ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ





Медицинские книги
medknigi



Уважаемые подписчики!

Книга публикуется в ознакомительных целях!

Запрещено публиковать на сторонних каналах, группах и сайтах!

Наш канал в телеграме **MEDKNIGI** «**Медицинские книги**».

ССЫЛКА В ТЕЛЕГРАМЕ : **@medknigi**

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY

13th EDITION

Selected chapters 17, 18, 19 and 20

Shlomo Melmed, MBChB, MACP
Professor of Medicine
Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Kenneth S. Polonsky, MD
Richard T. Crane Distinguished Service Professor
Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine
Executive Vice President for Medical Affairs
The University of Chicago
Chicago, Illinois

P. Reed Larsen, MD, FRCP
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Henry M. Kronenberg, MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief, Endocrine Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

ELSEVIER

Медицинские книги
@medknigi

Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Избранные главы 17, 18, 19 и 20
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition

2-е издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 17, 18, 19 and 20)

Медицинские книги
@medknigi

УДК [612.6+613.888.15+616.69+618.1](035.3) 03-МОН-1762
ББК 28.707.3я81+56.9я81+57.0я81+57.1я81
Р41

Научное редактирование перевода:

Дедов Иван Иванович — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ;

Мельниченко Галина Афанасьевна — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ.

Р41 **Репродуктивная эндокринология** / Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен, Г. М. Кроненберг ; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — 2-е изд. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 504 с. : ил. — (Серия «Эндокринология по Вильямсу»).

ISBN 978-5-9704-4621-8 (рус.)
ISBN 978-0-323-29738-7 (англ.)

В книге представлены главы из фундаментального руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям репродуктивной системы. Затронуты особенности физиологии, гормональной регуляции, биохимических процессов репродуктивной системы мужчин и женщин. Отдельно рассмотрены вопросы контрацепции, заболевания мужских половых желез и яичек, бесплодие и снижение фертильности. Отдельная глава посвящена сексуальной дисфункции у мужчин и женщин.

Руководство предназначено для врачей-эндокринологов, гинекологов, урологов и сексопатологов, а также студентов медицинских вузов, ординаторов, интернов и аспирантов, специализирующихся на лечении заболеваний эндокринной системы.

УДК [612.6+613.888.15+616.69+618.1](035.3)
ББК 28.707.3я81+56.9я81+57.0я81+57.1я81

This edition of **Chapters 17, 18, 19** and **20** from ***Williams Textbook of Endocrinology*, 13th edition** by **Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen**, and **Henry M. Kronenberg** is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Данное издание содержит **главы 17, 18, 19** и **20** оригинального издания ***Williams Textbook of Endocrinology*, 13th edition** by **Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen**, and **Henry M. Kronenberg**
Опубликовано по согласованию с Elsevier, Inc. Все права защищены.

Предупреждение. Знания и практический опыт в области эндокринологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям, помимо этой книги, обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, чтобы уточнить рекомендуемую дозу, способ и продолжительность применения, а также определить противопоказания. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, выбор дозировки и оптимальной схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате любого использования материала, содержащегося в этой книге, или в связи с ним.

ISBN 978-5-9704-4621-8 (рус.)
ISBN 978-0-323-29738-7 (англ.)

© 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2018

Медицинские книги
@medknigi

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Уважаемый читатель!

Эндокринная система, наряду с нервной и иммунной, входит в триаду глобальных регуляторных систем организма. Все ключевые жизненные процессы относят к компетенции гормонов: клеточная пролиферация, регенерация органов и тканей, рост, интеллектуальное и половое развитие, иммунитет, репродуктивная система, реализация генотипа в фенотип протекают под эгидой эндокринной системы.

Буквально каждый день приносит новые открытия в эндокринологии, и давно уже эндокринолог престал быть «специалистом по редким болезням», как в начале XX века, а стал, по сути, специалистом с по-настоящему холистическим, цельным взглядом на здорового и больного человека в различные периоды его жизни.

С помощью широчайшей палитры этих «красок»-гормонов сегодня можно «вылепить» практически любой образ: обеспечить гипофизарному карлику нормальный рост и развитие, управлять половым диморфизмом, сотворить ятрогенный синдром Кушинга или тиреотоксикоз и т.д.

Эндокринология — одна из самых точных медицинских дисциплин. Она удивительным образом сочетает как яркие клинические проявления заболевания (делающие диагноз нередко очевидным с первого взгляда на человека), так и необходимость убедительного подтверждения этого диагноза определением в тех или иных биологических жидкостях пациента обязательных гормональных и метаболических параметров, зачастую в нано- и микроколичествах.

Прошедшие годы изменили само представление о работе эндокринолога, включив в его поле зрения, например, костную систему не только как орган-мишень для гормонов, но и как полноправную железу внутренней секреции и желудочно-кишечный тракт (по удивительному прозрению гения, впервые слово «гормон» Старлинг употребил, характеризуя продукт желудочно-кишечного тракта, предвидя практически за век появление новой группы гормонов — инкретинов и выяснение механизма регуляции продукции инсулина с помощью гастроинтестинальных гормонов). Гормоны эндотелия и жировой ткани становятся зоной пристального изучения в эндокринологии.

Все эти новейшие данные включены в 13-е издание «Эндокринологии по Вильямсу» на английском языке, настольной книги каждого эндокринолога мира. Для нас большая честь представить вашему вниманию русский перевод отдельных глав этого фундаментального труда. Многие поколения врачей всех специальностей обращаются к нему ежедневно как к основной справочной литературе по всем вопросам, связанным не только с физиологией и патофизиологией, клиническими проявлениями и методами диагностики первичных эндокринопатий, но и с эндокринными проявлениями соматических заболеваний, психических нарушений, болезней репродуктивной системы, с физиологическими и патологическими изменениями в эндокринной сфере при беременности, родах, старении, тяжелых неэндокринных заболеваниях, последствиях лечения и со многими другими проблемами, возникающими во врачебной практике.

Этот уникальный справочный и обучающий материал непрерывно пополняется и интегрируется с уже имеющимися сведениями, и каждое новое издание обновляется в соответствии с полученными новыми данными, при этом сохраняются удивительная четкость изложения и стремление сделать даже самую сложную информацию доступной для практического врача.

Неизбежное при переводе на русский язык расширение объема издания стало одной из основных причин решения выпустить его в ином, отличном от оригинала

Медицинские книги
@medknigi

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке 6
Предисловие к изданию на английском языке 8
Авторы 9
Список сокращений и условных обозначений 16

Глава 1. Физиология и патология репродуктивной системы женщины 19
Основные положения 19
Физиология репродукции 19
Репродуктивные функции гипоталамуса 21
Репродуктивные функции передней доли гипофиза 28
Яичники 30
Эндометрий 56
Обследование женщин с репродуктивной дисфункцией 64
Расстройства женской половой системы 68
Дифференциальная диагностика и лечение ановуляторных маточных кровотечений 110
Гормонозависимые доброкачественные гинекологические заболевания 120
Ведение менопаузы 126
Заместительная гормональная терапия в постменопаузе 132

Глава 2. Гормональная контрацепция 163
Основные положения 163
Комбинированные контрацептивы 165
Контрацептивы прогестагенового ряда 178
Неотложная контрацепция 192
Сложные случаи в клинической практике, связанные с контрацепцией 195
Выбор метода контрацепции 210

Глава 3. Заболевания яичек 223
Основные положения 223
Функциональная анатомия и гистология 224
Развитие яичек 232
Физиология взрослых мужчин 236
Мужской гипогонадизм 262

Глава 4. Сексуальные расстройства у мужчин и женщин 405
Основные положения 405
Сексуальная реакция у человека 408
Физиологические механизмы сексуального цикла у людей 410
Роль тестостерона в регуляции сексуальной активности у мужчин 423
Физиология сексуального возбуждения у женщин: набухание гениталий 424
Физиология оргазма 426
Пересмотренные определения сексуальной дисфункции у мужчин 428
Современные определения сексуальных расстройств у женщин 432
Сексуальная дисфункция в контексте эндокринных заболеваний 434
Диагностика сексуальной дисфункции 443
Лечение сексуальной дисфункции у мужчин 450
Лечение сексуальной дисфункции у женщин 467

Предметный указатель 502

Медицинские книги
@medknigi

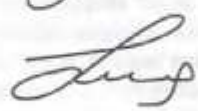
формате (в виде серии книг), что, по нашему мнению, сделает чтение более удобным. Важным дополнением нового издания на русском языке является перевод глав, посвященных влиянию гормонов на спортивные результаты, а также влиянию спорта на здоровье.

Разумеется, перевод такого фундаментального труда не может не иметь технических погрешностей и неточностей, и участники проекта будут благодарны за полученные замечания и уточнения. Мы надеемся, что и студент-медик, и врач любой специальности найдут на страницах книги важную информацию.

Акад. РАН, д-р мед. наук, проф. *И.И. Дедов*



Акад. РАН, д-р мед. наук, проф. *Г.А. Мельниченко*



Медицинские книги
@medknigi

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Редакторская коллегия рада предложить вашему вниманию 13-е издание руководства «Эндокринология по Вильямсу», выпущенное к 65-й годовщине с момента выхода первого издания этой книги. В этом новом издании мы стремимся решить ту исходную задачу, которая стояла перед Робертом Вильямсом в 1950 г.: выпустить «сжатое и авторитетное издание, посвященное ведению пациентов с клиническими эндокринопатиями, на основе фундаментальной информации, полученной в ходе химических и физиологических исследований». По прошествии десятилетий наши знания обогатились данными генетики, молекулярной биологии, клеточной биологии и демографии, благодаря которым мы лучше понимаем патогенез и особенности ведения пациентов с эндокринными заболеваниями. Данное руководство предназначено стать надежным компасом в море информации, которая непрерывно обновляется в результате новых медицинских достижений и прогрессирования медицинской науки в наше время. Перед нами стоит задача, сохраняя сжатую и дидактичную форму изложения, доступно и подробно обсудить все важные вопросы эндокринологии.

Поскольку перед нами стоит такая цель, мы снова собрали группу высококлассных специалистов в своих областях, каждый из которых привнес свой уникальный опыт для того, чтобы мы смогли синтезировать их знания по каждой области. В это издание мы добавили несколько новых глав по эндокринной генетике и здоровью населения, а также ряд новых авторов представили свежий взгляд на быстро развивающиеся области эндокринологии. Благодаря этому мы сможем отразить в книге те изменения, которые наблюдаются в эндокринологической практике сегодня. Каждый раздел был существенно пересмотрен и обновлен, в него добавлена наиболее актуальная информация для наших читателей.

Мы глубоко признательны сотрудникам наших подразделений, включая Линн Моултон (Lynn Moulton), Грейс Лабрадо (Grace Labrado) и Шерон Сейн (Sharon Sain), за их усилия в создании этой книги. Мы также благодарим наших коллег из Elsevier — Хелен Капрари (Helene Caprari), Маргарет Нелсон (Margaret Nelson), Дженнифер Элерс (Jennifer Ehlers) и Шерон Корелл (Sharon Corell) — за высокопрофессиональную организацию всего процесса выпуска руководства. Эта финальная версия увидела свет благодаря их знаниям и навыкам в мире издания медицинской литературы. Мы уверены, что благодаря нашим совместным усилиям мы сможем достигнуть тех высоких стандартов, которые были заданы предыдущими изданиями, благодаря которым руководство «Эндокринология по Вильямсу» стало классикой для всех, кто интересуется эндокринологией.

Медицинские книги
@medknigi

АВТОРЫ

Джон Ц. Ачерманн (John C. Achermann), MB, MD, PhD
Wellcome Trust Senior
Fellow in Clinical Science
UCL Institute of Child Health
Honorary Consultant in Pediatric
Endocrinology
Great Ormond Street Hospital
NHS Foundation Trust
London, Great Britain

Ллойд П. Аело (Lloyd P. Aiello), MD, PhD
Professor
Ophthalmology
Harvard Medical School
Director
Beetham Eye Institute
Joslin Diabetes Center
Boston, Massachusetts

Эрик К. Александер (Erik K. Alexander), MD
Physician and Associate Professor of Medicine
Brigham and Women's Hospital and Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

Ребекка Х. Аллен (Rebecca H. Allen), MD, MPH
Assistant Professor
Obstetrics and Gynecology
The Warren Alpert Medical School of Brown
University
Providence, Rhode Island

Дэвид Альтшулер (David Altshuler), MD, PhD
Deputy Director and Chief Academic Officer
Broad Institute of Harvard and MIT
Professor of Biology (Adjunct)
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts
Professor of Genetics and of Medicine
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Марк С. Андерсон (Mark S. Anderson), MD, PhD
Professor
Director
UCSF Medical Scientist Training Program
Robert B. Friend and Michelle M. Friend
Endowed Chair in Diabetes Research
University of California San Francisco
Diabetes Center
San Francisco, California

Марк Э. Аткинсон (Mark A. Atkinson), PhD
American Diabetes Association Eminent
Scholar for Diabetes Research
Pathology and Pediatrics
Jeffrey Keene Family Professor
Director
UF Diabetes Institute
The University of Florida
Gainesville, Florida

Ребекка С. Бан (Rebecca S. Bahn), MD
Professor of Medicine
Endocrinology, Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Дженнифер М. Баркер (Jennifer M. Barker), MD
Associate Professor
Pediatrics
University of Colorado
Aurora, Colorado

Розмари Бессон [Rosemary Basson, MD, FRCP(UK)]
Clinical Professor
Psychiatry
Obstetrics and Gynecology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Сара Л. Берга (Sarah L. Berga), MD
Professor and Chair of OB/GYN
Vice President of Women's Health
Associate Dean of Women's Health Research
Obstetrics and Gynecology
Wake Forest School of Medicine and Wake
Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Шалендер Басин (Shalender Bhasin), MD
Research Program in Men's Health: Aging and
Metabolism
Brigham and Women's Hospital Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

Медицинские книги
@medknigi

Морис Дж. Бирнбаум (Morris J. Birnbaum), MD, PhD
Senior Vice President and Chief Scientific Officer
CVMED
Pfizer, Inc.
Cambridge, Massachusetts

Деннис М. Блэк (Dennis M. Black), PhD
Professor
Epidemiology and Biostatistics
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Анирбан Боуз (Anirban Bose), MD
Associate Professor of Medicine
Nephrology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

Эндрю Дж. М. Боултон (Andrew J. M. Boulton), MD, FACP, FRCP
Professor
Centre for Endocrinology and Diabetes
University of Manchester
Manchester, Great Britain
Visiting Professor
Endocrinology, Metabolism, and Diabetes
University of Miami
Miami, Florida

Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein), MD
The James R. Klinenberg, MD, Professor of Medicine
Vice President for Clinical Innovation
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Уильям Дж. Бремнер (William J. Bremner), MD, PhD
Professor and Chair
Robert G. Petersdorf Endowed Chair
Medicine
University of Washington School of Medicine
Chair
Medicine
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington

Грегори А. Брент (Gregory A. Brent), MD
Professor
Medicine and Physiology
David Geffen School of Medicine at UCLA
Chair
Medicine
VA Greater Los Angeles Healthcare System
Los Angeles, California

Ф. Ричард Бринггхарст (F. Richard Bringhurst), MD
Physician
Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Мишель Браунли (Michael Brownlee), MD
Anita and Jack Saltz Chair in Diabetes Research
Associate Director for Biomedical Sciences
Einstein Diabetes Research Center
Professor of Medicine and Pathology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

Сердар И. Булун (Serdar E. Bulun), MD
John J. Sciarra Professor of Obstetrics and Gynecology
Chair
Obstetrics and Gynecology
Northwestern University
Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Чарльз Ф. Бурант (Charles F. Burant), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Дэвид А. Бушински (David A. Bushinsky), MD
Professor
Medicine, Pharmacology, and Physiology
University of Rochester
Rochester, New York

Роджер Д. Кон (Roger D. Cone), PhD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science
Professor and Chairman
Molecular Physiology and Biophysics
Director
Vanderbilt Institute for Obesity and Metabolism
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Медицинские книги
@medknigi

Дэвид У. Кук (David W. Cooke), MD
Associate Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Марк И. Купер (Mark E. Cooper), MB BS, PhD, FRACP
Deputy Director and Chief Scientific Officer
Baker IDI Heart and Diabetes Institute
Melbourne, Victoria, Australia

Филипп И. Краер (Philip E. Cryer), MD
Irene E. and Michael M. Karl
Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Меул Т. Даттани (Mehul T. Dattani), MBBS, DCH, FRCPCH, FRCP, MD
Professor
Developmental Endocrinology Research Group
UCL Institute of Child Health
London, Great Britain

Терри Ф. Дэвис (Terry F. Davies), MD, FRCP
Baumritter Professor of Medicine
Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Director
Section of Endocrinology and Metabolism
James J. Peters VA Medical Center
Bronx, NY

Франциско Дж. А. Де Паула (Francisco J. A. de Paula), MD, PhD
Associate Professor
Internal Medicine
Ribeirão Preto Medical School
University of São Paulo
Ribeirao Preto, São Paulo, Brazil

Мэри Б. Демай (Marie B. Demay), MD
Professor of Medicine
Endocrine Unit
Harvard Medical School
Physician
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Сара А. ДиВалл (Sara A. DiVall), MD
Assistant Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Джоэл К. Элмквист (Joel K. Elmquist), DVM, PhD
Professor and Director
Division of Hypothalamic Research
Internal Medicine and Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
Dallas, Texas

Себастьяно Филетти (Sebastiano Filetti), MD
Professor of Internal Medicine
Internal Medicine
Sapienza Universita' di Roma
Chief
Internal Medicine
Policlinico Umberto I
Rome, Italy

Эвелин Ф. Джеверс (Evelien F. Gevers), MD, PhD
Barts Health NHS Trust
Royal London Hospital
Queen Mary University
William Harvey Research Institute
London, Great Britain

Эцио Гиго (Ezio Ghigo), MD
Professor
Division of Endocrinology, Diabetology, and Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

Энн К. Голдберг (Anne C. Goldberg), MD
Associate Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Айра Дж. Голдберг (Ira J. Goldberg), MD
Director
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
New York University Langone Medical Center
New York, New York

Медицинские книги
@medknigi

Питер А. Готлиб (Peter A. Gottlieb), MD
Departments of Pediatrics and Medicine
Barbara Davis Center
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Стивен К. Гринспун (Steven K. Grinspoon), MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director
Program In Nutritional Metabolism
Massachusetts General Hospital
Co-Director
Nutrition Obesity Research Center at Harvard University
Boston, Massachusetts

