяются с возрастом женщины, что больше связано с физиологией старения, а не с приемом МГТ.

Нет четких данных, что длительное использование МГТ улучшает или ухудшает показатель польза/риск.

На последнем Международном конгрессе по менопаузе (июнь 2011 г., Рим) были представлены интересные данные 7-летнего исследования (EURAS HRT), в котором приняли участие более 30 тыс. женщин, принимавших МГТ с различными прогестагенами. Исследование было посвящено преимуществам дроспиренона. Средний возраст участниц был 53 года, из них 33% получали дроспиренон + эстрадиол (Анжелик*). За 24 мес наблюдения пациенткам, получающим дроспиренон + эстрадиол (Анжелик*), достоверно реже требовалась гипотензивная терапия. Несомненно, это связано с антиминералокортикоидным действием дроспиренона. Также отмечено достоверно значимое снижение массы тела. Прогестерон - мощный антагонист минералокортикоидных рецепторов жировой ткани. Прогестерон препятствует накоплению висцерального жира. В постменопаузе продукция прогестерона резко снижается, что

способствует активации МКР. Активация МКР ведет к увеличению количества висцерального жира даже при нормальной массе тела.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО МЕНОПАУЗЕ)

- Вегетативно-сосудистые, эмоционально-психические симптомы, урогенитальная атрофия в пре- и постменопаузе.
- Профилактика и лечение ОП в ранней, естественной, хирургической менопаузе и при вторичной аменорее. МГТ - самый эффективный и экономически оправданный метод для снижения частоты переломов позвоночника и шейки бедра.

ТЕРАПИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

- Патогенетическое замещение дефицита эстрогенов препаратами, содержащими натуральный эстрадиол, - эффективность 100%.
- Фитоэстрогены - компоненты растений, обладающие эстрогено-подобным действием. Их эффективность не доказана.
- Симптоматическая терапия: седативные, гипотензивные, снотворные препараты в комплексной терапии.
- Немедикаментозные: диета, физические упражнения, образ жизни - в комплексном лечении.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- Влагалищное кровотечение неясного генеза.
- Заболевания печени.
- Тромбофлебит.
- РМЖ в анамнезе.
- Рак эндометрия в анамнезе.
- Коагулопатии.

При решении о назначении МГТ учитывают следующее:

- Тяжесть КС и урогенитальной атрофии.
- Наличие факторов риска (индивидуальный семейный анамнез по тромбозам и РМЖ).
- Сопутствующие соматические заболевания. Напомним, что КС на фоне сопутствующих экстрагенитальных заболеваний относится к осложненным формам КС и требует МГТ. Иначе ухудшается тяжесть течения основного заболевания, не эффективна традиционная терапия.
- Показатели МПК.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕД МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ

- Анамнез, осмотр с определением ИМТ, Т/Б, АД и т.д. Опрос пациентки должен помочь выяснить наличие показаний и противопоказаний для МГТ, включая симптомы КС, нарушение менструальной функции, личный и семейный риск переломов вследствие ОП, венозной тромбоэмболии, РМЖ и ССЗ. Гинекологический осмотр, мазок на онкоцитологию.
- УЗИ, маммография. Лабораторные методы для подтверждения эстрогендефицита и исключения противопоказаний к ГТ. Измерение АД (более 140/90 мм рт.ст. - необходимо повторное измерение с целью констатации его стабильного повышения). Гемостазиограмма.
- Пациентки должны проходить обследование ежегодно.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Неоральный путь введения может иметь как преимущества, так и недостатки по сравнению с оральным введением.

Трансдермальный путь введения ассоциируется с более низким числом венозных тромбозов, чем оральный (не доказано рандомизированными плацебоконтролируемыми исследованиями).

Местное введение эстрогенов предпочтительно лишь при изолированных урогенитальных расстройствах.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА. ФИТОЭСТРОГЕНЫ

Несмотря на то что МГТ является признанным методом лечения КС, до 30% женщин отказываются от приема гормональных препаратов. Опрос большого контингента женщин перименопаузального возраста показал, что 20-30% не принимают рекомендованную МГТ, а через год пользоваться МГТ продолжают только 30-35% женщин. Причиной этого являются противопоказания к ГТ и в немалой степени онкологическая настороженность, которую с трудом могут поколебать публикуемые результаты многочисленных крупных многоцентровых исследований. В связи с этим уже давно уделяется большое внимание разработке альтернативных методов лечения КС. Внимание клиницистов, фармакологов и химиков привлекают вещества растительного происхождения, обладающие сходным с МГТ действием в аспекте купирования симптомов КС, но не вызывающие увеличения пролиферативной активности миометрия, эндометрия, молочных желез и не повышающие тромбогенный потенциал крови. Фитоэстрогены обладают способностью связывать рецепторы эстрадиола в тканях организма. Эта способность фитоэстрогенов в 100-1000 раз меньше, чем у эстрадиола. Фитоэстрогены содержатся во многих растениях и более всего в сое, красном клевере, капусте и др. Установлено, что фитоэстрогены у женщин с наличием миомы небольших размеров, аденомиоза, гиперпластических процессов, ПЭ в анамнезе препаратом выбора является левоноргестрел + эстрадиол (Климонорм*), прогестагенный компонент которого (левоноргестрел) не влияет на рост миомы и надежно защищает эндометрий. В последние годы таким женщинам рекомендуется введение рилизинговой внутриматочной системы левоноргестрел (Мирена*), которая способствует атрофическим процессам эндометрия за счет создания большой концентрации левоноргестрела местно. На этом фоне назначается монотерапия эстрогенами (гель, пластырь и др.).

В постменопаузе показана непрерывная терапия эстроген-гестагенами, не дающая менструальных кровотечений; предпочтительнее низкие дозы эстрогенов [дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1/5 конти*), дроспиренон + эстрадиол (Анжелик*)].

При хирургической менопаузе (отсутствии матки) показана монотерапия эстрогенами. Но, учитывая важную роль прогестерона в профилактике висцерального распределения жировой ткани, целесообразнее назначать дроспиренон + эстрадиол (Анжелик*). Препарат обладает антиминералокортикоидным и слабым гипотензивным действием.

Переход с циклического на непрерывный режим приема МГТ рекомендуется в следующих ситуациях: возраст пациентки 50 лет и более, т.е. она, вероятнее всего, находится в постменопаузе или при отсутствии менструальноподобной реакции на циклическом режиме МГТ.

Основным принципом МГТ в постменопаузе является снижение дозы эстрогена. Начальная доза эстрадиола (Анжелик Микро*) 0,5 мг/сут с метаболически инертным прогестагеном [дидрогестерон + 0,5 мг эстрадиола (Фемостон 1/5 конти*), дроспиренон + эстрадиол (Анжелик*)]. Подобная терапия может быть более длительной, поскольку ее предназначение - это не только лечение КС, но и профилактика ОП. При этом необходим тщательный контроль за системой гемостаза, состоянием МЖ.

На фоне непрерывной терапии в постменопаузе наличие мажущих кровянистых выделений не является показанием к отмене препарата. Прорывные кровотечения редко наблюдаются у женщин более молодого возраста (до 2-3 лет постменопаузы). Мы рекомендуем отменить препарат на 7 дней; после остановки кровотечения и отсутствия внутриматочной патологии по УЗИ продолжить прием препарата.