Мелвин М. Грумбач (Melvin M. Grumbach), MD, DM Hon causa (Geneva), D Hon causa (Rene Descartes, Paris 5), D Hon causa (Athens)
Edward B. Shaw Distinguished Professor of Pediatrics and Emeritus Chairman
Pediatrics
University of California San Francisco
Attending Physician
Pediatrics
University of San Francisco Medical Center
University of California
San Francisco Children's Hospital
San Francisco, California

Йен Д. Хей (Ian D. Hay), MD, PhD
Professor of Medicine
Internal Medicine
The Dr. R.F. Emslander Professor of Endocrine Research
Endocrinology
Consultant in Endocrinology
Internal Medicine
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Френсис Дж. Хейес (Frances J. Hayes), MB, BCh, BAO
Clinical Director
Reproductive Endocrine Associates
Co-Director
Turner Syndrome Clinic
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Марта Хики (Martha Hickey), BA(Hons), MSc, MBChB, FRCOG, FRANZCOG, MD
Professor of Obstetrics and Gynaecology
University of Melbourne
Head of Menopause Unit
Gynaecology
The Royal Women's Hospital
Melbourne, Victoria, Australia

Джоэл Н. Хиршхорн (Joel N. Hirschhorn), MD, PhD
Concordia Professor
Department of Pediatrics
Professor
Department of Genetics
Boston Children's Hospital/Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Senior Associate Member
Broad Institute
Cambridge, Massachusetts

Кен К. И. Хо (Ken K. Y. Ho), FRACP, FRCP (UK), MD
Professor of Medicine
University of Queensland
Chair
Centres for Health Research
Princess Alexandra Hospital
Brisbane, Queensland, Australia

Юэн А. Хьюз (Ieuan A. Hughes), MA, MD, FRCP, FRCP(C), FRCPCH F Med Sci
Emeritus Professor of Paediatrics
University of Cambridge
Honorary Consultant Paediatrician
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
Cambridge, Great Britain

Урсула Кайзер (Ursula Kaiser), MD
Chief
Division of Endocrinology
Medicine
Brigham and Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Эндрю М. Кауниц (Andrew M. Kaunitz), MD
Professor and Associate Chairman
Obstetrics and Gynecology
University of Florida
College of Medicine, Jacksonville
Jacksonville, Florida

Медицинские книги
@medknigi

Сэмюэль Клейн (Samuel Klein), MD, MS
William H. Danforth Professor of Medicine and Nutritional Science
Internal Medicine
Director
Center for Human Nutrition
Director
Center for Applied Research Sciences
Chief
Division of Geriatrics and Nutritional Science
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Дэвид Клейнберг (David Kleinberg), MD
Chief of Endocrinology
Veterans Administration Medical Center
Department of Medicine
New York University
New York, New York

Генри М. Кроненберг (Henry M. Kronenberg), MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief
Endocrine Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Стивен В. Дж. Ламбертс (Steven W. J. Lamberts), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Фабио Ланфранко (Fabio Lanfranco), MD, PhD
Division of Endocrinology, Diabetology, and Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

П. Рид Ларсен (P. Reed Larsen), MD, FRCP
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Питер Лорберг (Peter Laurberg), MD
Professor of Endocrinology and Internal Medicine
Endocrinology Clinical Medicine
Aalborg University Hospital
Aalborg, Denmark

Митчелл А. Лазар (Mitchell A. Lazar), MD, PhD
Sylvan Eisman Professor of Medicine
Institute for Diabetes, Obesity, and Metabolism
Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Линн Лорио (Lynn Loriaux), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

Малколм Дж. Лоу (Malcolm J. Low), MD, PhD
Professor
Molecular and Integrative Physiology
Department of Internal Medicine
Division of Metabolism, Endocrinology, and Diabetes
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Эмит Р. Маджитиа (Amit R. Majithia), MD
Assistant Professor in Medicine
Endocrine Division
Massachusetts General Hospital
Instructor
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Стефен Дж. Маркс (Stephen J. Marx), MD
Chief
Genetics and Endocrinology
National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases
Bethesda, Maryland

Элвин М. Матсумото (Alvin M. Matsumoto), MD
Professor
Medicine
University of Washington School of Medicine
Associate Director
Geriatric Research

Медицинские книги
@medknigi

Education and Clinical Center
VA Puget Sound Health Care System
Seattle, Washington

Шломо Мелмед (Shlomo Melmed), MBChB, MACP
Professor of Medicine
Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Ребека Д. Монк (Rebeca D. Monk), MD
Associate Professor of Medicine
Nephrology
Program Director
Nephrology Fellowship
University of Rochester
Rochester, New York

Роберт Д. Мюррей (Robert D. Murray), MD
Consultant Endocrinologist and Honorary
Clinical Associate Professor
Department of Endocrinology
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust
Leeds, Great Britain

Джон Д.К. Ньюэлл-Прайс (John D. C. Newell-Price), MA, PhD FRCP
Reader in Endocrinology
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

Джошуа Ф. Нитсше (Joshua F. Nitsche), MD, PhD
Obstetrics and Gynecology
Maternal Fetal Medicine
Wake Forest School of Medicine and Wake Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Кьелл Эберг (Kjell Öberg, MD, PhD)
Professor
Endocrine Oncology
University Hospital
Uppsala, Sweden
Adjunct Professor
Surgery
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Джордж Плацки (Jorge Plutzky), MD
Director
The Vascular Disease Prevention Program
Co-Director
Preventive Cardiology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Кеннет С. Полонски (Kenneth S. Polonsky), MD
Richard T. Crane Distinguished Service Professor
Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine
Executive Vice President for Medical Affairs
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Салли Радовик (Sally Radovick), MD
The Johns Hopkins University School of Medicine
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Алан Г. Робинсон (Alan G. Robinson), MD
Associate Vice Chancellor
Senior Associate Dean
Distinguished Professor of Medicine
David Geffen School of Medicine at UCLA
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

Йоханнес А. Ромин (Johannes A. Romijn), MD, PhD
Professor of Medicine
Academic Medical Center
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Клиффорд Дж. Розен (Clifford J. Rosen), MD
Center for Clinical and Translational Research
Maine Medical Center Research Institute
Scarborough, Maine

Доменико Сальваторе (Domenico Salvatore), MD, PhD
Clinical Medicine and Surgery
University of Naples "Federico II"
Naples, Italy

Медицинские книги
@medknigi

Мартин-Джин Шлумбергер (Martin-Jean Schlumberger), MD
Professor of Oncology
Université Paris Sud
Chair
Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

Клэй Ф. Семенкович (Clay F. Semenkovich), MD
Herbert S. Gasser Professor
Chief
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Washington University
St. Louis, Missouri

Патрик М. Сласс (Patrick M. Sluss), PhD
Associate Director
Clinical Pathology Core
Pathology Service
Massachusetts General Hospital
Associate Professor
Pathology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Пол М. Стюарт (Paul M. Stewart), MD, FRCP, F Med Sci
Dean and Professor of Medicine
University of Leeds
Leeds, Great Britain

Кристиан Дж. Страсбургер (Christian J. Strasburger), MD
Department of Medicine
Division of Clinical Endocrinology
Charité Campus Mitte
Berlin, Germany

Дэннис М. Стайн (Dennis M. Styne), MD
Yocha Dehe Chair of Pediatric Endocrinology
Professor
Pediatrics
University of California
Sacramento, California

Анневик В. Ван ден Бельд (Annewieke W. van den Beld), MD, PhD
Internal Medicine
Groene Hart Hospital
Gouda, The Netherlands

Адриан Велла (Adrian Vella), MD
Professor of Medicine
Endocrinology and Metabolism
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Джозеф Г. Вербалис (Joseph G. Verbalis), MD
Professor
Medicine
Georgetown University
Chief
Endocrinology and Metabolism
Georgetown University Hospital
Washington, DC

Аарон И. Виник (Aaron I. Vinik), MD, PhD
Professor of Medicine, Pathology, and Neurobiology
Director of Research and Neuroendocrine Unit
Strelitz Diabetes Center
Internal Medicine
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia

Энтони П. Витмэн (Anthony P. Weetman), MD, DSc
Professor of Medicine
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

Сэмьюэл Э. Уэллс-младший (Samuel A. Wells, Jr.), MD
Senior Investigator
Cancer Genetics Branch
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Вильям Ф. Янг (William F. Young, Jr.), MD, MSc
Professor of Medicine
Tyson Family Endocrinology Clinical Professor
Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Медицинские книги
@medknigi

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

• – торговое название лекарственного средства
* – лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АМГ – антимюллеров гормон
АТФ – аденозинтрифосфат
ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВМС – внутриматочная спираль
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГДФ – гуанозиндифосфат
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСД – гидроксистероид
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДГТ – дигидротестостерон
ДГЭА – дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С – дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ – доверительный интервал
ДМПА – депо-медроксипрогестерона ацетат
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИГГ – идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИМТ – индекс массы тела
ИФР – инсулиноподобный фактор роста
КГРП – кальцитонин-ген родственный пептид
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КТ – компьютерная томография
КЭ – конъюгированные эстрогены
ЛВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МГЧ – менопаузальный гонадотропин человека
МИЭФ – международный индекс эректильной функции
МПА – медроксипрогестерон (медроксипрогестерона ацетат*)
МРТ – магнитно-резонансная томография
НИЗ – Национальный институт здоровья
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОК – оральные контрацептивы
ОР – относительный риск
ОФК – орбитофронтальная кора
ПИЯ – преждевременное истощение яичников
ПР – рецепторы к прогестерону

Медицинские книги
@medknigi

ПСА – простатический специфический антиген
ПТП – противозачаточные таблетки прогестагенового ряда
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РНК – рибонуклеиновая кислота
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
СД – сахарный диабет
СМЭР – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТНК – таблетки для неотложной контрацепции
ТТГ – тиреотропный гормон
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
Т/Э – соотношение уровня тестостерона и эпитестостерона
УЗИ – ультразвуковое исследование
УПА – улипристал (улипристала ацетат®)
ФДЭ – циклические нуклеотидфосфодиэстеразы
ФДЭ-5 – фосфодиэстераза-5
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЭД – эректильная дисфункция
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центр по контролю и профилактике заболеваний)
DSM – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorters (Руководство по диагностике и статистике психических расстройств)
FDA – Food and Drug Administration (Федеральная служба Соединенных Штатов Америки по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств)
HERS – исследование «Сердце и заместительная гормональная терапия эстроген/гестаген»
INSL3 – инсулиноподобный фактор роста Лейдига-3
KISS1 – кисспептин-1
LRH-1 – гомологичный рецептор печени-1
SF-1 – стероидогенный фактор-1
StAR – стероидогенный острый регуляторный белок
TGF – трансформирующий фактор роста
USMEC – United States Medical Eligibility Criteria (Национальные медицинские критерии допустимости методов контрацепции Соединенных Штатов Америки)
WHI – Women's Health Initiative (Инициатива по охране здоровья женщин)

Медицинские книги
@medknigi

Глава 1
Физиология и патология репродуктивной системы женщины

СЕРДАР Н. БУЛУН

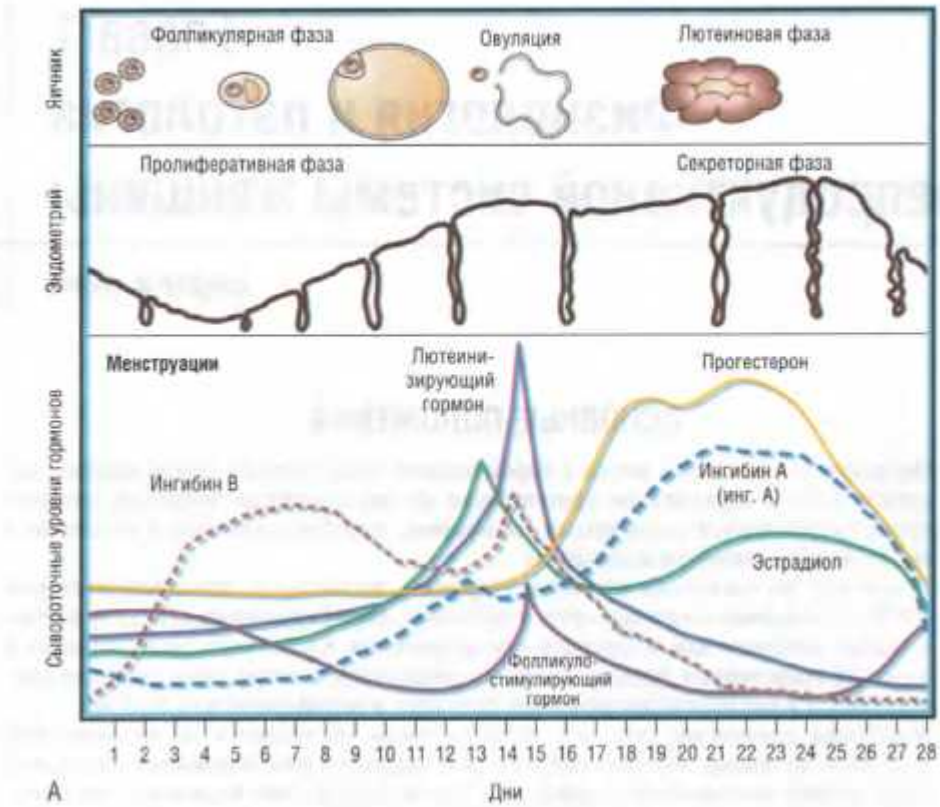
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Овуляция и подготовка матки к беременности представляют собой крайне чувствительные и параллельно протекающие физиологические процессы, которые тонко регулируются различными гормонами, вырабатываемыми в основном в гипоталамусе, гипофизе и яичниках.
- У женщин биологически активные стероиды, тестостерон, дигидротестостерон (ДГТ) и эстрадиол синтезируются в яичниках, периферических тканях и местно в тканях-мишенях для эстрогенов или андрогенов. Кроме того, надпочечники и яичники секретируют предшественники андрогенов и эстрогенов, которые превращаются в биологически активные стероиды в периферических тканях.
- Женщины пременопаузального периода часто обращаются за медицинской помощью по поводу заболеваний, которые нарушают или осложняют овуляцию, нормальный менструальный цикл или фертильность; они включают гипоталамическую ановуляцию, гиперпролактинемию, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), яичниковую недостаточность, эндометриоз и миому матки.
- С целью подавления активности яичников при различных доброкачественных причинах маточного кровотечения, избытке андрогенов, например синдроме поликистозных яичников, или циклической или хронической боли, связанной с эндометриозом, часто назначают комбинированные оральные контрацептивы (КОК).
- Менопауза наступает при отсутствии в яичнике фолликулов; после этого прекращается секреция эстрадиола и прогестерона. Лечение постменопаузальной недостаточности яичников, характеризующейся вазомоторными симптомами, снижением минеральной плотности костной ткани и атрофией влагалища, представляет собой сложный процесс и по-прежнему вызывает дискуссии в отношении эффективности и побочных эффектов современных режимов.

ФИЗИОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

Точно скоординированное взаимодействие гипоталамуса, гипофиза, яичников и эндометрия обеспечивает регулярность менструаций, что в свою очередь позволяет судить о регулярной овуляции. Также необходимое условие регулярной овуляции — нормальное функционирование щитовидной железы и надпочечников. К примеру, пациентки с гипертиреозом или гипотиреозом, синдромом Кушинга или резистентностью к глюкокортикоидам могут страдать ановуляцией. Именно поэтому для точной диагностики и выработки правильной стратегии лечения врачам важно иметь четкое представление как о функционировании гипоталамуса, гипофиза, яичников и матки, так и о взаимодействии их с другими органами и системами.

Медицинские книги
@medknigi



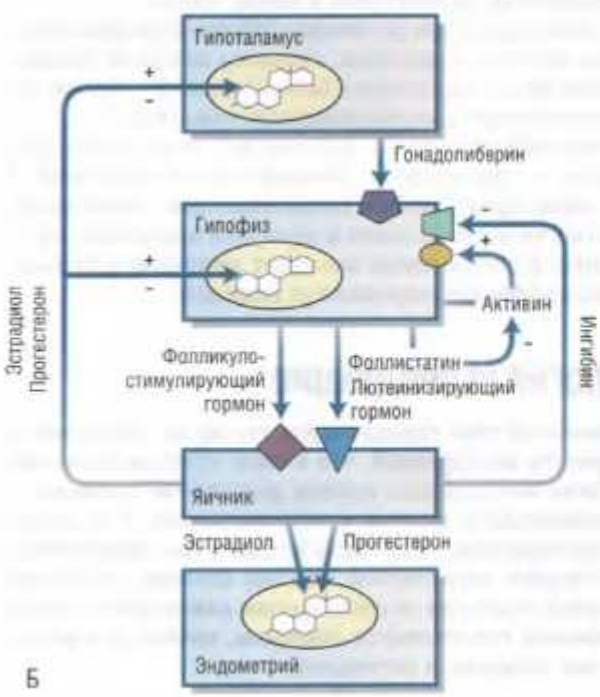


Рис. 1.1. А — изменения в фолликуле яичника, толщине эндометрия, а также уровне гормонов в сыворотке крови в течение 28-дневного менструального цикла. Б — эндокринные взаимодействия в женской репродуктивной системе. На рисунке изображены некоторые хорошо известные эндокринные взаимодействия между гипоталамусом, гипофизом, яичниками и эндометрием, характеризующие регуляцию менструального цикла

Медицинские книги
@medknigi

Наиболее важная функция гипоталамуса — пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Обратная отрицательная связь определяется рядом факторов, включая гормоны яичников, которые регулируют секрецию гипоталамусом ГнРГ в портальные сосуды. Дофамин, норадреналин, серотонин, опиоиды, синтезируемые в головном мозге, могут регулировать секрецию ГнРГ через гормоны яичников или другие сигналы. В ответ на активость ГнРГ клетки передней доли гипофиза секретируют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Стероиды (эстрадиол и прогестерон) и пептиды (ингибин) яичникового происхождения, а также активин или фоллистатин гипофизарного происхождения влияют на секрецию ФСГ и ЛГ. ЛГ стимулирует продукцию андростендиона в тека-клетках яичника, тогда как ФСГ регулирует синтез эстрадиола и ингибина В гранулезными клетками, а также рост фолликулов. Высвобождение овоцита из зрелого фолликула зависит от повышения уровня ЛГ в середине цикла. После овуляции фолликул трансформируется в желтое тело, которое секретирует эстрадиол и прогестерон под контролем ФСГ и ЛГ. ЛГ также стимулирует лютеинизированные гранулезные клетки желтого тела секретировать ингибин А (рис. 1.1, А).

Эндокринные эффекты ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ингибина А, ингибина В показаны в связи с изменениями уровня гормонов в сыворотке крови в течение менструального цикла (см. рис. 1.1, А). Данные эндокринные эффекты позже были продемонстрированы в клеточных исследованиях и исследованиях *in vivo* (рис. 1.1, Б). Активин и фоллистатин синтезируются как в яичнике, так и в гипофизе. Эти гормоны влияют на деятельность гипофиза через аутокринные и паракринные, но не через эндокринные механизмы. Активин стимулирует продукцию ФСГ, тогда как фоллистатин подавляет этот эффект активина.

Эндометрий — слизистая оболочка полости матки; содержит высокую концентрацию рецепторов к эстрогенам и прогестерону и является чрезвычайно чувствительной к этим гормонам. Биологически активный гормон эстрогенового ряда эстрадиол стимулирует рост эндометрия, а прогестерон контролирует этот эффект и усиливает дифференцировку. Отслоение функционального слоя эндометрия следует за падением уровня эстрогена или прогестерона. Остающийся базальный слой способен полностью регенерировать в ответ на новую стимуляцию эстрогеном.

Яичники не функционируют до начала пубертата, поскольку гипоталамус является незрелым в препубертатном возрасте, и ФСГ и ЛГ не стимулируют яичники. После менопаузы репродуктивная функция целиком и эндокринная функция яичников в частности прекращаются, поскольку яичники теряют все овоциты и окружающие клетки, отвечающие за стероидогенез. Таким образом, препубертатный и постменопаузальный периоды характеризуются отсутствием функции яичников и, соответственно, отсутствием менструаций.

Репродуктивную систему женщины от препубертата до менопаузы можно сравнить с очень точными часами. Нормальное функционирование этого механизма зависит от скоординированных взаимодействий гипоталамуса, гипофиза, яичников и эндометрия. Результат данного взаимодействия — регулярные менструации каждые 24–35 дней. Любое заболевание тканей и органов репродуктивной системы может вызвать ановуляцию и нерегулярные маточные кровотечения.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

Гонадотропин-рилизинг-гормон

Для лечения гормональнозависимых заболеваний и в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая фертилизацию *in vitro* (IVF), используют ГнРГ и его аналоги [1]. У различных позвоночных описано три изоформы ГнРГ и три

Медицинские книги
@medknigi

сходных рецептора с различной экспрессией. У людей ГнРГ в гипоталамусе преимущественно кодируется геном *GnRH1* типа I (GnRH-I), который регулирует секрецию гонадотропинов через рецептор ГнРГ в гипофизе I типа, сцепленный с G-белком. Связывание ГнРГ I типа со своим рецептором вначале приводит к активации G-белка. Вторая форма ГнРГ, GnRH-II, сохраняется у всех высших позвоночных, включая людей [1]. В отличие от I типа, его максимальная экспрессия определяется в тканях вне головного мозга. Сходный рецептор для GnRH-II клонирован у различных позвоночных, включая приматов [1]. Человеческий гомолог гена этого рецептора имеет сдвиг считывания и стоп-кодон, асигнальный путь GnRH-II, вероятно, связан с рецептором I типа. Различные изоформы ГнРГ, рецепторы и сигнальные пути могут крайне вариабельно использоваться при реализации разных функций [1]. С практической точки зрения GnRH-I в этой главе называется ГнРГ.

ГнРГ — пептид, содержащий 10 аминокислот, который синтезируется в специальных нейрональных тельцах аркуатных ядер медиобазального отдела гипоталамуса [1]. Аксоны от ГнРГ-нейронов достигают срединного возвышения и заканчиваются в капиллярах, которые впадают в портальные сосуды.

Портальная вена представляет собой медленную транспортную систему, соединяющую гипоталамус с передней долей гипофиза. Направление тока крови — от гипоталамуса к гипофизу. Таким образом, ГнРГ, синтезируемый в ядрах срединного возвышения гипоталамуса, секретируется в портальный кровоток, который доносит гормон к передней доле гипофиза (рис. 1.2).

Зрелый декапептид ГнРГ получается из пре-про-ГнРГ, подвергшегося посттрансляционному процессингу (см. рис. 1.2) [2]. Эта молекула-предшественница является продуктом функционирования гена [1]. Пре-про-ГнРГ содержит 92 аминокислоты и состоит из четырех частей (от N-конца до С-конца): (1) — домен, состоящий из 23 аминокислот, (2) — декапептид ГнРГ, (3) — 3-аминокислотная протеолитическая процессинговая часть, (4) — домен, содержащий 56 аминокислот, называемый ГнРГ-ассоциированным пептидом [3]. Продукты расщепления этого предшественника ГнРГ и ГнРГ-ассоциированный пептид транспортируются в нервное окончание и секретируются в портальный кровоток (см. рис. 1.2) [1, 4]. Роль ГнРГ-ассоциированного пептида до конца не определена [4].

У человека нейроны ГнРГ располагаются преимущественно в аркуатных ядрах медиобазального отдела гипоталамуса и преоптической области переднего отдела гипоталамуса [5]. Количество нейронов ГнРГ относительно лимитировано и находится в пределах 1000–2000. Нейроны, продуцирующие ГнРГ, происходят из обонятельной области во время эмбриогенеза [5]. Эти клетки мигрируют вдоль черепных нервов, соединяющих нос и передний мозг с гипоталамусом. Нарушение процесса образования ГнРГ вызывает идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) с отсутствием обоняния, или синдром Каллмана [5].

У пациентов с синдромом Каллмана, как правило, отсутствует пубертатное развитие вследствие недостаточности ГнРГ и гонадотропинов гипофиза. Нейрональные белки аносмин-1 (кодируется геном *KAL1*) и рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа (кодируется геном *FGFR1*) влияют на миграцию нейронов обонятельной луковицы и ГнРГ-нейронов. Мутации этих генов вызывают синдром Каллмана [5]. По данным литературы, при этом синдроме могут также выявляться мутации генов назального эмбрионального рилизинг-фактора ЛГ (*NELF*) и гена хеликазы ДНК-связывающего белка хромодомина-7 (*CHD7*), но эта корреляция не настолько убедительно доказана, как для *KAL1* и *FGFR1* [5]. Клинические проявления синдрома Каллмана у мужчин и женщин в значительной степени связаны с генетическими мутациями. Большое значение для генетического консультирования имеют синкинезия (*KAL1*), агенезия зубов (*FGF8/FGFR1*), патология костей пальцев (*FGF8/FGFR1*) и потеря слуха (*CHD7*) [6].

Медицинские книги
@medknigi

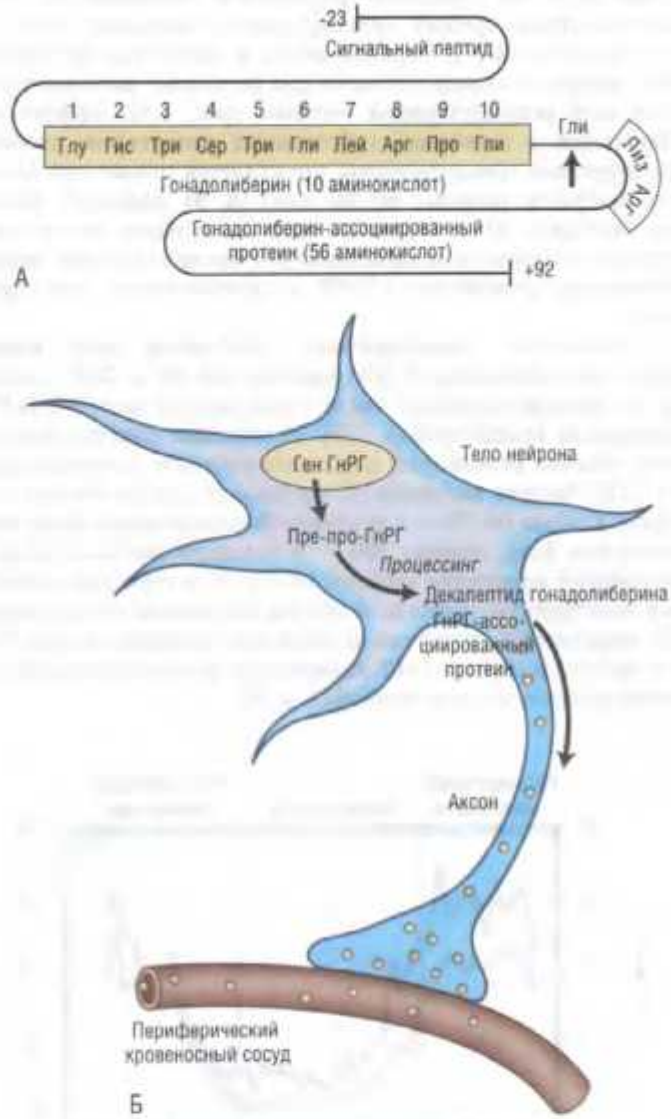


Рис. 1.2. Продукция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). А — ген ГнРГ кодирует предшественник белка (пре-про-ГнРГ) в нейрональных тельцах. Внутри нейронального тельца происходит синтез ГнРГ и ГнРГ-ассоциированного протеина путем протеолитического процессинга [2]. И ГнРГ, и ассоциированный протеин транспортируются по аксону в терминальное окончание, откуда происходит их секреция в портальный кровоток. Б — пре-про-ГнРГ — 92-компонентный аминопротеин. Биологически активный декапептид (аминокислоты 1–10 расположены между 23-аминокислотным сигнальным белком и последовательностью Гли-Арг-Лиз). Стрелкой указано место протеолитического процессинга. Для синтеза ГнРГ-ассоциированного протеина С-конец 56-аминокислотного белка расщепляется. [Yen S.S.C. Endocrine regulation of the reproductive system // Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. (eds). Reproductive Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999. P. 44]

Медицинские книги
@medknigi

Knobil и соавт. первыми продемонстрировали в эксперименте, что нормальная секреция гонадотропинов требует пульсирующего выделения ГнРГ с определенной частотой и амплитудой [7]. Периодичность и амплитуда пульсирующего ритма выделения ГнРГ являются определяющими для регуляции активности гонад и, соответственно, для всей репродуктивной системы (рис. 1.3). Эффект ауторегуляции ГнРГ, проявляющийся в активации собственных рецепторов, расположенных на клетках, продуцирующих гонадотропины, проявляется только при физиологической периодичности выбросов (каждые 60–90 мин) [8, 9]. Меньшая частота вызывает ановуляцию и аменорею из-за недостаточной стимуляции. Интересно, что повышенная частота или постоянное воздействие ГнРГ также вызывают ановуляцию через подавление экспрессии рецепторов к ГнРГ, а следовательно, отсутствие выделения гонадотропинов.

Активация экспрессии гонадотропных субъединиц гена, включая общую α-субъединицу и специфическую β-субъединицу для ЛГ и ФСГ, димеризация этих субъединиц и их гликозилирование также управляются частотой ГнРГ по отношению к гипофизарным гонадотрофам [10]. У человека определение концентрации ЛГ в сыворотке обычно используют для подтверждения пульсирующего характера секреции ГнРГ [11]. Частота выбросов ЛГ составляет каждые 90 мин в раннюю фолликулярную фазу, каждые 60–70 — в позднюю фолликулярную фазу, каждые 100 — в раннюю лютеиновую фазу, каждые 200 — в позднюю лютеиновую фазу [12]. Эти изменения регулируют изменения уровней ФСГ и ЛГ и гормонов яичника в соответствии с фазами менструального цикла. В общем увеличение частоты выбросов благоприятствовало секреции ЛГ, тогда как ее снижение вызывало выброс ФСГ. Похоже, что различия в частоте выбросов ГнРГ значительно влияют как на абсолютные уровни, так и на соотношение концентраций ФСГ и ЛГ.



Рис. 1.3. Эффект пульсирующего или постоянного назначения гонадотропин-рилизинг-гормона обезьянам с яичниками, нефункционирующими вследствие повреждения гипоталамуса. Выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) было восстановлено в результате 1-часовой инфузии, ингибировалось в результате продолжительной инфузии и вновь восстанавливалось после назначения пульсирующего введения гонадотропин-рилизинг-гормона. [С изменениями из Belchetz P.E. et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone // Science. 1978. Vol. 202. P. 631–633. Copyright © 1978 by American Association for the Advancement of Science]

Медицинские книги
@medknigi

Регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона

Для регулярных менструаций необходима пульсирующая секреция ГнРГ с характеристиками, описанными выше. Способность к пульсирующим ритмичным выбросам — специфическое свойство ГнРГ-нейронов, на которое влияют различные гормоны и нейротрансмиттеры (рис. 1.4).

Вариации частоты выброса ГнРГ отчасти обеспечены обратной связью, осуществляемой гонадными стероидами. Эстрадиол увеличивает частоту выбросов ГнРГ, тогда как увеличение концентрации прогестерона снижает частоту выбросов [10]. В связи с этим возможно, что повышенный уровень прогестерона способен вызывать уменьшение частоты выбросов ГнРГ и поэтому приводить к преимущественному синтезу и секреции ФСГ, которые наблюдаются в поздней лютеиновой фазе [10].

На выбросы ГнРГ также влияют местные нейротрансмиттеры. Норадреналин стимулирует выброс ГнРГ, тогда как допамин демонстрирует супрессирующий эффект (см. рис. 1.4) [13]. β-Эндорфины и другие опиоиды также могут подавлять выброс гипоталамусом ГнРГ [14, 15]. В связи с этим предполагают, что половые стероиды усиливают активность эндогенных опиоидов, что последовательно ведет к ингибирующему действию на секрецию ГнРГ [12]. Негативный эффект опиоидов на секрецию ГнРГ также можно объяснить клинически, так как сниженная секреция ГнРГ, связанная с гипоталамической аменореей, может быть медиирована повышением до ингибирующего уровня эндогенного опиоида [16].

Уровень эстрогенов, улавливаемый ГнРГ-нейронами, критичен для подавления как ФСГ, так и ЛГ, а также для координации преовуляторного выброса ЛГ. Точная роль рецепторов эстрогенов α и β (ERα и ERβ соответственно) в ГнРГ-нейронах или эстрадиолчувствительных афферентных нейронах в механизме отрицательной и положительной обратной связи плохо изучена [17]. Стимуляция секреции ФСГ после лечения женщин пременопаузального возраста ингибиторами ароматазы и результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что вырабатываемые под влиянием ароматазы в нейронах гипоталамуса эстрогены могут регулировать секрецию гонадотропинов [18, 19].

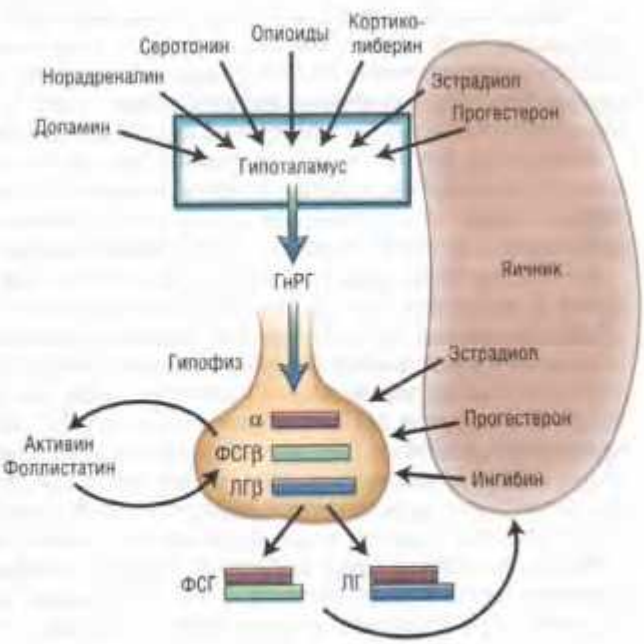


Рис. 1.4. Регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Ритмичную секрецию ГнРГ в портальный кровоток регулируют локальные и системные гормоны. В свою очередь ГнРГ вместе с некоторыми стероидными и пептидными гормонами регулирует синтез α- и β-субъединиц гонадотропина, а также формирование и секрецию ФСГ и ЛГ

Медицинские книги
@medknigi

Связывание пептида кисспептина с рецептором KISS1R, сцепленным с G-белком (предыдущее название GPR54), который экспрессируется на ГнРГ-нейронах, стимулирует выработку ГнРГ в гипоталамусе [20, 21]. Кисспептин-нейроны контактируют с ГнРГ-нейронами и действуют на тела клеток и нервные окончания. Кисспептин действует на ГнРГ-нейроны напрямую или опосредованно через синаптический вход от других нейронов с ингибированием калиевых каналов внутреннего выпрямления и активацией неспецифических катионных каналов, что приводит к устойчивой деполяризации и повышению частоты потенциала действия [22]. Мутации или целевое выключение GPR54 вызывают изолированный гипогонадотропный гипогонадизм у людей и мышей. Это подтверждает тот факт, что сигнал, передаваемый посредством данного рецептора, необходим для полового развития и функционирования [20, 21]. Более того, нейроны, экспрессирующие кисспептин и KISS1R, являются целями для негативной и позитивной обратной связи половых гормонов [23].

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Время полувыведения ГнРГ незначительное (2–4 мин), поскольку он быстро разрушается пептидазами в гипоталамусе и гипофизе [24]. Эти пептидазы расщепляют связи между следующими аминокислотами: 5 и 6, 6 и 7, 9 и 10. Аналоги ГнРГ были синтезированы путем изменения аминокислот в этих позициях. До сих пор производят множество агонистов и антагонистов аналогов ГнРГ с различными биологическими свойствами.

АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Несколько агонистов ГнРГ были созданы путем замещения аминокислот в 6-й и 10-й позициях (рис. 1.5). Высокая биологическая активность агонистов ГнРГ обусловлена сильным сродством к рецепторам ГнРГ и пониженной восприимчивостью к ферментативной деградации. Аминокислотное замещение в позиции 6 усиливает метаболическую стабильность, а замещение глицинамида в С-конце на этиламидную группу значительно усиливает сродство к рецепторам [24, 25]. Агонисты ГнРГ назначают подкожно, интраназально или внутримышечно. Первичный эффект агонистов (так называемый эффект вспышки) связан с увеличением концентрации ЛГ и ФСГ. Наиболее выраженный агонистический ответ наблюдают во время ранней фолликулярной фазы, когда сочетание эффекта агониста ГнРГ и повышенного уровня эстрадиола создает значительный резервный пул гонадотропинов [26].