При непереносимости пероральных препаратов или заболеваниях ЖКТ рекомендованы трансдермальное введение эстрогенов в виде геля, пластыря и ежедневное интравагинальное введение прогестерона (Утрожестана*) по 100-200 мг.

Другим оригинальным препаратом, завоевавшим популярность в России, является тиболол (Ливиал*). Это синтетический стероид, относящийся к классу «другие эстрогены», который является альтернативой обычной МГТ в постменопаузе. Тиболол при приеме внутрь метаболизируется в три активных метаболита, которые имеют различное сродство и силу связывания с рецепторами стероидов. Клинические исследования показали, что тиболол (Ливиал*) эффективен в лечении КС и предотвращает потерю костной массы. Недавние клинические наблюдения доказали положительный эффект тиболона (Ливиала*) на проявления ФКБ. Тиболол способствовал переходу мастопатии в фиброзно-жировую инволюцию и уменьшению объема железистой ткани. Рентгенологически это проявлялось в снижении плотности МЖ, что сопровождалось значительным уменьшением масталгии. Тиболол (Ливиал*) не оказывает эстрогенных эффектов на МЖ, эндометрий и миометрий. Подобное действие позволяет назначать тиболол (Ливиал*) длительное время, особенно у женщин с миомой матки, гиперпластическими процессами эндометрия в анамнезе, доброкачественными заболеваниями МЖ, семейной отягощенностью по РМЖ.

Другой альтернативой МГТ является назначение селективных модуляторов эстроген-рецепторов, к примеру ралоксифена. Препарат предназначен для длительного применения с целью профилактики ОП по 60-180 мг/сут. Для лечения симптомов КС широкого применения не получил ввиду малой эффективности.

У женщин с противопоказаниями к МГТ с целью профилактики ОП рекомендовано назначение бисфосфонатов, препаратов кальция, витамин D и т.д.

Длительность МГТ на сегодня не ограничивается, решается индивидуально и пересматривается с учетом пользы/риска. Учитывая рекомендации Международной ассоциации по менопаузе (нет риска РМЖ в течение 7 лет приема эстроген-гестагенов), при необходимости продолжения МГТ, в том числе по желанию женщины, рекомендуем перейти на тиболол (Ливиал*), не дающий эстрогенных эффектов на МЖ.

Таким образом, проблема ранних и отдаленных последствий дефицита эстрогенов в климактерии является актуальной не только в медицинском, но и в социальном аспекте и на современном этапе может быть успешно решена благодаря созданию низкодозированных, безопасных и эффективных препаратов МГТ. Наиболее эффективна профилактика менопаузального МС и других последствий системного эстрогендефицита ранним назначением МГТ для лечения симптомов КС в возрасте перименопаузы и ранней постменопаузы.

Лекция 15. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТ

В последние годы отмечается увеличение частоты функциональных кист яичников, что можно объяснить как влиянием внешних, социальных факторов (психические, физические стрессы и др.), так и повышением гинекологической заболеваемости (ВЗОМТ, спаечный процесс, наружный генитальный эндометриоз). Кроме того, имеются физиологические особенности становления и угасания функции РС, когда формирование функциональных кист закономерно.

Физиологические особенности функции РС в пубертатном периоде

Период полового созревания начинается с 7-8 лет, заканчивается примерно к 17-18 годам и характеризуется постепенным созреванием центральных структур РС, формированием циклической секреции ГнРГ, овуляторных циклов. Параллельно происходит физическое развитие девочки, костной системы, формирование вторичных половых признаков под влиянием прогрессивного увеличения продукции половых стероидов и активации андрогенной функции коры надпочечников. Важная роль также принадлежит повышенной продукции инсулина под влиянием СТГ, секреция

которого в пубертате увеличена и снижается только к 18 годам. Таким образом, имеет место физиологическая ГИ, необходимая для нормального физического развития девочки. Известно, что в нормальных концентрациях инсулин не влияет на процессы фолликуло- и стероидогенеза в яичниках. При супрафизиологических концентрациях инсулин не только усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов, но и, непосредственно влияя на гонадотрофы гипофиза, повышает продукцию ЛГ и ФСГ. В результате усиливается гонадотропная стимуляция яичников, что и является причиной формирования функциональных кист (фолликулярных или кист желтого тела). К способствующим факторам можно отнести стрессы, нейроинфекции и др.

Причины формирования функциональных кист в репродуктивном возрасте
Функция РС окончательно сформирована и работает стабильно. Наиболее часто наблюдаются кисты желтого тела, что связано с ростом преовуляторного фолликула большого размера.

Причины формирования функциональных кист:

- психические, физические стрессы, нейроинфекции, смена климата и др.;
- МС;
- спаечный процесс как следствие перенесенных ВЗОМТ, хирургических вмешательств на органах малого таза, резекции яичников, односторонняя овариоэктомия, гистерэктомия без придатков;
- наружный генитальный эндометриоз; в результате функционирования гетеротопического эндометрия нарушается состав перитонеальной жидкости, активируются провоспалительные цитокины.

Напомним основные этапы фолликулогенеза, поскольку зачастую незнание их побуждает к постановке неправильного диагноза. Стадии роста фолликулов следующие.

1. От примордиальных до преантральных фолликулов - негормо-нальнозависимый рост, продолжается до образования фолликулов диаметром 1-4 мм и длится не менее 120 дней (4 цикла).
2. От преантральных (преантральных) до антральных (полостных) фолликулов - гормональнонезависимый этап длится 60 дней. Стимулом для перехода преантральных фолликулов в антральные является преовуляторный пик гонадотропинов в предыдущем цикле.
3. Гормонально-зависимая стадия начинается с 25 дня предыдущего цикла, селекция, рост и созревание доминантного фолликула.

Установлено, что число растущих фолликулов зависит от возраста женщины. Так, в 24-25 лет число растущих фолликулов, покидающих примордиальный пул, составляет около 50 в день, в 34-35 лет - 25, а к 44-45 годам до 8. Кроме того, число растущих фолликулов зависит от резервных возможностей фолликулярного аппарата, которые резко уменьшаются при наличии в анамнезе хирургических вмешательств (резекции яичников).

Гонадотропинзависимый рост овариальных фолликулов начинается с увеличения уровня ФСГ в конце предыдущего менструального цикла. Повышение синтеза и выделения ФСГ гипофизом происходит по принципу отрицательной обратной связи в ответ на снижение уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина при регрессе желтого тела.

Повышение уровня ФСГ в конце лютеиновой фазы стимулирует рост антральных фолликулов с 1-3 до 5-6 мм диаметром в ранней фолликулярной фазе цикла.

В ранней фолликулярной фазе до 5-го дня цикла рост фолликулов зависит от ФСГ, их размеры составляют 4-6 мм в диаметре.

Максимального значения уровень ФСГ достигает к 5-му дню цикла, после чего снижается до повышения одновременно с ЛГ к овуляторно-

му пику. Считается, что селекция доминантного фолликула происходит в период роста пула антральных фолликулов к 5-му дню менструального цикла при размере фолликулов 5-6 мм.