Назначение длительно действующей формы депо-агониста ГнРГ приводит к подавлению гонадотропин-гонадной оси в течение 1–3 нед. Первичный подавляющий эффект связан с десенситизацией, тогда как продолжительный ответ связан с потерей рецепторов и их отщеплением от эффекторных систем.

До сих пор Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобряла использование агонистов ГнРГ для лечения зависимых от ГнРГ преждевременного полового созревания, эндометриоза, а также рака предстательной железы. Другим показанием была необходимость улучшения гематологических показателей у пациенток с анемией, развившейся в связи с миомой матки. Показаниями для назначения агонистов ГнРГ, отсутствующими в инструкции по применению (Off-label), считают подавление функции гипофиза во время индукции овуляции, атрофию эндометрия перед его хирургической абляцией, а также необходимость предотвращения кровотечения у пациенток с дефектами гемостаза. Кроме того, агонисты ГнРГ используют для подавления стероидогенеза в яичниках при гирсутизме [27].

Наиболее выраженный побочный эффект, который вызван длительным применением депо-формы агониста ГнРГ, обусловлен возникновением эстрогенного дефицита. Использование депо вызывает состояние, напоминающее перименопаузу:

Медицинские книги
@medknigi

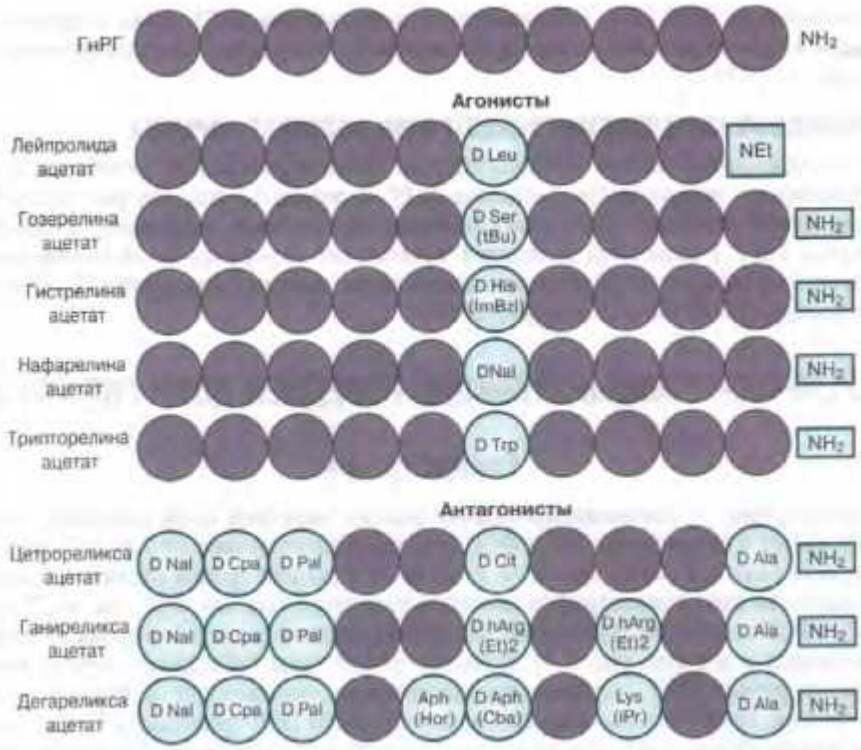


Рис. 1.5. Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в клинической практике. Пурпурными кругами показаны аминокислоты в естественном декапептиде ГнРГ, а белыми кругами — изменения, сделанные в аналогах. [Адаптировано из Millar R.P., Lu Z., Pawson A.J. et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. P. 235–275. Copyright © 2004 by the Endocrine Society]

приливы, сухость влагалища, резорбцию кости, остеопению. Остеопения обратима у молодых женщин, получающих лечение депо-формой не более 6 мес [28, 29], поэтому перед длительным назначением агонистов ГнРГ необходимо взвесить все за и против. Дополнительное назначение низких доз эстрогенов, гестагенов и тех, и других совместно с агонистами ГнРГ возможно для преодоления побочных эффектов [30].

АНТАГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Ингибирование преждевременного подъема уровня ЛГ агонистами ЛГ происходит не менее чем через 7 дней, поскольку оно сопровождается первичной стимуляцией рецепторов ГнРГ для достижения десенситизации гонадотропов. Напротив, антагонисты ГнРГ напрямую конкурируют с эндогенным ГнРГ за связывание с рецептором и поэтому быстро ингибируют секрецию гонадотропинов и стероидных гормонов (см. рис. 1.5) [31–34]. Это свойство предполагает их потенциальное преимущество перед агонистами в отношении стимуляции яичников. Однако поскольку необходимо постоянное подавление эндогенного ГнРГ, доза антагонистов должна быть намного выше. В этих препаратах замещены различные N-концевые аминокислоты (участвуют в активации рецептора) в сочетании с замещением D-аминокислоты на Gly6, что усиливает β-изгиб II типа, необходимый для связывания рецепторов [1]. Антагонисты ГнРГ позволяют быстрее снизить уровень гонадотропинов крови с возможностью его раннего восстановления [31–34]. Совсем недавно новые антагонисты потеснили агонисты в подавлении естественного выброса ЛГ при индукции овуляции

Медицинские книги
@medknigi

инъекционным ФСГ [35]. Использование антагонистов ГнРГ стало особенно популярным в протоколах индукции овуляции при искусственном оплодотворении (ЭКО) (см. рис. 1.5) [35].

НЕПЕПТИДНЫЕ АНТАГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

В исследованиях клеток млекопитающих изучали небольшие молекулы, которые экспрессируют эктопический рецептор ГнРГ человека I типа. По результатам этих исследований созданы синтетические вещества, которые связывают и блокируют рецептор ГнРГ I типа. Ряд компаний производят пероральные антагонисты ГнРГ, которые используют по различным показаниям, включая эндометриоз. Ни один из этих препаратов не появился на рынке [1].

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Гонадотрофы

Гонадотрофы — специализированные клетки передней доли гипофиза, которые синтезируют и секретируют ЛГ и ФСГ. Эти клетки составляют от 7 до 15% всех гипофизарных клеток и определяются в этом месте с ранних сроков развития плода [36]. Большинство этих гонадотрофов способно синтезировать как ФСГ, так и ЛГ [36, 37]. И ЛГ, и ФСГ состоят из двух связанных нековалентной связью белковых субъединиц, называемых α и β (см. рис. 1.4). В гонадотрофах гены субъединиц переписываются в транспортные РНК, которые последовательно переводятся в предшественники субъединиц. Гонадотрофы содержат на поверхности ГнРГ-рецепторы I типа, которые опосредуют эффект ГнРГ. Эти рецепторы относят к 7-му трансмембранному домену и семейству связанных с G-белком рецепторов.

Рецептор к гонадотропин-рилизинг-гормону

У людей ГнРГ гипоталамуса регулирует секрецию гонадотропинов через рецепторы I типа, активируя Gq/11 [38]. Несмотря на то обстоятельство, что преимущественное связывание рецепторов I типа происходит через стимуляцию Gq/11, передача сигнала возможна через другие G-белки и потенциально путем, независимым от G-белка [1, 38]. ГнРГ активирует несколько нисходящих каскадов. Они включают PKC-, Ca^{2+}- и тирозин-киназазависимые пути [1]. Рецепторы ГнРГ, расположенные в гонадотрофах гипофиза мыши, активируют несколько MAPK-каскадов, включая ERK1/2, c-Jun аминоконцевую киназу (JNK), p38 MAPK, а также большой MAPK (BMK1/ERK5) [1]. Возможность перекреста этих путей требует дальнейшего прояснения.

Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны

Как ЛГ, так и ФСГ содержат две пептидные субъединицы, называемые α и β. Эти субъединицы α и β связаны нековалентными связями. α-Субъединицы ЛГ, ФСГ, тиротропина и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) имеют идентичную полипептидную структуру. И наоборот, β-субъединица каждого гормона имеет уникальную последовательность аминокислот и определяет специфическую активность αβ-гетеродимера. Каждая субъединица богата цистеином и содержит множество дисульфидных связей и углеводных фрагментов, которые играют значительную роль в биологической активности и метаболизме этих гормонов.

Медицинские книги
@medknigi

Кодируемый предшественник-полипептид имеет 24-аминокислотную последовательность, которая расщепляется после трансляции для получения зрелой 92-аминокислотной субъединицы. β-Субъединицы человеческих ФСГ, ЛГ и ХГЧ содержат 117, 121 и 145 аминокислот соответственно [39–42]. После связывания ГнРГ с его рецептором происходит биосинтез гонадотропинов, включающий транскрипцию генов субъединиц, трансляцию мРНК субъединиц, посттрансляционные модификации предшественников субъединиц, сборку субъединиц, упаковку «зрелых» гормонов и секрецию гормонов (см. рис. 1.4).

Гены человеческого ЛГ и α-субъединицы ХГЧ локализуются на хромосоме 19q13.3, содержащей кластер из 7 подобных β-субъединице генов [40]. Пять из этих последовательностей являются некодируемыми псевдогенами, собранными в группы друг за другом и образующими инвертированные пары. Только ЛГ и β-субъединица ХГЧ дают начало двум различным и функциональным видам мРНК. мРНК β-субъединицы ХГЧ кодирует 145-аминокислотный протеин-предшественник, который позже расщепляется на 24-аминокислотный лидер-пептид и 121-аминокислотный биологически активный зрелый пептид. мРНК β-субъединицы ХГЧ также кодирует 145-аминокислотный протеин. Как правило, этот белок не обрабатывается посттрансляционно и функционирует как биологически активная β-субъединица ХГЧ. Последовательность аминокислот человеческого ЛГ и β-субъединица ХГЧ гомологичны на 82%. Эти две субъединицы обеспечивают схожую биологическую активность, когда связаны с α-субъединицей [40–42].

Субъединицу ФСГ кодирует единственный ген [43]. Дополнительная ДНК, кодирующая β-ФСГ, β-ЛГ или β-ХГЧ у человека в комбинации с дополнительной ДНК α-субъединиц, была воспроизведена в культуре клеток млекопитающих. Эти клетки могли синтезировать вышеуказанные протеины, модифицировать их после трансляции, гликозилировать и комбинировать их субъединицы, а затем секретировать их интактным как ФСГ, ЛГ, так и ХГЧ [44]. Эти рекомбинантные гонадотропины в настоящее время используют в клинике для стимуляции функции гонад [45].

Регуляция концентраций фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов

Молекулярный механизм, отвечающий за формирование и комбинацию α- и β-субъединиц ФСГ и ЛГ, до конца неизвестен. Уровень продукции обеих субъединиц α и β регулируется, как минимум, обратной отрицательной связью эстрогенами, которые контролируют пульсирующий выброс ГнРГ из гипоталамуса [44, 46]. Гипофиз всегда содержит больше мРНК α-субъединиц, чем β-субъединиц, а в сыворотке крови определяется уровень свободной α-субъединицы. С другой стороны, уровень свободной β-субъединицы определяется в сравнительно низкой концентрации в гипофизе и практически не определяется в сыворотке крови или моче. В связи с этим специфическая β-субъединица может быть фактором, определяющим скорость синтеза этих гормонов-гликопротеинов.

Ингибин, активин и фоллистатин были сначала идентифицированы как половые гормоны, которые могут оказывать влияние на секрецию ФСГ [47]. Несмотря на то обстоятельство, что первичный источник ингибина остается в яичнике, и активин, и фоллистатин синтезируются в экстрагонадных тканях и могут оказывать влияние на ФСГ через аутокринные-паракринные механизмы. Ингибин В секретируется гранулезными клетками во время фолликулярной фазы (под контролем ФСГ), а ингибин А — желтым телом в лютеиновую фазу цикла под контролем ЛГ. Ингибины действуют совместно с эстрадиолом для ингибирования секреции ФСГ. Активин может напрямую стимулировать синтез ФСГ и секрецию гормона гонадотрофами гипофиза [47].

Медицинские книги
@medknigi

Фоллистатин способен подавлять эти эффекты, связывая активин и предупреждая его взаимодействие с рецепторами на мембране клеток [48].

Уровни гонадотропинов в плазме крови пропорциональны уровню секреции и времени полувыведения, которые в свою очередь регулируются количеством углеводных остатков. Содержание сиаловых кислот в гонадотропных гормонах и других гликопротеинах оказывает выраженный эффект на степень клиренса и также влияет на размер молекул [49]. Чем выше содержание углеводных остатков, особенно остатков сиаловых кислот, тем ниже уровень метаболизма и больше время полувыведения. Более высокая концентрация сиаловой кислоты в ФСГ по сравнению с ЛГ определяет более медленное исчезновение ФСГ из кровотока, который имеет период полураспада 3–4 ч. ЛГ, период полураспада которого составляет 20 мин, обладает самой высокой скоростью экскреции. ХГЧ имеет самую высокую концентрацию сиаловых остатков и самое длительное время полувыведения (24 часа).

ЯИЧНИКИ

Яичник — основное место образования яйцеклеток и синтеза половых гормонов, эстрадиола и прогестерона. Эти события организованы в циклический процесс созревания фолликула, овуляции и формирования и регрессии желтого тела. Следовательно, яичник выполняет две основные функции: генерация яйцеклеток, способных к оплодотворению, и подготовка эндометрия к имплантации в процессе выработки эстрадиола и прогестерона [45]. Овариальный фолликул, содержащий

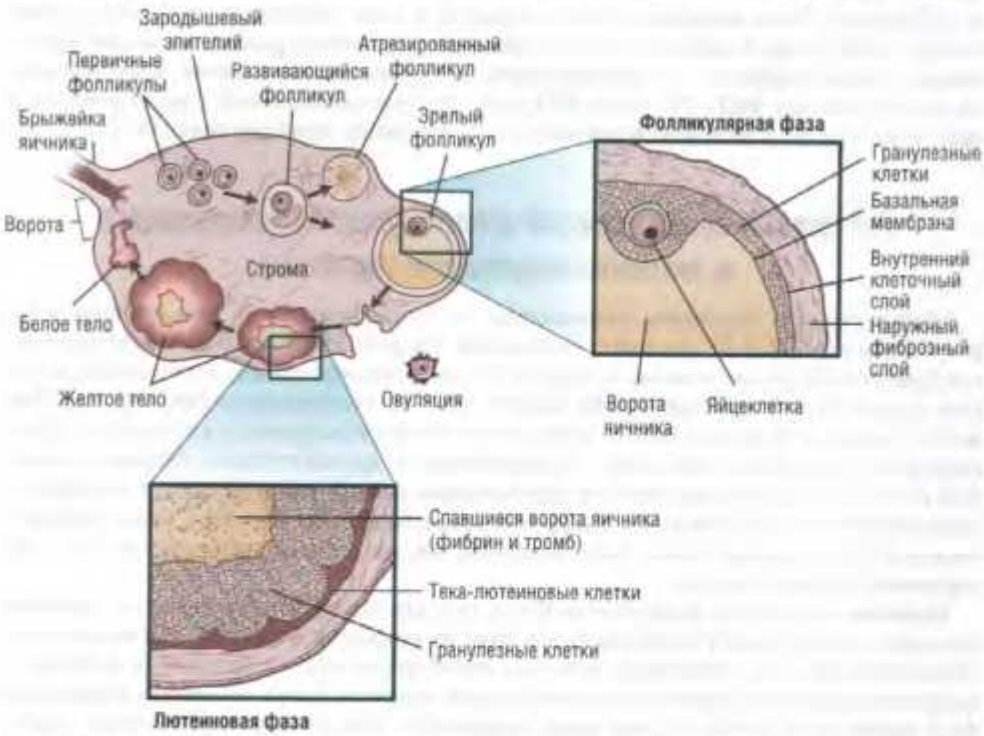


Рис. 1.6. Функциональная анатомия и эволюционные сдвиги в яичнике взрослой женщины во время овариального цикла. [Carr B.R., Wilson J.D. Disorders of the ovary and female reproductive tract // Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G. et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987. P. 1818–1837]

Медицинские книги
@medknigi

яйцеклетку, окруженную клетками гранулезы и тека-клетками, составляет фундаментальную функциональную единицу яичника.

Яичники человека представляют собой овальные тела длиной от 2 до 5 см, шириной от 1,5 до 3 см и толщиной от 0,5 до 1,5 см. Они находятся в пространстве между задней и боковой стенками таза и прикрепляются к задней поверхности широкой связкой складки брюшины, называемой брыжейкой яичника (мезовариум).

Яичник состоит из трех структурно различающихся областей:

1) наружный корковый слой, содержащий поверхностный зародышевый эпителий и фолликулы;

2) мозговое вещество, расположенное в центре и состоящее из стромы;

3) ворота вокруг места прикрепления яичника к его брыжейке (рис. 1.6).

Ворота яичника (*hilum ovarii*) — место прикрепления брыжейки к яичнику. Они содержат сосуды, нервы и хилусные клетки, которые имеют возможность активно участвовать в стероидогенезе или формировать андроген-секретирующие опухоли. Эти клетки схожи с тестостерон-продуцирующими клетками Лейдига яичка.

Наружная поверхность коркового вещества, называемая белочной оболочкой, покрыта одним слоем поверхностных клеток кубического эпителия (герминативный эпителий). Овоциты, собранные в комплексы, называемые фолликулами, располагаются во внутренней части коркового слоя и окружены стромой. Один доминантный фолликул овулирует в течение каждого цикла. Преовуляторный фолликул трансформируется в желтое тело после овуляции. При отсутствии беременности желтое тело регрессирует в белое тело (см. рис. 1.6). Стромальные ткани состоят из соединительной ткани и интерстициальных клеток, происходящих из мезенхимальных тканей и способных отвечать на стимуляцию ЛГ или ФСГ продукцией андростендиона. Центральная, мозговая часть яичника происходит в основном из мезонефрических клеток.

Генетические детерминанты дифференцировки яичника и фолликулогенеза

Формирующиеся компоненты яичников у людей развиваются задолго до окончательной дифференцировки. Зародышевые клетки образуются во время эмбриогенеза, когда предшественники примордиальных клеток дифференцируются из соматических линий плода и проходят уникальный маршрут от основания желточного мешка вдоль задней кишки к половому гребню. Это дает начало дифференцировке женских гонад (яичников) в половом гребне. Недифференцированные гонады развиваются по женскому пути, а вновь сформированные овоциты пролиферируют и в последующем подвергаются мейозу [45].

Дифференцировка яичников и фолликулогенез зависят от координированной экспрессии и взаимодействия множества генов [50]. Целенаправленное разрушение или внедрение генов у мышей позволило получить информацию о функционировании специфических генов дифференцировки яичников и фолликулогенеза. На рис. 1.7 суммированы биологические эффекты некоторых из этих генов [50]. Генетически измененные мыши представляют собой первый этап попыток понять *in vivo* взаимодействия различных генов, результатом которых становится функционирование яичника. Доступны многие опытные модели на мышах, демонстрирующие патологические состояния яичников. Вообще они могут быть разделены на мышей с пренатальным выключением функции яичников с нарушенным формированием гонад и уменьшенным количеством зародышевых клеток или отсутствием зародышевых клеток и мышей с постнатальным нарушением функции яичников как результатом дефектов на различных стадиях фолликулогенеза (см. рис. 1.7) [50]. Эти опытные модели должны способствовать идентификации генетических и молекулярных механизмов, ответственных за развитие и функционирование яичников человека.

Медицинские книги
@medknigi

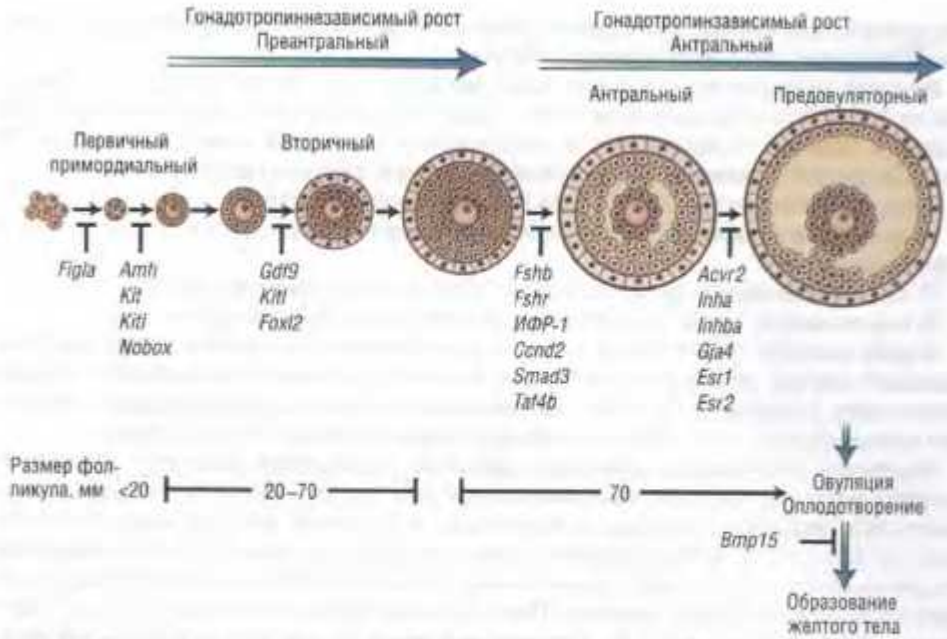


Рис. 1.7. Схема, иллюстрирующая стадии развития, на которых определенные гены мыши влияют на овогенез. Данные трансгенных мышей с различными разрушенными генами, показывающие критическую роль определенного количества генов, разные фазы развития фолликулов. Преантральный рост фолликулов гонадотропинзависим, тогда как формирование полости и созревание фолликулов требует стимуляции ФСГ. Acvr2 — активиновый рецептор II типа; Amh — антимюллеров гормон; Bmp15 — костный морфогенетический протеин-15; Ccnd2 — циклин d2; Esr1 — эстрогеновый рецептор α; Esr2 — эстрогеновый рецептор β; Figla — фактор в зародышевой линии α; Foxl2 — транскрипционный фактор «forkhead box L2»; Fshb — β-субъединица фолликулостимулирующего гормона; Fshr — рецептор ФСГ; Gdf9 — фактор-9 дифференциации роста; Gja4 — белок коннексин 37 щелевого контакта; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; *Inha* — α-субъединица ингибина; Inhba — субъединица βA активина; Kit — kit-рецептор, Kitl — kit-лиганд; Nobox — гомеобокс-ген яичника новорожденного; Smad3 — транскрипционный фактор «Sma mothers against decapentaplegic-3»; Taf4b — фактор-4b, ассоциированный с протеином, связывающим TATA-бокс. [С изменениями из Simpson J.L., Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure // Amer. J. Med. Genet. 1999. Vol. 89. P. 186–200; Choi Y., Rajkovic A. Genetics of mammalian folliculogenesis // Cell. Mol. Life. Sci. 2006. Vol. 63; N 5. P. 579–590]

У людей определенные дефекты в генах приводят к конкретным нарушениям в фолликулогенезе. Это было установлено в результате открытия гетерозиготных мутаций в гене морфогенетического протеина кости-15 (*BMP15*), которые вызывают дисгенезию яичников. *BMP15* — овоцит-специфический фактор роста/дифференцировки, стимулирующий фолликулогенез и рост гранулезных клеток. *In vitro* мутантный *BMP15* снижает рост клеток гранулезы и противодействует стимулирующей активности немутировавшего протеина, направленной на них. *In vivo* эта мутация ассоциирована с семейной формой дисгенезии яичников, что демонстрирует необходимость *BMP15* для развития фолликулогенеза у человека [51]. В прекрасной статье, подготовленной Edson и соавт., представлено подробное обсуждение генов, ответственных за развитие яичников, фолликулогенез и овуляцию [45].

Овоцит

Оплодотворение овоцита сперматозоидом приводит к появлению зиготы, которая начинает быстро делиться. Как правило, на 3-й день после оплодотворения форми-

Медицинские книги
@medknigi

руется 8-клеточный эмбрион. До этого времени все эмбриональные клетки морфологически идентичны, обладают истинной полипотентностью и способны к развитию любой клеточной линии. Формирование 16-клеточной морулы дает начало процессу дифференцировки, а клетки занимают положение внутри или снаружи эмбриона. На следующей стадии бластоцисты появляются три линии: трофэктодерма, которая является предшественником плаценты, эпибласта, дающая начало соматическим клеткам плаценты; примитивная эндодерма, которая формирует желточный мешок. После имплантации эмбриона группа клеток в эпибласте формирует предшественники примордиальных зародышевых клеток, первых клеток будущего яичника [45]. Экстраэмбриональная трофэктодерма и примитивная эндодерма, которые окружают эпибластные клетки после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, являются источниками сигналов, которые способствуют дифференциации небольшого числа эпибластных клеток в примордиальные зародышевые клетки; остальные клетки продолжают дифференцировку в соматические ткани. Первые предшественники примордиальных зародышевых клеток экспрессируют ключевой белок, называемый PRDM1 (PRDIBF1-RIZ domain containing 1, предыдущее название BLIMP1); эти клетки-предшественники представляют собой первые коммитированные клетки-предшественники эмбриона млекопитающих [45].

Примордиальные зародышевые клетки вначале выявляются как скопление клеток, которые активно окрашиваются на наличие щелочной фосфатазы; эти эпибластные клетки располагаются в основании желточного мешка перед формированием аллантоиса [45]. В исследованиях подтверждено, что эти клетки являются единственными примордиальными зародышевыми клетками, поскольку их разрушение становится причиной развития эмбриона без зародышевых клеток, а трансплантация этих клеток приводит к их пролиферации и миграции к половому гребню.

При использовании в качестве маркера щелочной фосфатазы можно увидеть миграцию примордиальных зародышевых клеток из зоны соединения желточного мешка и эпибласта к недифференцированным гонадам. В конечном итоге формируются яичники, которые обеспечивают дифференцировку примордиальных зародышевых клеток в овоциты. Последние подвергаются мейозу и в последующем прекращают дифференцировку. Вступление в мейоз отражает стадию развития, на которой исчезают любые клетки-предшественники, способные дифференцироваться в овоцит. Овоциты, остановившиеся на стадии мейоза, окружаются прегранулезными клетками и формируют отдельные примордиальные фолликулы, резервный пул овоцитов, которые могут перейти в пул растущих фолликулов в постпубертатном периоде с целью последующего оплодотворения и продолжения потомства. Эти феномены вначале изучали у мышей, и считается, что их можно экстраполировать на людей [45].

Зародышевые клетки мигрируют на достаточно большое расстояние от желточного мешка до полового бугорка благодаря амебообразным движениям с помощью псевдоподий [52]. Этот длинный путь миграции вдоль дорсального мезентерия задней кишки прерывается только необходимым пересечением целомического угла на уровне полового бугорка (рис. 1.8). Экспрессия ключевого рецептора на примордиальных зародышевых клетках и секретируемых в половом гребне хемоаттрактантов может быть важнейшим триггерным фактором. К примеру, подавление сигнального пути трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) приводит к усилению миграции из-за снижения уровня TGF-β-индуцированного коллагена 1-го типа во внеклеточном матриксе [53]. Градиент внеклеточного матрикса вдоль пути миграции имеет большое значение, и при формировании избыточного матрикса снижается миграция клеток. Лиганд KIT (KITLG) может функционировать в качестве эффективного хемоаттрактанта для примордиальных зародышевых клеток. Влияние KIT на примордиальные зародышевые клетки оказывается через сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/AKT и SRC-киназы [54].

Медицинские книги
@medknigi

Механизмы, заставляющие клетки перемещаться, остаются неразгаданными полностью до сих пор, хотя не исключена некоторая роль хемотаксиса. Зародышевые (половые) клетки не обладают способностью существовать вне полового бугорка, который служит единственным местом, поддерживающим развитие гонад. Это подтверждает, что зародышевые клетки играют ключевую роль в развитии гонад. В действительности в отсутствие зародышевых клеток не может происходить формирование функционирующих гонад.

К моменту завершения перемещения к половому бугорку к 5-й неделе беременности предмейотические половые клетки называют овогониями [55]. В течение последующих 2 нед внутриутробного развития (от 5 до 7 нед беременности, или на индифферентной стадии) примордиальные гонадные структуры представлены не более чем выпуклостью на медиальном выступе урогенитального бугорка (см. рис. 1.8). Это возвышение образовано вследствие пролиферации поверхностного герминативного эпителия за счет роста подлежащей мезенхимы и размножения овогониев. Количество овогониев достигает 10 000 от 6 до 7 нед внутриутробного существования [55]. Поскольку мейоза и атрезии овогониев не происходит, реальное количество зародышевых клеток определяется числом митозов [55].

Во время этой индифферентной фазы впервые определяются очертания будущих коркового и мозгового слоев. В то же время нет имеется четких доказательств половой принадлежности эмбриона. Тем не менее, отсутствие признаков развития яичек до 7-й недели беременности расценивают как предположительные признаки развития яичников. Дополнительными признаками половой принадлежности гонад можно считать мейоз овогониев приблизительно на 8-й неделе развития, поскольку подобные процессы не происходят в яичке до половой зрелости. Половая принадлежность гистологически ясна к 16-й неделе, когда можно визуализировать первые примордиальные фолликулы.

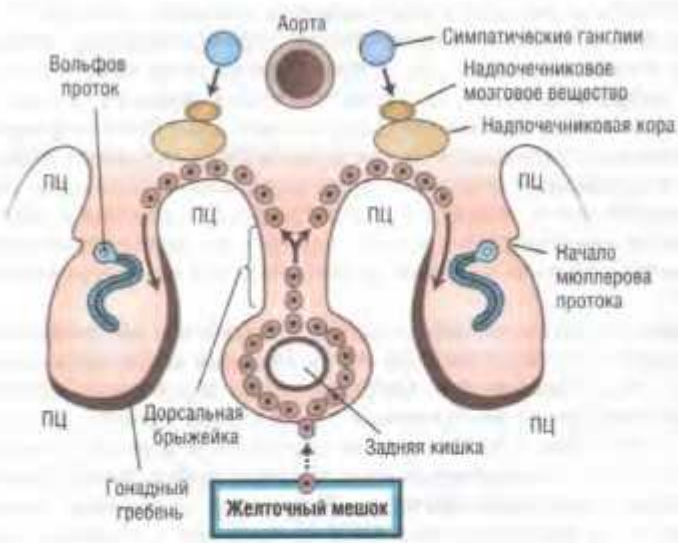


Рис. 1.8. Поперечный разрез каудальной области 5-недельного эмбриона, показывающий расположение половых бугорков, зачатка надпочечников и миграционные пути первичных половых клеток. С 3-й недели половые клетки, возникающие вокруг желточного мешка, пересекают дорсальную брыжейку задней кишки и мигрируют к половым гребешкам. Быстрое деление первичных половых клеток, эпителия гонад и мезенхимы, которое начинается к концу 5-й недели, последовательно приводит к развитию яичника у плода с генотипом 46,XX. ПЦ — полость целома. [С изменениями из Moore K. The Developing Human. Philadelphia: WB Saunders, 1983]

Медицинские книги
@medknigi

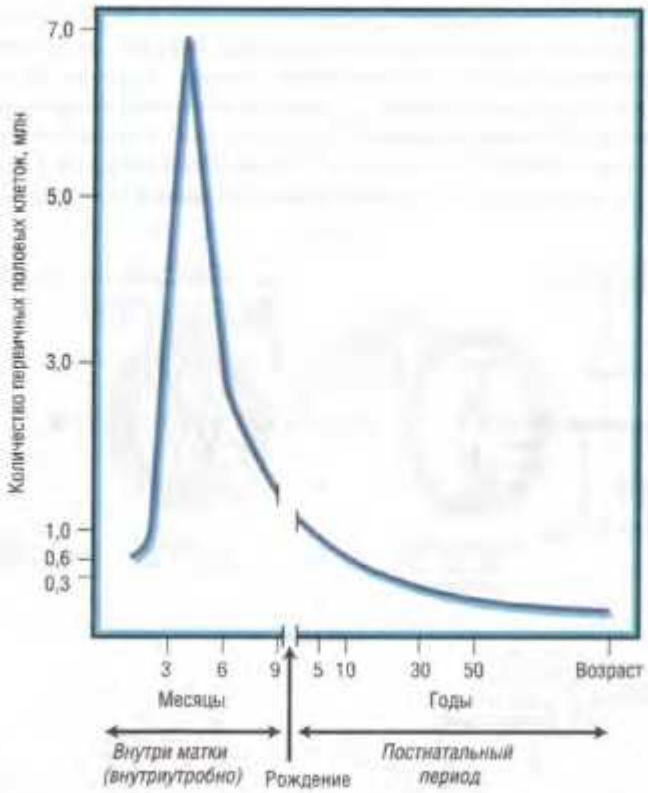


Рис. 1.9. Изменения количества половых клеток, зависящие от возраста яичника человека. Наибольшее количество овоцитов определяется у плода в середине беременности. Это количество резко снижается в III триместре. После рождения постоянное снижение количества овоцитов продолжается вплоть до наступления менопаузы. [Baker T.G. A quantitative and cytological study of germ cells in the human ovaries // Proc. R. Soc. Biol. Sci. 1963. Vol. 158. P. 417–433]

С 8-й нед внутриутробного развития постоянные митозы увеличивают количество овогониев до 600 000 (рис. 1.9). С этого момента овогонии участвуют в трех одновременно протекающих процессах: митозе, мейозе и атрезии. Начало мейоза и атрезии клеток совпадает с процессом митоза овогониев. В результате к 20-й нед количество зародышевых клеток достигает $6–7\times10^6$ (см. рис. 1.9). В это время две трети всех зародышевых клеток являются первичными овоцитами на стадии митоза, оставшаяся треть представляет собой овогонии. Пиковое увеличение числа и последующее снижение вычисляются по прогрессивному снижению числа митозов овогониев, продолжающемуся до 7-го месяца внутриутробного развития плода. В равной степени важен уровень атрезии овогониев, который достигает пика на 5-м месяце беременности. В этот период регуляция развития яичника комплексная и, вероятно, включает различные группы генов (см. рис. 1.7) [61, 62].

С середины беременности происходит постоянное уменьшение количества половых клеток в гонадах [56]. В конечном итоге 50 лет спустя яичники окончательно истощаются. Чаще всего этот процесс начинается с 6 мес беременности и продолжается в течение всей жизни, происходя более в форме фолликулярной атрезии, чем атрезии овогониев (см. рис. 1.9). И наоборот, атрезия овогониев является основным процессом до 7 мес внутриутробного развития, тогда как фолликулярная атрезия только начинается. Фолликулярная атрезия влияет на содержание половых клеток, уменьшая

Медицинские книги
@medknigi

их количество до 1–2×10⁶ к моменту рождения (см. рис. 1.9) [56]. Это драматическое снижение происходит в течение короткого периода, равного 20 нед внутриутробного развития. Ничего подобного не происходит ни раньше, ни позже. В результате новорожденные девочки вступают в жизнь, все еще не достигнув репродуктивного потенциала, теряя около 80% запасов своих половых клеток. К пубертатному возрасту это количество составит 300 000. И только от 300 до 400 фоликулов (менее 1% общего числа) овулирует в течение последующего репродуктивного периода жизни.