Доминантным становится фолликул с наибольшим диаметром. Процесс овуляции происходит при

достижении максимального уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле, который по положительной обратной связи стимулирует овуляторный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом. Овуляция происходит через 24-36 ч после пика ЛГ. Показана важная роль *прогестерона, который синтезируется в лютеинизированных клетках преовуляторного фолликула под влиянием пика ЛГ*, в активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве базальной мембраны фолликула. Именно *эндогенный прогестерон* играет важную роль в процессе полноценной овуляции. Многие практикующие врачи назначают препараты прогестероны с 11-го дня цикла, что не имеет патофизиологическую обоснованность и может снизить преовуляторный пик ЛГ. После овуляции клетки гранулезы подвергаются дальнейшей лютеинизации с образованием желтого тела, секретирующего прогестерон под влиянием ЛГ. Структурное формирование желтого тела завершается к 7-му дню после овуляции, что соответствует прогрессивному нарастанию концентраций половых стероидов. *Регресс желтого тела до белого происходит 2 менструальных цикла*, следовательно в каждом цикле будет как функционирующее желтое тело, так и полностью не регрессированное с предыдущего цикла. При УЗИ зачастую ставится неоправданный диагноз эндометриоза яичников, поскольку эхографическая картина очень похожа на маленькую эндометриоидную кисточку.

Диаметр преовуляторного фолликула должен быть не менее 18 мм, допустимо до 25 мм. Если же под влиянием различных факторов усиливается гонадотропная стимуляция доминантного фолликула; диаметр его может быть от 25 см и более, соответственно секреция эстрадиола также повышается. В эндометрии развивается активная пролиферация. Под влиянием ЛГ формируется киста желтого тела с кровоизлияниями в полость и, возможно, с надрывом капсулы.

Какие же могут быть клинические проявления в этой ситуации?

- Болевой синдром, побуждающий женщину обратиться к врачу или вызвать машину «скорой помощи».
- Межменструальные метроррагии в результате отторжения эндометрия, как правило, не обильные.
- Как следствие абсолютной гиперэстрогении кратковременно повышается продукция ПРЛ, что клинически проявляется острой болью в МЖ. Это побуждает женщину обратиться к врачу, и диагноз ФКБ обеспечен на всю оставшуюся жизнь.
- При разрыве кисты с кровотечением в брюшную полость показано хирургическое лечение, как правило, лапаротомия с резекцией яичника, что резко снижает его овариальные резервы. В результате повышается риск функциональных кист, которые могут быть в каждом цикле. Большая частота спайкообразования также является фоном для формирования функциональных кист.

Становится очевидным, что патогенетическое лечение - это подавление гонадотропной функции.

Физиологические особенности функции РС в пре- и перименопаузальном периоде

В результате инволютивных процессов в центральных структурах оси гипоталамус, гипофиз, яичники уже после 40 лет наблюдается постепенное повышение уровня гонадотропинов. В результате в яичниках персистируют фолликулы, синтезирующие большое количество эстрадиола, которое не может по принципу отрицательной связи снизить продукцию гонадотропинов. Причем определить в крови повышение секреции гонадотропинов практически невозможно, поскольку их продукция носит флюктуирующий характер. На фоне продолжающегося повышения уровня гонадотропинов в яичниках постепенно расходуются запасы фолликулов. Этот процесс происходит постепенно и продолжается в постменопаузе. Таким образом, риск функциональных кист возможен до возраста менопаузы и остановить этот процесс невозможно, следовательно, необходима длительная профилактика.

В России использование ГК основано на их лечебных эффектах. Левоноргестрел (Мирена*) рекомендуется с целью лечения меноррагий, симптомов миомы и/или внутреннего эндометриоза в основном у женщин перименопаузального возраста. Как уже было указано, в результате физиологических особенностей постепенного угасания функции РС риск функциональных кист закономерен. Соответственно никакого отношения левоноргестрел (Мирена*) не имеет к возникновению функциональных кист. Тактика врача в данной ситуации может быть

выжидательной только в течение 3 нед. Если же за это время не происходит регресс кист, показана антигонадотропная терапия по изложенной ниже схеме.

Диагностика сложности не представляет. Первым симптомом являются боли внизу живота, могут быть кровянистые выделения различной интенсивности, поскольку в эндометрии формируются пролиферативные процессы на фоне абсолютной гиперэстрогении. При эхографии (у девственниц желательно ректальным датчиком) в яичнике определяется образование анэхогенное при фолликулярных кистах и гиперэ-хогенное при кистах желтого тела. Дифференциальный диагноз проводится между кистами желтого тела и эндометриомами, для которых характерно утолщение капсулы, поскольку механизм формирования эндометриомы - инвагинация первичного очага в яичник, т.е. ложе кисты - это кора яичника с определенным запасом примордиальных фолликулов. При кистах желтого тела может быть клиника острого живота при апоплексии.

ЛЕЧЕНИЕ

Критерии выбора:

- возраст больной;
- клинические проявления;
- метаболические нарушения;
- сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания;
- противопоказания и переносимость препарата.

Исходя из механизма формирования кист (гипергонадотропная стимуляция) становится очевидным, что патогенетической терапией является подавление гонадотропной функции яичников.

Препаратами выбора являются ОК второго поколения, в состав которых входит левоноргестрел [левоноргестрел + этинилэстрадиол (Ригевидон*)] или его производное дезогестрел, не оказывающий андрогенных эффектов [дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон*, Регулон*)]. Только эти прогестагены в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола обладают выраженным антигонадотропным эффектом. К сожалению, практикующие врачи при функциональных кистах назначают антибактериальную терапию или дидрогестерон (Дюфастон*), прогестерон (Утрожестан*), которые не подавляют синтез гонадотропинов. При кистах желтого тела, которые диагностируются на 15-17 день цикла, особенно важно подавить секрецию гонадотропинов, поскольку они растут под влияние ЛГ по типу синдрома гиперстимуляции. Первым этапом рекомендуется ОК по 1 или 2 т (при кистах больших размеров) в течение 15 дней, поскольку эндометрий гиперплазирован, для достижения эффекта гормонального кюретажа. Далее с 5-го дня цикла по 1 т в циклическом или пролонгированном режиме (при кистах больших размеров) под контролем эхографии до полного регресса кисты. Но если отменить ОК, то закономерен рецидив по типу стимуляции по ребаунд-эффекту, следовательно, необходимо проводить профилактику рецидива низкодозированными ГК.

Негормональные методы лечения. Наиболее целесообразно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 7-10 дней в виде ректальных свечей (мовалис, вольтарен и др.) 2 раза/сут. Кроме противовоспалительного действия, подобная терапия купирует часто сопутствующий болевой синдром.

Антибактериальная терапия показана при апоплексии и наличии крови в малом тазу по данным эхографии или температурной реакции с повышением лейкоцитов в крови.

В комплексе лечения показаны антиоксиданты и детоксиканты, в частности эффективен адеметионин (Гептрал*, Гептор*) по 400 мг 2 раза/сут 30 дней.

Из седативных препаратов можно рекомендовать настой валерианы, пустырника или Ново-Пассит на 7-10 дней до купирования психоэмоциональных симптомов.