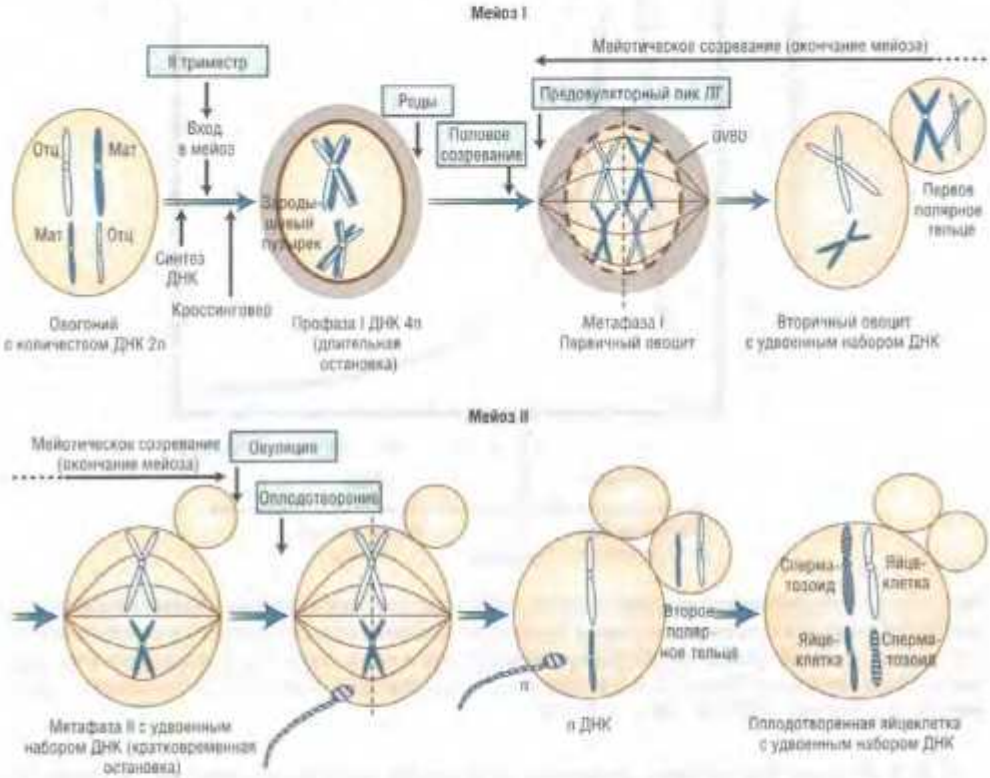


Рис. 1.10. Мейотическое деление клеток. Мейоз происходит исключительно в половых клетках и обеспечивает два важных процесса: (1) образование половых клеток, отличающихся от соматических; (2) образование молодой яйцеклетки с набором хромосом, редуцированным с 46 до 23. Генетическая рекомбинация путем скрещивания генов между гомологичными хромосомами и случайным набором материнских и отцовских хромосом в дочерних клетках во время первого мейотического деления обеспечивает первую функцию мейоза — поддержание генетического многообразия. Вторая функция обеспечивается через редуцирование числа хромосом так, что каждая дочерняя клетка, или яйцеклетка, получает случайным образом одну из каждой из 23 пар. Во время оплодотворения в результате соединения яйцеклетки и сперматозоида, содержащих по 23 хромосомы, получается генетически новый индивидуум с набором из 46 хромосом. Хромосомы, обозначенные белым в овогонии (верхний левый угол), происходят от отца плода, а голубые хромосомы предоставлены матерью плода. Случайный обмен генами (аллелями) между гомологичными хромосомами (кроссинговер) происходит прежде прекращения мейоза в профазе I. После родов эти овоциты находятся в таком состоянии до периода пубертата. В развивающемся овоците мейоз возобновляется сразу после преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) во время каждого овуляторного цикла. Мейотическое созревание определяется как период с момента разрушения ядра овоцита (зародышевого пузырька) до того момента, как овоцит достигнет метафазы II (то есть перехода из овоцита в зрелую яйцеклетку). Второе короткое прекращение мейоза происходит во II метафазе до того момента, как овоцит будет оплодотворен сперматозоидом. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; GVBD — прорыв зародышевого пузырька; мат — материнская хромосома; n — количество ДНК в гаплоидном наборе хромосом; отц — отцовская хромосома

Медицинские книги
@medknigi

На 8–13-й неделе беременности часть овогониев покидает митотический цикл, для того чтобы войти в профазу первого мейотического деления. Такое изменение определяет превращение этих клеток в первичные овоциты перед последующим образованием фолликулов. Мейоз (начинающийся с 8-й недели беременности) обеспечивает временную защиту овогониев от атрезии, позволяя им вместе с гранулезными клетками сформировать примордиальные фолликулы. Соответственно, овогонии, которые существуют более 7 нед, не входя в мейоз, подвергаются последующей атрезии. Именно поэтому к моменту рождения обычно не определяется ни одного овогония.

Однажды образованный первичный овоцит существует в профазе первого мейотического деления до овуляции, когда мейоз возобновляется и формируется первое полярное тельце (рис. 1.10). Несмотря на то обстоятельство, что клеточный механизм, ответственный за прекращение мейоза, неясен, в настоящий момент признана роль ингибитора мейоза, выделенного из гранулезных клеток. Эта гипотеза базируется на наблюдениях за овоцитами, лишенными гранулезных клеток, которые были способны спонтанно завершить мейотическое созревание *in vitro*.

Первичный овоцит преобразуется во вторичный после завершения метафазы первого мейоза и формирования первого полярного тельца, до момента овуляции, но после выброса ЛГ. Во время овуляции вторичный овоцит и окружающие гранулезные клетки (*cumulus oophorus*) изгоняются и входят в фаллопиеву трубу. Если происходит проникновение спермы, вторичный овоцит подвергается второму мейотическому делению, после чего выбрасывается второе полярное тельце (см. рис. 1.10).

Клетки гранулезы

В развивающихся яичниках у плода женского пола до формирования фолликула овоцит представлен кластером зародышевых клеток. Во второй половине внутриутробного развития этот кластер распадается, и выжившие овоциты окружаются прегранулезными клетками с образованием примордиальных фолликулов. Переход от примордиальных к первичным фолликулам гистологически проявляется морфологическими изменениями в гранулезных клетках, которые меняют плоскую форму на кубическую. Во второй стадии определяются не менее двух слоев кубических гранулезных клеток и дополнительный слой соматических клеток, тека-клеток, которые формируются снаружи от базальной мембраны фолликула (рис. 1.11) [45]. В пубертатном возрасте ФСГ, секретируемый гипофизом, способствует дальнейшей пролиферации и выживанию гранулезных клеток.

Базальная пластинка отделяет овоцит и гранулезные клетки от окружающих стромальных клеток [55]. Таким образом, гранулезные клетки не имеют прямого доступа к кровоснабжению (рис. 1.12).

Отсутствие сосудов требует от клеток гранулезы контактов с соседними клетками. Так, гранулезные клетки взаимосвязаны развитой системой межклеточных щелевых контактов, что в результате образует обильный, интегрированный и функциональный синцитий (рис. 1.13) [57]. Щелевые контакты образованы протеином, называемым коннексином. Коннексин-37 представлен в щелевых контактах в фолликулах, а недостаток этого протеина вызывает недостаток граафовых пузырьков, нарушение овуляции и развитие недостаточности желтого тела [57]. Эти специализированные межклеточные контакты могут быть важными при метаболическом обмене, а также при транспорте маленьких молекул между соседними гранулезными клетками. Более того, гранулезные клетки распространяют цитоплазматические отростки для пенетрации *zona pellucida*, чтобы сформировать контакты с мембраной овоцита (см. рис. 1.13). У мышей с отсутствием контактного белка коннексина-37 развитие овоцита прекращается до достижения мейотической компетентности [58]. Таким образом, межклеточные контакты представляют ключевую коммуникационную

Медицинские книги
@medknigi

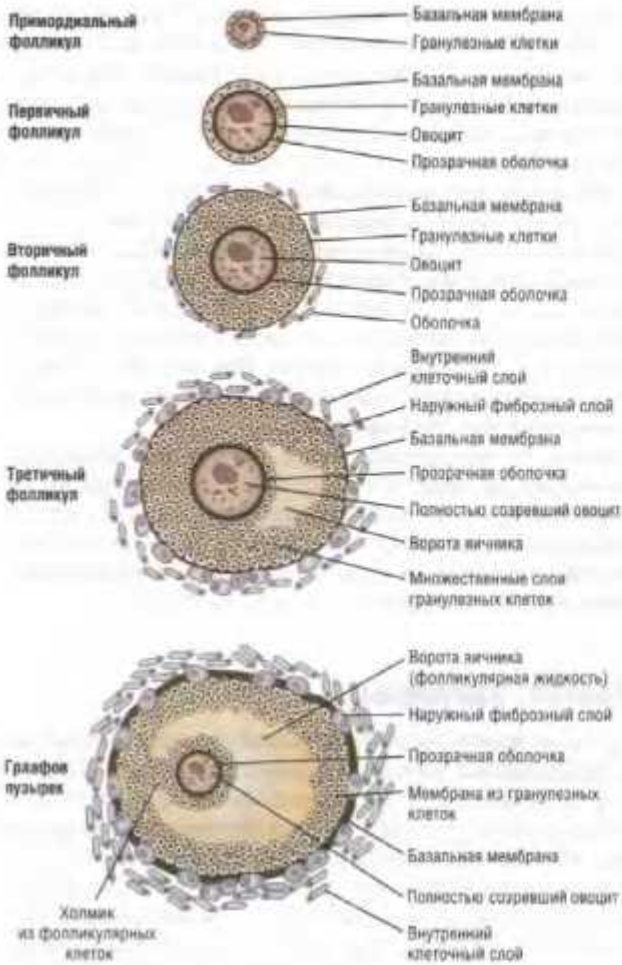


Рис. 1.11. Стадии развития фолликула в яичнике. Примордиальный фолликул состоит из одного слоя гранулезных клеток и одного незрелого овоцита в диплотеновой стадии первого мейотического деления. Примордиальный фолликул отделен от окружающей стромы тонким базальным листком (базальной мембраной). Овоцит и гранулезные клетки не имеют прямого контакта с кровоснабжением. Первым признаком вовлечения фолликула является кубоидальная дифференцировка веретенообразных клеток внутри базальной мембраны, которая далее подвергается последующим митотическим делениям для формирования многослойной гранулезоклеточной зоны. Овоцит увеличивается и секретирует слизеподобную субстанцию, содержащую гликопротеид и называемую *zona pellucida*, которая окружает овоцит и отделяет его от гранулезных клеток. Это структура первичного фолликула. Вторичный фолликул формируется путем дальнейшей пролиферации гранулезных клеток и во время финальной фазы роста овоцита, в которой он достигает диаметра 120 мкм, происходящего совместно с пролиферацией клеток, расположенных сразу же снаружи от базальной пластинки и формирующих теку. Тека, расположенная на базальной мембране, называется *theca interna*. Тека-клетки, соприкасающиеся со стромой, называются *theca externa*. Вторичный фолликул обзаводится независимым источником питания, состоящим из одной или нескольких артериол, которые заканчиваются в капиллярном русле у базальной пластинки. Капилляры не пенетрируют базальную мембрану, и гранулеза, и овоцит остаются бессосудистыми. Третичный фолликул характеризуется дальнейшей гипертрофией теки и возникновением заполненного жидкостью пространства внутри гранулезных клеток, называемого «ворота яичника» (*antrum*). Жидкость состоит из транссудата плазмы и секрета гранулезных клеток. В жидкости некоторые вещества (эстрогены) находятся в очень высокой концентрации в сравнении с периферической кровью. Фолликул быстро увеличивается в размерах под влиянием гонадотропинов и формирует зрелый фолликул, или граафов пузырек. В нем гранулезные клетки и овоцит окружены базальной мембраной и отделены от прямого кровоснабжения. Антральная жидкость увеличивается в объеме, и овоцит, окруженный скоплением гранулезных клеток (яйценосный бугорок), находится в полярной, эксцентричной позиции внутри фолликула. Зрелый граафов пузырек готов к высвобождению яйцеклетки во время овуляции. [Адаптировано из Erickson G.F., Magoffin D.A., Dyer C.A. The ovarian androgen producing cells: a review of structure-function relations // Endocr. Rev. 1985. Vol. 6. P. 371–379. Copyright © 1985 by The Endocrine Society]

Медицинские книги
@medknigi

систему, которая необходима для тщательного контроля, приводимого в действие множеством гранулезных клеток для возобновления мейоза первичным овоцитом.

Несколько продуктов генов регулируют переход от примордиальных к первичным фолликулам, который сопровождается изменением морфологической структуры гранулезных клеток от плоских к кубическим с последующим увеличением количества слоев гранулезных клеток во вторичном фолликуле [45]. Эти гены экспрессируются в овоцитах или гранулезных клетках, что подчеркивает активную роль овоцита в дифференцировке клеток гранулезы. Гомеобоксный ген сперматогенеза новорожденных (*NOBOX*), ген сперматогенеза и овогенеза «спираль–поворот–спираль» 1 (*SOHLH1*) и *SOHLH2* являются критическими факторами транскрипции во время перехода от примордиальных к первичным фолликулам [45]. Кроме того, огромное значение для раннего фолликулогенеза также имеет взаимодействие между KITLG, экспрессируемым в гранулезных клетках, и KIT-рецепторами тирозинкиназы в овоцитах. Сигнальный путь KITLG/KIT индуцирует путь PI3K/AKT, приводя к фосфорилированию и инактивации фактора транскрипции forkhead box O3 (FOXO3), ингибитора активации

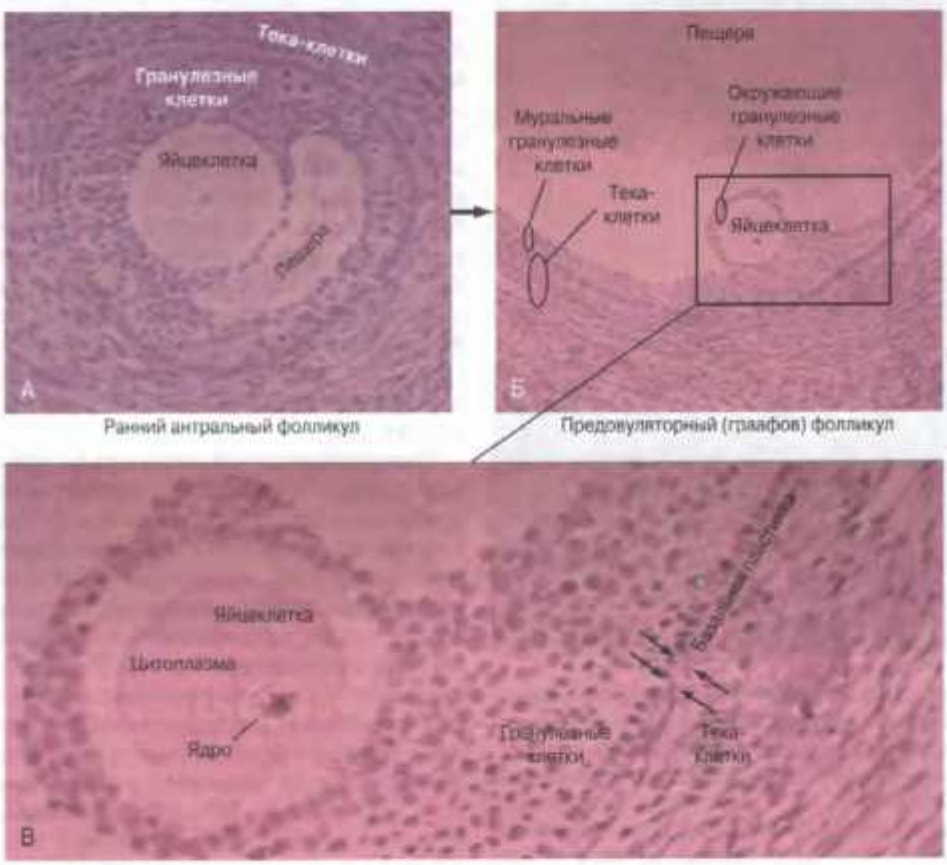


Рис. 1.12. Гистология развития фолликулов в яичнике под контролем гонадотропинов. А — определяется несколько слоев гранулезных клеток. Б — фолликул, который будет подвергнут овуляции, отличается от других фолликулов накоплением большого количества антральной жидкости. Гранулезные клетки, располагающиеся вокруг овоцита, называются окружающими, и их основной функцией является поддержание развития яйцеклетки. Муральные гранулезные клетки по периферии выполняют роль стероидогенных клеток. В — мембрана, называемая базальной пластинкой (стрелки), формируется в первичную стадию и отделяет гранулезные клетки от тека-клеток

Медицинские книги
@medknigi

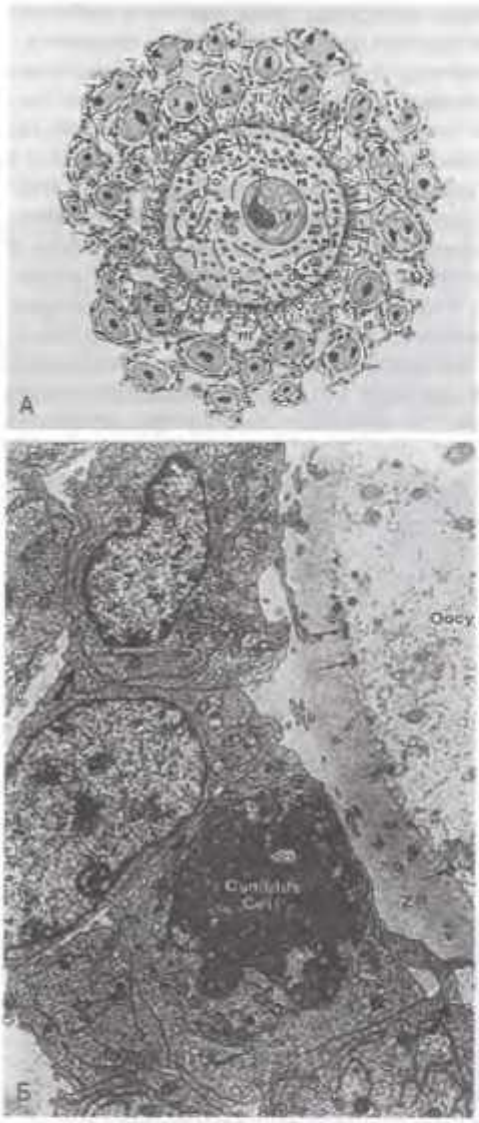


Рис. 1.13. Структурное взаимодействие между гранулезными клетками и овоцитом. А — микроворсины овоцита с цитоплазматическими отростками гранулезных клеток, пенетрирующих *zona pellucida* (ZP). Б — пенетрация *zona pellucida* цитоплазматическими отростками гранулезных клеток. Маленькие щелевые контакты (тонкие стрелки) расположены между гранулезными клетками и мембраной овоцитов. Толстые стрелки показывают щелевые контакты между гранулезными клетками. [С разрешения из Erickson G.F. An analysis of follicle development and ovum maturation // Semin. Reprod. Endocrinol. New York: Thieme Medical Publishers, 1986. Vol. 4. P. 233]

примордиальных фолликулов [45]. Эти генетические исследования поддерживают критическую роль сигнального пути PI3K/AKT/FOXO3 в раннем развитии фолликулов и дифференцировке гранулезных клеток. Хотя FOXO3 является ключевым фактором овоцитов, необходимым для супрессии активации примордиальных фолликулов, другой фактор транскрипции, forkhead box L2 (FOXL2), служит важнейшим фактором для перехода плоских гранулезных клеток в кубические [45].

Антимюллеровский гормон (АМГ), вырабатываемый гранулезными клетками растущего фолликула, ингибирует рост примордиальных фолликулов, и при его отсутствии ускоряется деплеция растущих фолликулов, хотя неизвестно, является это прямым или косвенным эффектом АМГ [45]. С клинической точки зрения уровень АМГ можно использовать в качестве биомаркера овариального резерва. У людей и мышей уровень АМГ снижается с возрастом. Хотя трудно установить прямую связь между уровнем АМГ и пулом примордиальных фолликулов у людей, количество антральных фолликулов положительно коррелирует с уровнем АМГ [45]. Более подробная информация представлена в обзоре Edson и соавт. [45].