Профилактика. Для девочек пубертатного возраста наиболее оптимален этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес*), при приеме которого безгормональный период всего 4 дня. Известно, что в 7-

дневный перерыв усиливается гонадотропная стимуляция яичников, что может привести к рецидиву фолликулярных кист на фоне микродозированных ГК (20 мкг этинилэстрадиола) с режимом 21/7. Если нет необходимости в контрацепции, достаточно 6-8 мес. После отмены нормализуется гонадотропная функция гипофиза, происходит становление овуляторных циклов. Рецидив функциональных кист в пубертате наблюдается редко.

Для женщин репродуктивного возраста, особенно при риске рецидива (в анамнезе хирургические вмешательства на органах малого таза, резекции яичников, односторонняя овариэктомия и др.), необходим длительный прием ГК. Становится очевидным, что препарат должен содержать минимум эстрогенов и максимально удобен в использовании. Из ГК последнего поколения можно рекомендовать этинилэ-страдиол + дроспиренон (Джес*), Клайру, номегэстрол + эстрадиол (Зоэли*) или вагинальное кольцо этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг*). В многочисленных исследованиях показан отличный контроль менструального цикла на фоне кольца в обычном режиме 21/7 и минимальное эстрогенное влияние на организм по сравнению с ОК, содержащими 30 и 20 мкг эстрогена. Важным преимуществом вагинального кольца является не только минимальная доза эстрогена, но и отсутствие первичного пассажа через печень в результате всасывания препарата через слизистую влагалища. Поэтому концентрация гормонов в крови более стабильная, чем при пероральном приеме ГК, что способствует хорошему контролю цикла.

Для женщин пременопаузального возраста также необходима длительная профилактика, поскольку секреция гонадотропинов прогрессивно нарастает и в перименопаузе риск фолликулярных кист повышается, как результат рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии, требующие диагностических выскабливаний, отрицательно сказывающихся на здоровье и качестве жизни женщины. В нашей клинике наблюдаются такие пациентки с рецидивирующими ГПЭ на фоне персистирующих фолликулов, фолликулярных кист, соответственно, частыми выскабливаниями. После грамотного консультирования и разъяснения о физиологических процессах угасания овариальной функции, целесообразности профилактического лечения ни одна пациентка не отказалась от использования ГК. Использование ГК последнего поколения рекомендуется до возраста естественной менопаузы. Еще одним преимуществом подобной тактики является стабилизация роста миомы матки, купирование симптомов КС. При назначении МГТ в перименопаузе большая частота прорывных кровотечений, связанных с возобновлением овариальной функции, персистенцией фолликулов, поскольку функция яичников не выключается одновременно, а продолжается еще какое-то время.

При противопоказаниях к эстрогенам рекомендована терапия про-гестагенами. На первом этапе препаратом выбора является Норколут*, производное норэтистерона, обладает сильным антигонадотропным действием. На втором этапе с целью профилактики рецидива рекомендуется дезогестрел (Чарозетта*). В отличие от предыдущего поколения мини-пили, подавление овуляции 90%, что сравнимо с ОК. Высокая селективность дезогестрела обеспечивает надежное подавление овуляции, а также отсутствие андрогензависимых побочных эффектов. Дозы в 75 мкг дезогестрела достаточно для обеспечения этих эффектов. Как и все рогестагенсодержащие контрацептивы дезогестрел (Чарозетта*) применяется в непрерывном режиме, без 7-дневных интервалов.

В заключение хочется еще раз отметить, что выжидательная тактика наблюдения пациенток с функциональными кистами, особенно желтого тела, не оправдана. Своевременная антигонадотропная терапия позволит избежать травматических хирургических вмешательств, снижающих овариальные резервы у женщин, не реализовавших генеративную функцию. Частые выскабливания у женщин пре- и пери-менопаузального возраста приводят к нарушению трудоспособности, отрицательно сказываются на здоровье и качестве жизни. В XXI в. инновационные технологии, гормональные препараты с минимальным риском для здоровья позволяют избежать хирургических вмешательств, сохранить репродуктивное здоровье большого контингента женщин.

Лекция 16. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В настоящее время РМЖ - основная причина смерти молодых женщин. В России каждый день 47 детей остаются без матерей. Ежегодно в нашей стране умирает 22 000 женщин, причем 50% из них - это женщины активного возраста (до 59 лет). Ежегодный прирост заболеваемости РМЖ составляет 2-3%. Одной из главных причин высокой смертности при онкологических заболеваниях является поздняя диагностика.

В поисках путей снижения частоты заболевания РМЖ все большее внимание привлекают дисгормональные заболевания МЖ. В многочисленных исследованиях выявлена связь между предшествующей мастопатией и РМЖ. Доказано, что РМЖ встречается в 3-5 раз чаще на фоне диффузных доброкачественных заболеваний МЖ и в 30-40 раз чаще при узловых формах мастопатии. На сегодняшний день акушеры-гинекологи уделяют недостаточно внимания обследованию и лечению МЖ, а частота доброкачественных процессов при гинекологических заболеваниях резко возрастает - достигает 65-75%. Недостаточные знания в области клинической маммологии у врачей акушеров-гинекологов приводят к низкой выявляемости заболеваний МЖ на ранних стадиях. Участие врачей первичного звена в направлении женского населения на маммологический скрининг является наиболее важным инструментом снижения смертности от РМЖ.

Физиология МЖ. МЖ развиваются из эктодермы и являются видоизмененными кожными потовыми апокринными железами. Каждая МЖ располагается на фасции покрывающей большую грудную мышцу на уровне III-VI ребра между передней подмышечной и окологрудной линиями соответствующей стороны. МЖ состоит из 15-20 долей, расположенных радиарно по отношению к соску, окруженных рыхлой соединительной и жировой тканью. Доля представляет собой альвеолярно-трубчатую железу с млечным протоком, открывающимся на вершине соска. Перед выходом на сосок протоки расширяются и образуются млечные синусы. Сосок окружен нежной пигментированной кожей (*areola mammae*) в радиусе около 4 см.

МЖ находится в соединительнотканном футляре, образуемом из поверхностной фасции, которая расщепляется на две пластинки, окружающие МЖ. Между задней поверхностью фасциального футляра и собственной фасцией большой грудной мышцы расположен слой рыхлой жировой клетчатки.

МЖ условно разделяют на 4 квадранта - 2 наружных (верхний и нижний) и 2 внутренних (верхний и нижний). Центральную зону и образуют ареола и сосок.

Кровоснабжение осуществляют ветви латеральной грудной артерии (*a. thoracica lateralis*) и ветви второй и третьей межреберных артерий (*a. intercostalis*). Венозная сеть состоит из поверхностной и глубокой сети. Глубокие вены сопровождают артерии и впадают в подмышечную, внутреннюю грудную, латеральную грудную и межреберные вены, частично в наружную яремную вену. Из поверхностных вен кровь оттекает в кожные вены шеи, плеча, боковой стенки груди и вены эпигастриальной области.

Поверхностные и глубокие вены образуют сплетения в толще железы, коже, подкожной клетчатке и широко анастомозируют между собой, с венами соседних областей и противоположной МЖ.