Гранулезные клетки в полностью созревшем граафовом пузырьке непосредственно до овуляции структурированы таким образом, что можно различить разные популяции клеток [59]. Отдельные популяции гранулезных клеток проявляют специфические, специализированные функции [59, 60]. Гранулезные клетки в пределах наружного слоя содержат высокий уровень рецепторов к гонадотропным гормонам, а также стероидогенные ферменты, поэтому больше относятся к стероидогенезу в фолликуле [59, 60]. Яйценосный бугорок (*cumulus oophorus*) содержит яйцеклетку, а окружающие массы гранулезных клеток формируют множество межклеточных контактов с яйцеклеткой, в силу чего играют ключевую роль в развитии овоцита [59, 60] (см. рис. 1.12, 1.13).

Характер экспрессии генов в муральных гранулезных клетках и клетках яйце-

Медицинские книги
@medknigi

носного бугорка может варьировать. К примеру, в гранулезных клетках развивающихся фолликулов определяется высокая экспрессия гена-супрессора опухоли *BRCA1* [61]. При этом в крупных антральных или предовуляторных фолликулах экспрессия *BRCA1* значительно снижена в муральных клетках и определяется только в клетках яйценосного бугорка; они, в отличие от муральных, не содержат большого количества ароматазы, поэтому такое развитие обусловливает интересную обратную корреляцию *BRCA1* с уровнем мРНК-ароматазы и белка [61]. Стимуляция ФСГ-зависимого сигнального пути в основном индуцирует экспрессию ароматазы и подавляет экспрессию *BRCA1* в гранулезных клетках. Кроме того, *BRCA1* связывается с промотором ароматазы и ингибирует его активность [62]. По этой причине *BRCA1* может проявлять свою опухоль-супрессорную активность отчасти путем ограничения образования избыточного количества эстрогенов в яичнике. Развитие фолликулов яичника представлено на рис. 1.11.

Тека-интерстициальные клетки

После того как в фолликуле образуется два слоя гранулезных клеток, из стромы яичника формируется еще один слой тека-клеток, которые отличаются морфологически (см. рис. 1.11–1.13) [45]. Тека-интерстициальные клетки гетерогенны по своей природе [63]. Тека-клетки внутреннего слоя, которые формируются снаружи от базальной мембраны и окружают гранулезные клетки, имеют типичные характеристики стероидогенных клеток, включая митохондрии с тубулярными кристами, гладкую эндоплазматическую сеть и обилие пузырьков с жирами (см. рис. 1.11 и 1.12). Тека-клетки внутреннего слоя вырабатывают С19-стероиды, которые попадают в соседние гранулезные клетки путем диффузии и служат в качестве субстрата для синтеза эстрогенов. Тека-клетки наружного слоя являются самым поверхностным слоем фолликула и состоят из фибробластов, гладкомышечноподобных клеток и макрофагов (см. рис. 1.11 и 1.12). Считают, что этот слой играет важную роль во время овуляции. В строме яичников, рядом с развивающимися фолликулами расположены клетки, которые участвуют в дифференциации тека-клеток из мезенхимальных предшественников. Как и в случае преантральных фолликулов, развитие тека-клеток не зависит от влияния гонадотропинов. У их предшественников отсутствуют рецепторы к ЛГ, а у мышей с недостаточностью ФСГ формируется слой тека-клеток [45]. После полного развития внутреннего слоя тека-клеток продукция С19-стероидов находится под контролем преимущественно ЛГ.

Состояние дифференцировки внутреннего слоя тека-клеток у людей определяется по экспрессии различных стероидогенных генов, включая гены, кодирующие рецептор к ЛГ (*LHCGR*); стероидогенный острый регуляторный белок (*STAR*); фермент, расщепляющий боковые цепи (*CYP11A1*); 3β-гидроксистероиддегидрогеназу-$\Delta^{5,4}$изомеразу 2-го типа (*HSD3B2*) и 17-гидроксилазу/17,20-лиазу (*CYP17A1*). Гранулезные клетки развивающихся фолликулов секретируют факторы, которые регулируют дифференциацию тека-клеток. Кандидатные факторы включают инсулиноподобный фактор роста (ИФР), KITLG и фактор дифференциации-9 (GDF9). В тека-клетках у крыс ИФР-1 вызывает экспрессию Lhcgr, Cyp11a1 и Hsd3b1 (аналог HDS3B2 у людей), аKITLG стимулирует экспрессию StAR и Cyp17a1 [45]. У мышей, у которых отсутствует ген *Gdf9*, в яичниках не формируется слой тека-клеток. По-прежнему неизвестно, регулирует *GDF9* появление и дифференциацию тека-клеток напрямую или косвенно через регуляцию развития гранулезных клеток преантральных фолликулов [45].

Медицинские книги
@medknigi

Фолликулы

Фолликул — наиболее важная функциональная единица в яичнике с учетом развития половых клеток и продукции стероидов. Фолликулы расположены в свободной части соединительной ткани коркового вещества яичников и могут быть разделены на две условные группы: неразвитые (примордиальные) и развитые. Бóльшая часть фолликулов не развита (90–95%) на протяжении всей жизни. Вовлечение примордиального фолликула инициирует критические изменения в развитии, структуре и функции. Развивающиеся фолликулы представлены четырьмя стадиями: первичные, вторичные, третичные и граафовы (см. рис. 1.7 и 1.11). Первые три стадии роста могут происходить в отсутствие гипофизарной поддержки, поэтому регулируются интраовариальными механизмами (см. рис. 1.7 и 1.11). Фолликул, предполагаемый для овуляции, определяется в первые дни менструального цикла [64].

Ранний рост фолликулов происходит в течение нескольких менструальных циклов, но овуляторным фолликулом становится только один из группы во время перехода предшествующей лютеиновой фазы в настоящую фолликулярную [64]. Общее время достижения преовуляторного статуса составляет 85 дней [64]. Большая часть этого периода развития зависит от стимуляции ФСГ. В конечном счете эта группа фолликулов вступает в стадию атрезии, за исключением единственного, вовлеченного в дальнейшее развитие ФСГ. Таким образом, группа фолликулов, имеющих размеры от 2 до 5 мм, может отвечать на воздействие ФСГ. Возрастание уровня ФСГ в позднюю лютеиновую фазу является критическим в спасении этой группы фолликулов от атрезии; это обеспечивает развитие доминантного фолликула и вступление его в овуляцию. Кроме того, поддержка роста уровня ФСГ в течение определенного периода является обязательной (см. рис. 1.1) [65].

Выбранный примордиальный фолликул либо развивается в преовуляторный с последующей овуляцией, либо подвергается атрезии [66]. Среднее время развития выбранного фолликула до момента овуляции составляет от 10 до 14 дней. Если фолликул не рекрутируется, он подвергается процессу, называемому атрезией, во время которого овоцит и окружающие его в пределах базальной пластинки гранулезные клетки погибают и замещаются фиброзной тканью. Существует общее мнение, что атрезия фолликулов происходит через апоптоз [67].

Овуляция

В середине цикла происходит резкое повышение уровня циркулирующего эстрадиола (см. далее). Оно сменяется пиковым выбросом ЛГ и в меньшей степени ФСГ. Все это вызывает овуляцию в доминантном фолликуле. В каждом менструальном цикле овулирует один фолликул, из которого образуется одно желтое тело. У человека для стимуляции разрыва зрелого фолликула необходим или ЛГ, или ХГЧ. Считают, что локальное увеличение биосинтеза простагландинов медиирует овуляторный эффект ЛГ [68, 69].

Овуляция представляет собой быстрое увеличение размеров фолликула с последующим его выпячиванием над поверхностью яичника. В дальнейшем происходят разрыв фолликула и изгнание комплекса, содержащего яйцеклетку, в брюшную полость (рис. 1.14). Разрыв фолликула, или овуляция, происходит через 34–36 ч после начала выброса ЛГ. Появление конической *стигмы* на поверхности выпячивающегося фолликула предшествует разрыву (см. рис. 1.14). Разрыв этой стигмы сопровождается аккуратным высвобождением яйцеклетки и антральной жидкости. Для овуляции необходимо влияние нисходящих сигналов различных регуляторов транскрипции на рецептор ЛГ. После подъема уровня ЛГ в муральных гранулезных клетках преовуляторного фолликула быстро увеличивается уровень рецептора прогестерона [45].

Медицинские книги
@medknigi

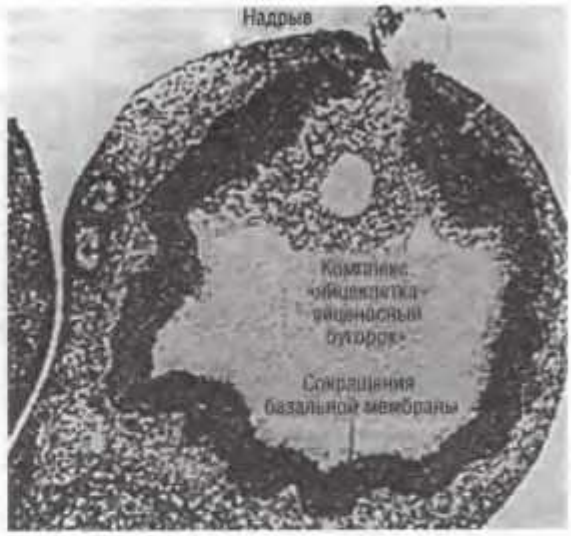


Рис. 1.14. Овуляция комплекса «яйцеклетка–яйценосный бугорок» через стигму. [С разрешения из Erickson G.F. An analysis of follicle development and ovum maturation // Semin. Reprod. Endocrinol. New York: Thieme Medical Publishers, 1986. Vol. 4. P. 233]

Продукция гонадотропинзависимых протеаз, действующих локально на протеиновые субстраты в базальной пластинке, может играть важную роль в формировании стигмы и разрыве фолликула [58, 70]. В частности, до овуляции в фолликуле возрастает уровень плазминогена [71]. Таким образом, превращение плазминогена в плазмин с помощью активатора плазминогена может относиться к протеолитическому разрушению фолликулярной стенки, предшествующему разрыву фолликула.

В исследованиях нокаутных мышей показана важная для овуляции или разрыва фолликула роль других факторов, включая эндотелин-2, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами-γ (PPARγ), CCAAT/ген-усилитель, связывающий гомологичный протеин-β, гомолог рецептора печени-1 (LRH-1), стероидогенный фактор-1 (SF-1) и белок, взаимодействующий с ядерным рецептором [1, 45].

ЖЕЛТОЕ ТЕЛО

После овуляции доминантный фолликул превращается в желтое тело (рис. 1.15). После разрыва фолликула капилляры и фибробласты окружающей стромы размножаются и проникают через базальную мембрану (см. рис. 1.11). Такая быстрая васкуляризация желтого тела может происходить с помощью ангиогенных факторов, некоторые из них обнаружены в фолликулярной жидкости [72]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста, выделенный из желтого тела, вместе с фактором роста фибробластов могут быть потенциальными ангиогенными агентами в желтом теле [73]. Гранулезные клетки и тека-клетки подвергаются одновременным изменениям, называемым лютеинизацией. Гранулезные клетки становятся большими гранулезолютеиновыми клетками, а тека-клетки трансформируются в тека-лютеиновые — малые — клетки (см. рис. 1.15, Б) [74]. Так называемые К-клетки, разбросанные по всему желтому телу, считаются макрофагами.

Желтое тело — эндокринная железа, которая служит основным источником гормонов, секретируемых яичником во время лютеиновой фазы цикла. Желтое тело человека секретирует около 40 мг прогестерона в день в середине лютеиновой фазы менструального цикла [75]. Несмотря на маленькие размеры желтого тела, это наиболее активная стероидогенная ткань у человека. Важный момент формирования желтого тела — пенетрация базальной мембраны кровеносными сосудами, снабжающими гранулезолютеиновые клетки липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) [72]. Холестерин ЛПНП служит в желтом теле субстратом для продукции прогестерона.

Медицинские книги
@medknigi

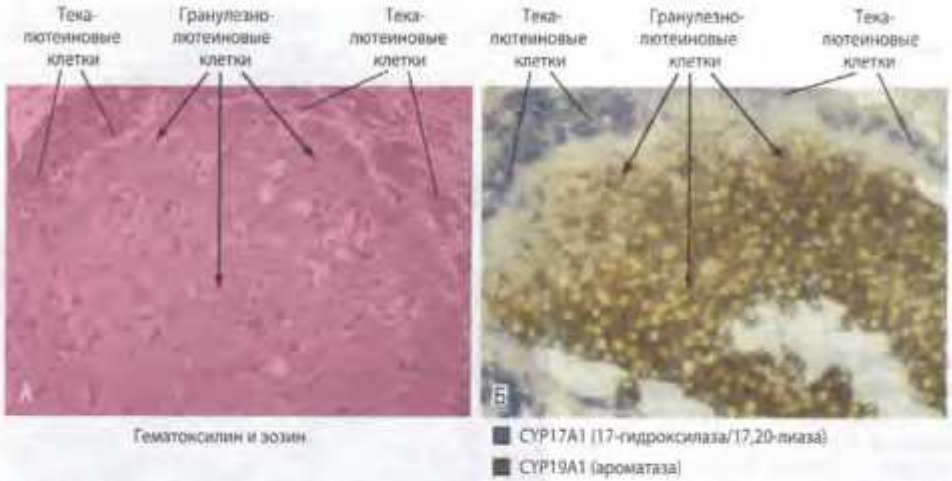


Рис. 1.15. Желтое тело. А — при окрашивании гематоксилином и эозином определяются крупные гранулезно-лютеиновые клетки, занимающие центр поля, и менее крупные тека-лютеиновые клетки по периферии. Б — окрашивание при иммуногистохимическом исследовании на ароматазу, продукт гена *CYP19A1* (коричневое окрашивание), является признаком гранулезно-лютеиновых клеток, а окрашивание на 17-гидроксилазу/17,20-лиазу, продукт гена *CYP17A1* (фиолетовое окрашивание), специфично для тека-лютеиновых клеток. [Courtesy of Dr. Hironobu Sasano, Tohoku University, Sendai, Japan]

Ключевой регулятор стероидогенеза в желтом теле — ЛГ. У людей рецепторы к ЛГ поддерживаются в течение времени существования желтого тела и не удаляются при возникновении беременности [76]. Скорость формирования прогестерона под влиянием ЛГ в лютеинизированных гранулезных клетках определяется поступлением холестерина в митохондрии, которые регулируются белком острой регуляции стероидогенеза StAR (см. ниже) [77]. Таким образом, доступность холестерина и проникновение его через стероидогенный регуляторный протеин в митохондрии — два критических фактора, определяющих производство большого количества прогестерона в желтом теле.

Период функциональной активности желтого тела составляет 14±2 сут. Впоследствии желтое тело спонтанно регрессирует. Если не возникает беременность, то желтое тело замещается бессосудистым рубцом, называемым белым телом. Существует некоторая неопределенность в мнениях о центральной роли ЛГ в поддержании функции желтого тела. Отключение стимуляции ЛГ во множестве экспериментов неизменно приводило к регрессии желтого тела [78]. Во время беременности ЛГ заменяет ХГЧ, который секретируется трофобластом, поддерживая способность желтого тела вырабатывать прогестерон. Эта стимуляция помогает поддерживать беременность вплоть до смены желтого тела плацентой [78]. Соответственно, желтое тело удваивается в размерах (по сравнению с размером до беременности) в течение первых 6 нед беременности. Это происходит благодаря пролиферации соединительной ткани и кровеносных сосудов вместе с гипертрофией лютеинизированной гранулезы и тека-клеток (см. рис. 1.15). Эта ранняя гипертрофия позже сменяется регрессией. К сроку доношенной беременности объем желтого тела составляет половину того, что развивается в течение менструального цикла.

Такие гормоны, как эстрогены и простагландины, играют важную роль в гибели желтого тела [79, 80]. Иммунные факторы также могут иметь значение, поскольку регрессия желтого тела сопровождается массивной инфильтрацией макрофагами и лимфоцитами. При отсутствии ЛГ или ХГЧ апоптоз служит критически важным конечным механизмом, по которому деградирует желтое тело [81].

Медицинские книги
@medknigi

РЕЦЕПТОРЫ К ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕМУ И ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕМУ ГОРМОНАМ В ЯИЧНИКЕ

Рецептор к ФСГ экспрессируется исключительно гранулезными клетками. Рецепторы к ЛГ/ХГЧ первично экспрессируются тека-интерстициальными клетками всех фолликулов и гранулезными клетками крупных преовуляторных фолликулов.

Гранулезные клетки первичных или вторичных фолликулов, находящихся на ранней стадии развития, до формирования полости (преантральные фолликулы) первично связываются с ФСГ, но не ЛГ. В этих преантральных фолликулах связывание с ЛГ и ХГЧ ограничено тека-интерстициальными клетками [82]. Гранулезные клетки у более зрелых третичных фолликулов со сформированной полостью способны связывать как ЛГ, так и ФСГ. Таким образом, рецепторы к ФСГ находятся в гранулезных клетках фолликулов всех размеров и стадий, а рецепторы к ЛГ находятся только в гранулезных клетках крупных преовуляторных фолликулов [83, 84]. Эти наблюдения согласуются с концепцией появления рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках под влиянием ФСГ [85].

Рецепторы к гормонам-гликопротеинам имеют схожую структуру (см. рис. 1.17 далее). Рецепторы относятся к большой семье рецепторов, связанных с G-белком, мембраны которых имеют трансмембранный домен, состоящий из семи пересекающих мембрану α-спиралей, связанных тремя внеклеточными и тремя интрацеллюлярными петлями. Гликопротеиновые рецепторы гормона формируют отдельную подгруппу внутри большой семьи посредством их большого внеклеточного гормонсвязывающего домена на уровне N-окончания. ФСГ связывается с рецептором к ФСГ, а ЛГ и ХГЧ — с одним и тем же рецептором к ЛГ. Гены рецепторов к ЛГ и ФСГ локализованы на хромосоме 2 в области p21 [43]. Отношение гликопротеиновых рецепторов гормона к другим рецепторам, связанным с G-белком, определяется гомологией их последовательность и в С-окончании половины всех рецепторов. Этот домен, кодируемый последним экзоном, содержит семь трансмембранных сегментов и домен, связанный с G-белком. Необычно большой внеклеточный домен гликопротеиновых рецепторов гормона кодируется первыми 9 из 10 экзонов.