Лимфоотток от наружных квадрантов МЖ происходит главным образом в подмышечные лимфатические ходы *v. thoracica interna* в парастернальные и интерпекторальные лимфатические узлы. Часть лимфы оттекает между большой и малой грудными мышцами и вливается в глубокие подмышечные и подключичные лимфатические узлы.

Иннервация происходит за счет мелких ветвей плечевого сплетения и 2-7-й ветвей межреберных нервов.

Основная функция МЖ - синтез и секреция молока. Строение и функция МЖ существенно меняются на разных этапах менструального цикла, беременности, лактации. Эти изменения определяются функцией эндокринных желез.

С 10-12-летнего возраста у девочек начинают вырабатываться ФСГ и ЛГ передней доли гипофиза, которые обуславливают превращения премордиальных фолликулов яичников в зрелые фолликулы, секретирующие эстрогены. Под влиянием эстрогенов начинаются рост и созревание половых

органов и МЖ. С наступлением менструального цикла под действием прогестерона - гормона желтого тела происходит развитие концевых секреторных отделов МЖ. В предменструальном периоде количество железистых ходов в МЖ увеличивается, они расширяются, доли становятся отечными, эпителиальный слой набухает, вакуолизируется. В послеменструальном периоде отечность долей, инфильтрация вокруг крупных ходов исчезают.

При беременности на состояние МЖ оказывают влияние гормоны, вырабатываемые плацентой, - ХГ, ПРЛ, а также гормоны истинного желтого тела; синтез гормонов передней доли гипофиза в этот период снижен. В МЖ происходит гиперплазия железистых долей. После родов и отделения плаценты вновь активизируется функция аденогипо-физа. Под влиянием ПРЛ и гормонов задней доли гипофиза - окситоцина начинается лактация. По ее окончании МЖ подвергается физиологической инволюции.

В климактерическом периоде по мере снижения функции яичников снижается уровень эстрогенов и компенсаторно повышается уровень ФСГ. МЖ уменьшается, железистая ткань замещается фиброзной и жировой. Внезапная инволюция МЖ при абортах и прекращение лактации могут вести к дисплазии клеточных структур железистой ткани.

МЖ являются неотъемлемой частью РС женщины, на их развитие и функцию влияние оказывают более 10 гормонов.

Эстрогены оказывают влияние на развитие и удлинение протоков МЖ, увеличение их числа, вызывая гипертрофию стромы железы, что может привести к перегибу протока, образованию замкнутых участков и формированию кист. Эстрогены стимулируют васкуляризацию. Под действием эстрогенов увеличивается количество электролитов (натрия) в клетке, которые захватывают воду, вызывая отек тканей и появление боли. Прогестерон способствует увеличению числа альвеол, под его влиянием в лютеиновую фазу возникают отек и набухание внутридольковой стромы, происходит реактивная трансформация эпителия и миотелия.

Вследствие нарушения соотношения между эстрогенами и прогестероном у 97,8% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией возникают дисгормональные гиперплазии. У лиц с нарушением менструального цикла по типу олигоменореи в МЖ гиперпластические процессы выявляются в два раза чаще, чем в эндометрии. При ДМК сопутствующее поражение МЖ обнаруживается в 57,6% случаев, при вторичной аменорее - у 43,6% пациенток. У больных с СПКЯ изменения в МЖ наблюдаются у 25%.

ПРЛ совместно с эстрогенами и прогестероном оказывает влияние на формирование и функциональную активность МЖ, стимулирует процесс лактации.

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференциации эпителиальных клеток МЖ, участвуют в регуляции уровня рецепторов ЭФР, процессах синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. У 64% женщин с различными формами мастопатии наблюдается патология щитовидной железы.



Рис. 16.1. Физиологическое действие гормонов на ткань молочной железы

Кортикостероиды способствуют образованию рецепторов ПРЛ в МЖ и стимулируют рост эпителиальных клеток в синергизме с ПРЛ.

Андрогены подавляют секреторные процессы в МЖ, ингибируют гонадотропную функцию гипофиза.

Гормоны поджелудочной железы (инсулин) совместно с прогестероном, ПРЛ и кортикостероидами способствуют развитию протоков в МЖ.

Простагландины влияют на проницаемость сосудистой стенки, электролитный и водный баланс в тканях МЖ.

В печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. У больных с хронической патологией гепатобилиарной системы в среднем в 40-60% случаев отмечается патология МЖ.

В возникновении и развитии дисгормональных заболеваний МЖ огромная роль отводится состоянию ГГС. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально-зависимых органах, в том числе и в ткани МЖ, которые являются мишенью для стероидных гормонов, ПРЛ, гормонов плаценты и опосредованно гормонов других эндокринных желез.

Таким образом, решающая роль в развитии заболеваний МЖ отводится прогестерондефицитным состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию всех тканей железы. Действие гормонов на ткань МЖ осуществляется через ядерные и цитоплазматические клеточные рецепторы. Эти рецепторы специфичны для каждого класса половых гормонов и структурно неоднородны внутри вида. Помимо высокоспецифичных ЭР α , обнаружен тип β (ЭР β). Доминирование ЭР α в МЖ, матке определяет их максимальную чувствительность к эстрогенам. Рецепторы прогестерона тоже имеют две субъединицы: α и β . В отличие от эстрогенов прогестерон обладает неоднозначным действием на разные ткани-мишени: являясь агонистом эстрогенов в действии на МЖ и миометрий, он активирует митозы в этих органах во второй фазе цикла или при назначении гестагенов в циклическом режиме. В овуляторном цикле антимитотический эффект прогестерона проявляется лишь при его воздействии на эндометрий в фазе секреции.

Определено большое количество факторов риска развития патологии МЖ, что позволяет выделить контингент женщин с повышенным риском заболевания.

К основным факторам риска возникновения и развития патологии МЖ относятся:

1. Нарушения менструальной и половой функций:

- начало месячных в возрасте до 11 или после 15 лет;
- климакс в возрасте до 45 либо после 53 лет;
- сексуальные факторы.

2. Нарушение генеративной функции:

- бесплодие;
- невынашивание беременности;
- большое количество абортотв;
- первые роды в возрасте после 30 лет;
- особенности лактации (отсутствие, короткий или длительный период грудного вскармливания).

3. Гинекологические заболевания:

- миома матки;
- кисты яичников;
- эндометриоз;
- гиперпластические процессы эндометрия; . СПКЯ, НК-ВДКН.

4. Наследственный фактор (рак гениталий и МЖ по материнской линии).

5. Мутация генов BRCA1, BRCA2.

6. Возраст старше 40 лет.

7. Эндокринные заболевания:

- гипотиреоз (повышает риск развития мастопатии в 3 раза), гипертиреоз;
- СД;
- гипоталамический синдром;
- МС.

8. Нервные расстройства (длительные стрессы, приводящие к неврозам, неврастениям).

9. Сопутствующая патология (заболевания печени, сердечно-сосудистая патология).

10. Травмы МЖ.

До настоящего времени отсутствуют общепринятая терминология, единые принципы диагностики и лечения патологии МЖ; данные литературы противоречивы. В отечественной и зарубежной литературе для определения такой патологии обычно применяются термины «мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь», «доброкачественная болезнь груди», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «доброкачественная дисплазия молочных желез». Все данные

термины фактически используются для обозначения доброкачественных заболеваний МЖ.

ФКБ как отдельная нозологическая единица была выделена в конце XIX в., долгое время это заболевание рассматривалось как этап, предшествующий возникновению рака РМЖ. В настоящее время взгляды на ФКБ претерпели существенные изменения, в целом данная патология не является предраком или стадией онкологического процесса в МЖ. Но риск заболеть РМЖ при наличии мастопатии возрастает в 1,5-7 раз в зависимости от формы.

Существуют 4 группы доказательств связи ФКБ с РМЖ:

- 1) у ФКБ и РМЖ общие факторы риска;
- 2) патогенез ФКБ и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет относительный или абсолютный избыток эстрогенов - длительная хроническая гиперэстрогения;
- 3) при удалении МЖ в связи с раковой опухолью в окружающих тканях нередко можно обнаружить различные морфологические проявления ФКБ и предраковые изменения;
- 4) в эпидемиологических исследованиях у больных РМЖ чаще наблюдалась предшествующая ФКБ.

Общность этиопатогенеза, корреляция изменений в МЖ при мастопатиях и РМЖ служат поводом для более пристального внимания к данной патологии.

По определению ВОЗ (1984), мастопатия - ФКБ, характеризующаяся спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Пролиферативные изменения включают:

- 1) гиперплазию;
- 2) пролиферацию долек;
- 3) пролиферацию протоков;
- 4) пролиферацию соединительной ткани. Регрессивные изменения включают:

- 1) атрофию;
- 2) фиброз;
- 3) образование кист.

Наиболее широкое применение нашла клинико-рентгенологическая классификация ФКБ (Рожкова Н.И., 1993). 1. Диффузная форма:

- с преобладанием железистого компонента (аденоз, мастоплазия) - 9,7%;
- с преобладанием фиброзного компонента (фиброаденоз) - 30,7%;
- с преобладанием кистозного компонента (фиброкистоз) - 17,4%;
- склерозирующий аденоз (аденофиброз, лобулярный склероз, миоидный склероз, фиброзирующий аденоз и др.) - 4,1%;
- смешанная форма - 38,6%. 2. Узловая форма.

Морфологически мастопатию подразделяют на:

- 1 - мастопатию без пролиферации (I степень);
- 2 - мастопатию с пролиферацией эпителия (II степень);
- 3 - мастопатию с атипической пролиферацией эпителия (III степень).

Две последние формы расценивают как предопухолевые.



Рис. 16.2. Этапы развития мастопатии

Клиника определяется формой заболевания.

При нарушении физиологического эстроген-прогестеронового равновесия в рамках менструального цикла могут возникать патологические состояния - масталгия и мастопатия.

Диффузная форма встречается у 29,4-92% пациенток. Клиническими проявлениями *мастопатии* являются болезненные нагрубания МЖ, усиливающиеся в предменструальном периоде, выделения из соска: серозные, молозивные, грязно-зеленоватые, бурые. При пальпации МЖ определяется грубая дольчатость, тяжесть, мелкая зернистость, уплотнения структуры железы, выраженные неодинаково в одной или обеих МЖ. Наиболее часто эти изменения обнаруживаются в верхних наружных квадрантах и центральной зоне груди (в местах с наиболее развитой железистой тканью). Симптомы и клинические проявления диффузной мастопатии могут быть непостоянными, периодически усиливаться или уменьшаться. Для мастопатии характерны гистологические изменения в тканях МЖ.

Масталгия (предменструальный дискомфорт, предменструальная масталгия) - состояние, ведущим симптомом которого являются циклическая болезненность и нагрубание МЖ, обусловленные венозным застоем и отеком стромы, является субъективным симптомом. Циклическая масталгия, проявляющаяся нагрубанием и болезненностью МЖ в предменструальном периоде, длящаяся от 1 до 4 дней, встречается практически у всех женщин, но интенсивность болей незначительная и не приносит дискомфорта. Более выраженные и длительные болевые ощущения обычно отражают наличие функциональных нарушений. Истинная масталгия обычно билатеральна, хотя интенсивность болевых ощущений бывает асимметричной, обычно более выражена в местах наибольшего скопления соединительной ткани, т.е. в верхненаружных квадрантах и аксиллярной области. Циклическая масталгия наблюдается в прогестероновую фазу менструального цикла, наиболее часто встречается у женщин с лютеиновой недостаточностью.

По данным исследований, частота РМЖ у женщин с болью в МЖ выше, чем у тех, кто боли не испытывал. Масталгию стоит рассматривать как полезный клинический маркер повышенного риска РМЖ.

Узловые формы наблюдаются у женщин разного возраста. Жалобы и клиническая картина зависят от вида узлового образования [узловой аденофиброз, фибroadенома, крупная киста (группа кист) с воспалением и фиброзом, внутрипротоковая папиллома] и характеризуются наличием уплотнения в МЖ на фоне болевого синдрома, иногда выделениями из сосков.

Диагностика патологии МЖ основана на комплексном подходе и включает клинический, рентгенологический и цитологический методы исследования, секторальную резекцию МЖ со срочным гистологическим исследованием.

Клинический метод. Состоит из подробного анализа анамнестических данных, осмотра, пальпации МЖ и не является основным, так как в 40-50% случаев при клиническом исследовании могут быть допущены диагностические ошибки.

Рентгенологическое исследование. *Маммография* на сегодняшний день является основным методом, позволяющим объективно оценить и распознать патологические изменения в МЖ: установить наличие мастопатии, определить преобладание аденоза, кист или фиброзных изменений, наблюдать динамику процесса под влиянием лечения, выявлять опухолевый узел или определить место пункции. Диагностическая эффективность метода, используемого в условиях специализированного рентген-кабинета, достигает 98% при клинических проявлениях болезни и 78% - при непальпируемом РМЖ.

Недостатком метода является то, что снижается точность диагностики при выраженной фиброзной форме ФКБ, при которой в плотной, структурно перестроенной МЖ визуализация опухоли бывает затруднена.

В последнее время широко используются УЗИ, цифровая маммография, КТ, МРТ.

УЗИ имеет существенное значение в дифференциальной диагностике кистозных и солидных образований. У женщин в возрасте до 30 лет, беременных и кормящих, при наличии пальпаторного образования в МЖ УЗИ может заменять маммографию, однако если остаются сомнения, то следует проводить маммографию с пункционной биопсией. Недостаток метода - низкая информативность при выраженном развитии жировой ткани в МЖ, невозможность обнаружения микрокальцинатов (одного из первых признаков РМЖ).

Цитологический метод. Является одним из первых этапов морфологического исследования, позволяющий отличить доброкачественную опухоль от злокачественной, с максимальной достоверностью и минимальной травматичностью для организма. Цитологическое заключение с указанием на доброкачественный процесс может считаться достоверным только при полном совпадении с данными пальпаторного и маммографического исследований. При диагностике РМЖ цитологический метод информативен в 93-95% случаев, его чувствительность составляет 97-98,7%, специфичность - от 76 до 80%.

При подозрении опухоли на малигнизацию и при отсутствии цитологической верификации необходимо ее иссечение со срочным гистологическим исследованием.

ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Согласно приказу №572-н «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», «женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями МЖ направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными новообразованиями МЖ находятся под наблюдением акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь по диагностике и лечению доброкачественных диффузных изменений с учетом сопутствующей гинекологической патологии».

Однозначного алгоритма лечения мастопатии нет. Каждый случай требует индивидуального подхода и должен охватывать все многообразие факторов, способствующих развитию данной патологии. В лече-

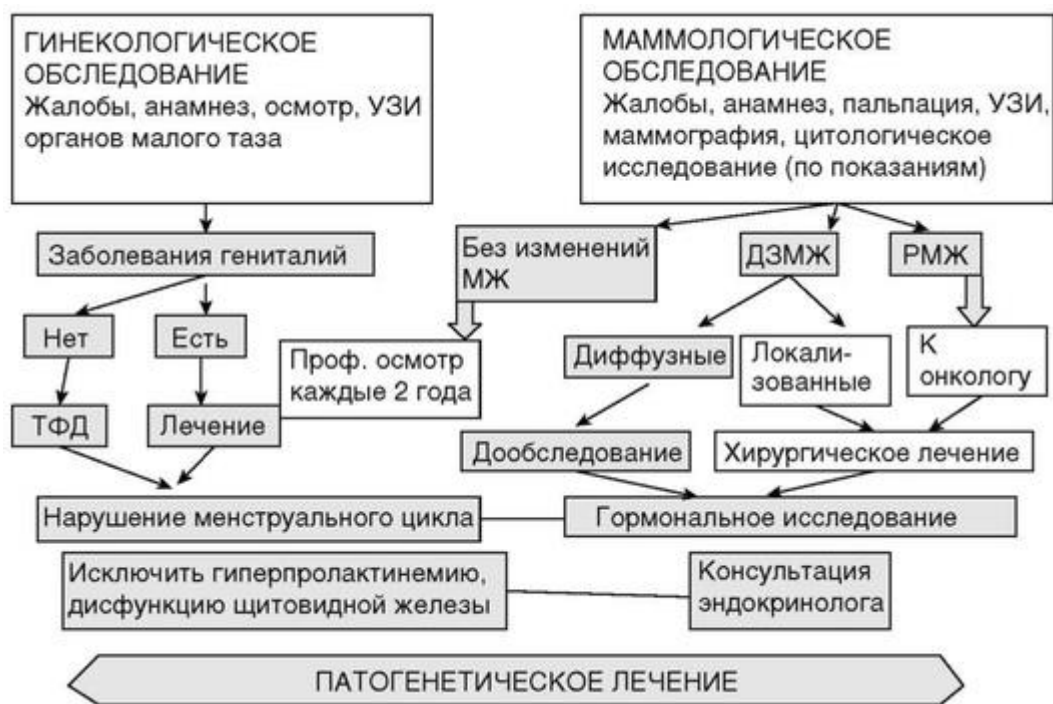


Рис. 16.3. Алгоритм гинекологического и маммологического обследования

нии различных форм ФКБ сегодня применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные и негормональные средства: витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты.

Препараты, применяемые для лечения мастопатии.

1. Терапия препаратами натурального прогестерона [гель для трансдермального использования прогестерон (Прожестожель*)].

Большинство случаев масталгии/мастопатии обусловлено дефицитом прогестерона, поэтому патогенетически обоснованным является назначение препаратов прогестерона. Прожестожель* - это гель, содержащий натуральный прогестерон (1 г прогестерона в 100 г геля). Препарат местного действия для перкутанного применения на область МЖ. Прогестерон (Прожестожель*) не влияет на уровень прогестерона в плазме крови. Действие прогестерона реализуется путем стимуляции 2 ферментов: 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, которая окисляет эстрадиол в менее активный эстрон, и эстронсульфотрансферазы, которая связывает эстрон, превращая его в неактивный метаболит эстронсульфат. Антипролиферативное действие на МЖ гестагены оказывают только при назначении с первой фазы менструального цикла или непрерывном режиме применения. Применяют по 2,5 г геля на кожу каждой МЖ 2 раза в сутки ежедневно в течение 3-6 мес.

2. Растительная лекарственная и гомеопатическая терапия располагают большими возможностями для раскрытия потенциала женского организма и успешно помогает при ДГ МЖ.

Эти препараты, практически не имеющие противопоказаний и осложнений, способны многосторонне воздействовать на организм, оказывая лечебный эффект при сочетании нескольких заболеваний.

У больных с фиброзно-кистозной мастопатией наиболее часто применяют Мастодион* - комбинированный препарат с экстрактов лекарственных трав: прутняка, цикламена, чилибухи, ириса, тигровой лилии. Активным компонентом препарата является стандартизованный экстракт прутняка ВНО 1095. Необходимо отметить, что, несмотря на растительное происхождение, Мастодион* является лекарственным препаратом, располагающим доказательной базой. Во первых, эффективность и безопасность препарата Мастодион* была доказана в Европейских исследованиях, проведенных по стандарту GCP. Действие препарата заключается в снижении

повышенного ПРЛ до нормальных показателей за счет допаминергического эффекта, что способствует снижению активности пролиферативных процессов, уменьшению образования соединительнотканного компонента.

Мастодинон* в значительной степени уменьшает кровенаполнение, следовательно, и отек МЖ, способствует купированию болевого синдрома (мастодинии) в железе. Таким образом, препарат не только целенаправленно влияет на обменные процессы непосредственно в МЖ, но и опосредованно - через гормональную регуляцию яичникового стероидогенеза. Его назначают по 30 капель (1 табл.) 2 раза в сутки (утром и вечером) на протяжении трех месяцев без перерыва.

В настоящее время данные ряда исследований позволяют утверждать с высокой степенью вероятности, что повышение концентрации пролактина в крови (даже в значениях, не превышающих нормативный показатель) ассоциируется с риском развития рака молочной железы¹.

Мастодинон* способствует нормализации гормонального дисбаланса путем влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, в том числе при феномене «латентной гиперпролактинемии». Благодаря этому эффекту применение препарата в лечении ДДМЖ и гиперпролактинемии можно рассматривать и как меру профилактики РМЖ.

3. Витамины при ФКБ способствуют нормализации метаболизма и гормонального дисбаланса, оказывают антиоксидантное действие, стабилизируют деятельность периферической и ЦНС, укрепляют иммунную систему организма. Целесообразно применение антиоксидантного комплекса жирорастворимых витаминов А, Е, С в терапии диффузной мастопатии. Антиоксидантный комплекс применяется в течение 10 дней по схеме: ретинол (Витамин А*) - 100 000 МЕ; витамин Е - 300 мг; аскорбиновая кислота (Витамин С*) - 2,0 г однократно после еды.

При локальных нарушениях кровообращения (венозного оттока) целесообразно применение препаратов, содержащих витамин Р [аскорбиновая кислота + рутозид (Аскорутин*)].

4. Препараты, снижающие уровень ПРЛ:

• Синтетические - бромкриптин (Парлодел*) применяют по 1/2 или по 1 таблетке в день; каберголин (Достинекс*, препарат пролонгированного действия) принимают по 1 таблетке в неделю; рекомендуется назначать больным с лабораторно доказанной гиперпролактинемией. Противопоказания к применению препаратов данной группы: патология сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, нервно-психические заболевания.

¹ Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology. J. Endocrinol, 2010, 206(1): 1-11.

² Уварова Е.В., Белоконь И.П., Болдырева Н.В. Возможности применения фитопрепаратов на основе *Agnus castus* для устранения нежелательных эффектов гормонального лечения девочек-подростков. Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 4. С. 46-49.

• Растительные препараты - Мастодинон* или прудняка обыкновенного плодов экстракт (Циклодинон*), содержащие стандартизованный экстракт прудняка ВНО 1095, посредством связывания с D2-рецепторами, расположенными на лактотрофах гипофиза, подавляют выработку ПРЛ, что обуславливает нормализацию многих пролактин-опосредованных проявлений. Мастодинон* назначают по 30 капель (1 табл.) 2 раза в сутки, прудняка обыкновенного плодов экстракт (Циклодинон*) - по 40 капель (1 табл.) 1 раз в сутки в течение не менее трех месяцев.

5. При сниженной функции щитовидной железы, которая сопровождается вялостью, утомляемостью, бессонницей, зябкостью, бледной и сухой кожей, назначают Тиреоидин® по 25-50 мг 1-2 раза в сутки, левотироксин натрия (L-Тироксин*) по 50-100 мг/сут (консультация эндокринолога).

6. Гормональная контрацепция оказывает лечебно-профилактическое действие при ФКБ. Механизм действия КОК включает подавление гонадотропной функции гипофиза посредством угнетения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг гормонов, что приводит к торможению овуляции, снижая секрецию эстрогенов почти в два раза. Симптомы мастопатии нередко уменьшаются или даже полностью исчезают уже в течение первых двух месяцев приема КОК.

Оральную контрацепцию, подобранную с целью лечения мастопатии, назначают на срок не менее 6 мес. Не рекомендуется использовать мини-пили, поскольку доза гормонов в них слишком мала, чтобы оказывать терапевтический эффект на течение мастопатии.

Данные многочисленных исследований позволили экспертам ВОЗ отнести диффузные формы ФКБ к первому классу, т.е. при этом диагнозе КОК могут назначаться без ограничений. Долгое время было принято считать, что при наличии факторов риска женщинам не следует рекомендовать ОК. Ряд современных исследований свидетельствуют об отсутствии увеличения риска развития РМЖ на фоне применения гормональной контрацепции. При этом препаратами выбора являются низкодозированные монофазные препараты с низкой андрогенной активностью. Прием монофазных ОК хотя бы в течение 1 года снижает риск возникновения мастопатии на 50-75%, причем их защитные свойства повышаются по мере увеличения длительности приема. Установлено, что при длительном применении ОК даже у женщин с неблагоприятным фоном (нерожавшие, наличие доброкачественных опухолей МЖ в анамнезе) риск развития РМЖ не повышается по сравнению с женщинами, не принимавшими ОК.

При этом считается установленным, что, снижая частоту доброкачественных заболеваний МЖ, ОК уменьшают риск развития РМЖ в 2 раза. По данным III Европейской конференции, посвященной раку груди, не выявлено связи между ОК и РМЖ, в зависимости от возраста, расовой принадлежности, ИМТ, а также от длительности, возраста начала приема КОК, продолжительности приема до первой завершённой беременности. Есть данные о повышенном онкологическом риске у женщин старше 45 лет, продолжающих употребление КОК.

Перед назначением ОК рекомендуется провести обследование МЖ. Учитывая потенциальную роль эстрогенов в развитии мастопатии, предпочтительны низкодозированные ОК, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола и гестагены 3-го поколения - гестоден, норгестимат и дезогестрел.

Установленным фактом считается, что гестагены 3-го поколения снижают пролиферативную активность опухолевых клеток МЖ. Иногда у женщин на фоне приема ОК могут возникать болезненность и напряженность МЖ (в 6,5%). Как правило, это связано с высоким содержанием эстрогенного компонента. В этих случаях требуется исключить беременность и выбрать препарат, содержащий меньшую дозу эстрогенов. Трехфазные ОК не показаны женщинам с мастопатиями, так как не имеют выраженного терапевтического эффекта. Не рекомендуется использовать так называемые мини-пили, так как доза гормонов в них слишком ничтожна, чтобы воздействовать на течение мастопатии. Для лечения масталгии предпочтение стоит отдавать дроспиренон содержащим контрацептивам, так как они обладают анти-минералокортикоидной активностью, за счет чего предотвращают симптомы, вызванные эстрогенами.

Результаты многочисленных исследований показывают отсутствие зависимости риска развития РМЖ от возраста, времени начала и продолжительности применения ОК. Важно отметить, что отсутствие достоверного влияния на частоту развития РМЖ относится ко всем ГК, независимо от их состава. В связи с этим положением ВОЗ не рекомендует вносить изменения в принятую сейчас практику назначения ОК. Женщины, страдавшие или страдающие РМЖ, не должны применять ни КОК, ни чисто прогестинные препараты.

ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВЫХ ФОРМ МАСТОПАТИИ

Частота малигнизации при узловом фиброаденоматозе составляет 13-15%. Узловые формы мастопатии подлежат оперативному лечению со срочным патогистологическим исследованием. Однако изолированное хирургическое лечение локализованных форм мастопатии без выяснения причин заболевания и последующего этиотропного лечения не гарантирует полного исчезновения симптомов и не исключает появления новых очагов уплотнения.

Несмотря на успехи медицины, накопленный многолетний опыт по диагностике, лечению и по профилактике мастопатий, до сегодняшнего дня не создана единая модель патогенетической терапии; остаются спорными вопросы о длительности проводимого лечения этого заболевания. При узловых образованиях МЖ и минимальных подозрениях на малигнизацию необходимо хирургическое вмешательство. Каждый случай требует индивидуального подхода, с учетом этиопатогенеза, гормонального гомеостаза, сопутствующей патологии.

Профилактика развития заболеваний МЖ:

- 1) профилактика абортотв;
- 2) своевременное лечение гинекологических заболеваний;
- 3) рациональная контрацепция;
- 4) правильное ведение беременности, родов, послеродового периода;
- 5) раннее выявление и лечение патологии МЖ.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И МАРШРУТИЗАЦИЯ

1. Все женщины, обратившиеся к акушеру-гинекологу, должны обязательно пройти обследование МЖ:

- до 35 лет - маммография при подозрении на РМЖ или отягощенный анамнез;
- с 40 лет - 1 раз в 2 года;
- с 50 лет - 1 раз в год.

2. Женщинам с доброкачественными заболеваниями МЖ необходимо тщательное гинекологическое обследование.

3. При подозрении на РМЖ (при осмотре наличие узловых образований, кровянистых выделениях из сосков, при выявлении образований с нечетким контуром, кисты более 1 см, кисты с наличием пристеночного компонента, все узловые формы) пациентка направляется в государственное учреждение здравоохранения на консультацию онколога для дообследования и исключения РМЖ.

4. В женской консультации проводится диспансерное наблюдение и лечение женщин с диффузными доброкачественными заболеваниями

МЖ.