Роль фолликулостимулирующего гормона в функции яичника

Как понятно из названия, ФСГ — основной стимулятор созревания фолликулов. С учетом того что рецепторы к ФСГ локализуются исключительно на гранулезных клетках, считают, что ФСГ влияет на функциональное состояние яичников через гранулезные клетки. Возможностью ФСГ управлять ростом и дифференцировкой фолликулов определяется его способность оказывать несколько воздействий одновременно.

Фенотипы женщин, имеющих мутации, которые нарушают функцию β-субъединицы ФСГ-гена, подтверждают, что ФСГ необходим для нормального развития фолликулов, овуляции и фертильности. Более того, пубертатное развитие затруднено при отсутствии достаточного количества фолликулов поздних стадий, имеющих гранулезные клетки, необходимые для адекватной продукции эстрогенов. Лечение таких пациенток экзогенным ФСГ приводит к созреванию фолликулов, овуляции и нормальной беременности [43]. Демонстрируемый фенотип дефицита β-субъединицы ФСГ практически идентичен фенотипу, причина которого — мутация, инактивирующая рецептор к ФСГ [43].

Женщины с мутациями рецепторов к ФСГ клинически подобны пациенткам с дисгенезией гонад, с отсутствием или плохо развитыми вторичными половыми признаками и высоким уровнем ФСГ и ЛГ в плазме крови. У них присутствуют фолликулы в яичнике, что указывает на независимое от ФСГ развитие примордиальных фолликулов, а также рост фолликулов на ранних стадиях. Напротив, в исследованиях, в ходе которых не были выявлены мутации рецептора к ФСГ, было определено полное

Медицинские книги
@medknigi

отсутствие всех фолликулов, включая примордиальные стадии [43]. Таким образом, фенотип яичников при дефиците рецепторов отличается от типичных форм дисгенезии гонад, характерных для синдрома Тернера с гонадами в виде полосок и отсутствием растущих фолликулов [43].

Исследования на грызунах *in vivo* свидетельствуют, что ФСГ способен увеличивать количество собственных рецепторов в гранулезных клетках. В то время как эстрадиол сам по себе не может влиять на распределение, количество или сродство рецепторов гранулезных клеток к ФСГ, эстрогены вместе с ФСГ увеличивают общее количество рецепторов к ФСГ в гранулезных клетках [86]. Следовательно, изменения в продукции эстрадиола преантральными фолликулами может усиливать их ответ на стимуляцию ФСГ через регуляцию рецепторов к ФСГ, расположенных на поверхности гранулезных клеток. Это взаимодействие ФСГ с эстрадиолом было продемонстрировано на грызунах. Похоже, что оба вида рецепторов к эстрогену α (ERα) и β (ERβ) могут медиировать эстрогенный эффект на развитие яичников и фолликулов у мышей [87]. С другой стороны, в настоящее время неизвестно, имеются ли подобные взаимоотношения у человека. ERα не определяется в яичнике человека в значительных количествах. Присутствие ERβ в яичниках человека, напротив, подтверждает взаимодействие ФСГ с эстрогенами при регуляции нормального развития фолликулов и овуляции у женщин [88].

Один из важных эффектов ФСГ — индукция ароматазной активности в гранулезных клетках [89]. Таким образом, небольшое количество или отсутствие эстрогенов может производиться не ФСГ-гранулезными клетками при условии, что они снабжаются ароматизируемыми андрогенными предшественниками. В то же время лечение ФСГ усиливает ароматизирующую способность гранулезных клеток — эффект, сопровождающийся увеличением содержания ароматаз в гранулезных клетках [89].

Один из эффектов лечения ФСГ — увеличение рецепторов к ЛГ в гранулезных клетках. Способность ФСГ индуцировать рецепторы к ЛГ усиливается сопутствующим присутствием эстрогенов [90]. Более того, гестагены, андрогены и ЛГ сами по себе могут индуцировать ЛГ-рецепторы. После того как произошла индукция, рецептор к ЛГ гранулезной клетки требует постоянного присутствия ФСГ для поддержки.

Результаты, которые были получены в ходе исследования женщин с мутациями генов, кодирующих ФСГ- и ЛГ-рецепторы, а также ароматазу CYP19A1, свидетельствуют о том, что действие ФСГ, а не эстрогенов или ЛГ, необходимо для роста фолликулов у человека [43, 90]. У женщин с недостаточной стимуляцией ЛГ или недостаточным биосинтезом эстрогенов были зафиксированы рост и развитие фолликулов до антральной стадии, но без последующей овуляции [43, 90]. С другой стороны, у женщин с мутациями β-субъединицы ФСГ или рецептора к ФСГ определяются только примордиальные фолликулы в яичниках [43]. Эти данные показывают, что эстрогены или ЛГ не являются критичными для развития фолликулов, по крайней мере до третичной стадии (см. рис. 1.11 и 1.12). Необходимо помнить, что, как правило, ФСГ сам по себе недостаточен для достижения нормального развития фолликулов и овуляции.

Роль лютеинизирующего гормона в функции яичника

ЛГ необходим для овуляции (разрыва фолликула) и поддержки функции желтого тела. К тому же ЛГ играет другие важные роли в функционировании фолликула [90]. Прежде всего, ЛГ стимулирует продукцию андрогенов тека-интерстициальными клетками. Более того, ЛГ может действовать совместно с ФСГ на более развитых стадиях фолликулогенеза. И последнее: небольшие и постоянные увеличения циркулирующего ЛГ необходимы для роста и развития фолликулов до преовуляторных стадий [90].

Предполагают, что ЛГ действует на тека-интерстициальные клетки маленьких фолликулов, которые поддерживают биосинтез C19-стероидов [90]. Последовательное увеличение продукции эстрогенов относится к росту и развитию фолликулов. Лечение малыми дозами ЛГ также предположительно приводит к увеличению содержания

Медицинские книги
@medknigi

рецепторов к ЛГ и к увеличению продукции стероидогенных протеинов, таких как StAR, CYP11A1, HSD3B2 и CYP17A1.

Роль ЛГ в физиологии яичников человека была показана на примере женщин с мутацией гена рецептора к ЛГ [43]. У пациенток клиническая аменорея, нормально развитые вторичные половые признаки, увеличены уровни ФСГ и ЛГ, низкий уровень эстрадиола и прогестерона, они были нечувствительны к лечению ХГЧ [43]. Яичник, содержащий фолликулы, развитые до антральной стадии с хорошо развитым слоем тека-клеток, не содержит ни преовуляторных фолликулов, ни желтого тела. Эти наблюдения подтверждают мнение, что ЛГ необходим для овуляции и достаточной продукции эстрогенов, тогда как развитие фолликулов первично автономно и на поздних стадиях зависит от ФСГ [43].

Стероидогенез в яичниках

Проводили сравнение содержания стероидных гормонов в крови, оттекающей по яичниковой вене, и в периферической венозной крови для определения уровня стероидов, секретируемых яичником, надпочечником и получаемых в результате периферической конверсии предшественников [91]. Эти исследования показали, что яичники секретируют прегненолон, прогестерон, 17α-гидроксипрогестерон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, тестостерон, эстрон и эстрадиол [92]. Несмотря на то что эти измерения облегчают понимание исследуемых стероидогенных путей, они не определили специфически вовлеченные клетки яичника. Исследования микропрепарированных яичников показали, что эстрон и эстрадиол — основные стероидные продукты (рис. 1.16). Прогестерон и, с другой стороны, 17α-гидроксипрогестерон — основные продукты желтого тела (см. рис. 1.16).

Общий путь стероидогенеза для производства эстрогенов и андрогенов показан на рис. 1.16. Биологически активные стероиды в яичнике — эстрадиол и прогестерон. Главный С19-стероидный продукт яичника, андростендион, не является биологически активным. Андростендион действует как двойной предшественник и способствует концентрации циркулирующих эстрона и тестостерона путем их конверсии в экстрагенитальных тканях (жировая ткань, кожа) [93]. Вероятно, слабый эстроген эстрон далее превращается в эстрадиол, а тестостерон превращается в более активный дигидротестостерон локально в органах-мишенях — мозге, молочных железах, простате и коже гениталий, где проявляет свое биологическое действие. Присутствие множества протеинов с ферментативной активностью [17β-гидроксистероиддегидрогеназа (17β-ГСД) и 5α-редуктаза], которые катализируют эти преобразования в большом количестве тканей человека, подтверждает этот факт [94].

Преовуляторный фолликул секретирует эстрадиол в первую половину менструального цикла, а желтое тело секретирует эстрадиол и прогестерон во вторую половину. Продукция этих двух биологически активных стероидов в фолликуле и желтом теле происходит под контролем ФСГ и ЛГ.

Стероиды, синтезированные в яичниках и других стероидпродуцирующих тканях, происходят из холестерина (см. рис. 1.16). Существует несколько источников холестерина, которые могут снабжать яичник субстратами для стероидогенеза. Они включают: холестериновый липопротеин плазмы, холестерин, синтезированный в яичнике, и холестерин из внутриклеточных запасов холестериновых эфиров внутри липидных капель. Холестериновый липид низкой плотности — важный источник холестерина, используемого в стероидогенезе яичника человека [75]. ЛГ стимулирует активность аденилатциклазы, увеличивая продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), которая служит вторым мессенджером, увеличивающим количество рецепторов мРНК, связывание холестериновых ЛПНП, а также формирование

Медицинские книги
@medknigi

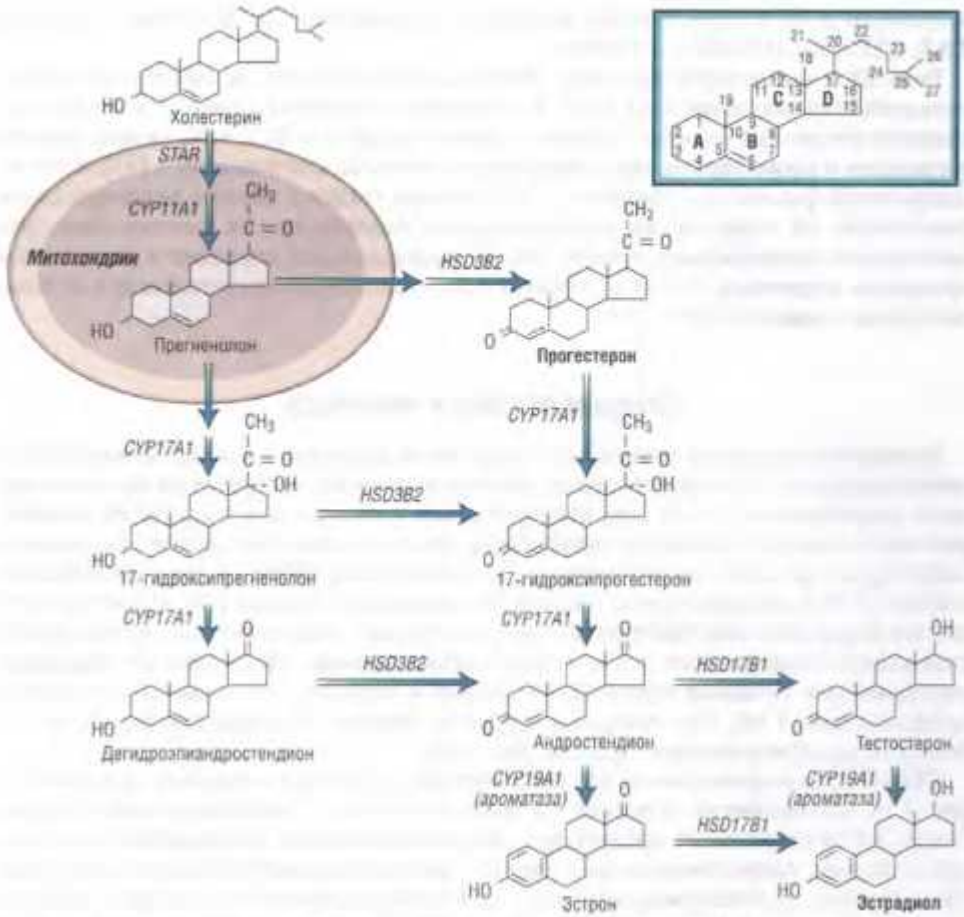


Рис. 1.16. Стероидогенез в яичнике. Биологически активные стероиды прогестерон и эстрадиол образуются первично в яичнике женщины репродуктивного возраста. Продукция эстрадиола требует активности шести стероидогенных протеинов, включая StAR, и происходит в шесть этапов. 17-гидроксилаза/17,20-лиаза, продукт гена *CYP17*, катализирует две ферментные реакции. Четыре молекулы холестериновых колец и их производные стероиды обозначаются первыми буквами алфавита, а углероды нумеруются в последовательности, показанной во вставке. HSD3B2 — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа-$\Delta^{5,4}$ изомераза 2-го типа; HSD17B1 — 17β-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа; P450arom — ароматаза; CYP17A1 — 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза; StAR — стероидогенный острый регуляторный белок

холестериновых эфиров [74, 75]. Производный ЛПНП-холестерин чрезвычайно важен для нормального уровня продукции прогестерона в лютеинизированных гранулезных клетках желтого тела [75].

ГЕНЫ-РЕГУЛЯТОРЫ СТЕРОИДОГЕНЕЗА И ИХ ФУНКЦИИ В ЯИЧНИКАХ

Яичниковые клетки гранулезы, теки и желтого тела обладают StAR плюс пятью различными протеинами со специфической ферментной активностью, необходимыми для образования стероидов. Это стероидогенные ферменты — CYP11A1 (фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина), HSD3B2 (3β-гидроксистероиддегидрогеназа-$\Delta^{5,4}$ изомераза 2-го типа), CYP17A1 (17-гидроксилаза/17,20-лиаза), CYP19A1 (ароматаза) и HSD17B1 (17β-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа) [89]. Данные

Медицинские книги
@medknigi

ферменты отвечают за превращение холестерина в два больших биологически активных продукта — эстрадиол и прогестерон [89, 93].

Первой и определяющей скорость стадией в синтезе всех яичниковых стероидных гормонов является процесс проникновения холестерина в митохондрии, регулируемый StAR (см. рис. 1.16) [95]. За этим проникновением следует превращение холестерина в прегненолон, катализируемым митохондриальным ферментным комплексом, состоящим из CYP11A1, адренодоксина и флавопротеина. ЛГ индуцирует стероидогенез через увеличение внутриклеточного цАМФ, который усиливает конверсию холестерина в прегненолон двумя путями:

1) быстрая регуляция (около 1 мин), происходящая через фосфорилирование существующего StAR и быстрого синтеза нового StAR-протеина;

2) хроническая стимуляция, требующая от часа до нескольких дней путем индукции экспрессии CYP11A1 и, как следствие, увеличения стероидогенеза (рис. 1.17). StAR увеличивает количество холестерина, поступающего в митохондрии, таким образом регулируя доступность субстрата независимо от количества имеющегося CYP11A1 на внутренней митохондриальной мембране [95]. В отсутствие StAR только 14% максимально индуцированного StAR уровня стероидогенеза существует независимо [95].

Эспрессия StAR в преовуляторном граафовом пузырьке первично ограничена тека-клетками (см. рис. 1.17) [96]. Наиболее важным продуктом тека-клеток во время фолликулярной фазы является андростендион — предшественник эстрогенов, продукция которого контролируется первично с помощью StAR. Биологически активный продукт яичника во время фолликулярной фазы представлен эстрадиолом, который синтезируется в гранулезных клетках, расположенных по соседству с тека-клетками. Этапом, лимитирующим скорость продукции эстрадиола гранулезными клетками, служит регуляция активности фермента ароматаза в циклической форме с помощью ФСГ [89]. Во время лютеиновой фазы клетки желтого тела, включая лютеинизированные гранулезные клетки, также показывают интенсивную иммунореактивность StAR с мозаичным распределением [77, 96]. Доставка холестерина в митохондриальную ферментную систему расщепления боковых цепей в желтом теле — реакция, определяющая скорость биосинтеза прогестерона и регулируемая StAR [77]. Таким образом, продукция эстрадиола регулируется первично с помощью StAR и P450arom, тогда как биосинтез прогестерона может быть первичен под контролем StAR.

Стероидогенез, зависимый от ЛГ и ФСГ, в тека- и гранулезных клетках медиируется общими сигнальными молекулами, включая цАМФ и специфические транскрипционные факторы: стероидогенный фактор 1 (SF-1), гомологичный рецептор печени 1 (LRH-1), кодируемый геном *NR5A2*, которые относятся к семейству ядерных рецепторов (см. рис. 1.17) [97, 98]. SF-1 и LRH-1 регулируют экспрессию генов, кодирующих StAR, CYP11A1, HSD3B2, CYP17A1 и CYP19A1 (см. рис. 1.17). Таким образом, SF-1 и, возможно, LRH-1 могут рассматриваться как основные регуляторы овариального стероидогенеза [98].

Все стероидные гормоны синтезируются из холестерина. С27-холестерин превращается в С18-, 19- и 21-стероидные гормоны, секретируемые яичниками (см. рис. 1.16).

С21-стероиды

Главные прогестагены — С21-стероиды, включая прегненолон, прогестерон и 17-гидроксипрогестерон (см. рис. 1.16). Прегненолон особенно важен для яичника, поскольку является предшественником всех стероидных гормонов. Прогестерон — главный продукт желтого тела, отвечающий за прогестагенный эффект (то есть дифференцировку клеток, индукцию секреторной активности эндометрия, ранее получившего воздействие эстрогенами) [99]. Прогестерон требуется для имплантации

Медицинские книги
@medknigi

оплодотворенного яйца и поддержки беременности. Он также индуцирует децидуализацию эндометрия, ингибирует сокращения матки, увеличивает вязкость цервикальной слизи, способствует развитию альвеол молочной железы и увеличивает базальную температуру [99].

C19-стероиды

Яичник — источник различных C19-стероидов, включая ДГЭА, андростендион и тестостерон, каждый из которых служит в качестве отдаленных или промежуточных предшественников сильного андрогена, ДГТ, или сильного эстрогена, эстрадиола (см. рис. 1.16, а также рис. 1.26) [93]. Они образуются тека-клетками и клетками овариальной стромы. Главный C19-стероид — андростендион, часть которого секретируется прямо в плазму, а меньшая часть превращается в эстроген гранулезными клетками [89]. Андростендион может конвертироваться в эстроген или тестостерон в яичнике или экстрагенитальных тканях [93]. Только тестостерон и ДГТ, а не андростендион и ДГЭА, являются настоящими андрогенами с возможностями связывания с андрогеновыми рецепторами (см. ниже). Тестостерон превращается в тканях-мишенях в ДГТ для полноценного андрогенного действия или эстрадиол для проявления эстрогенной активности.

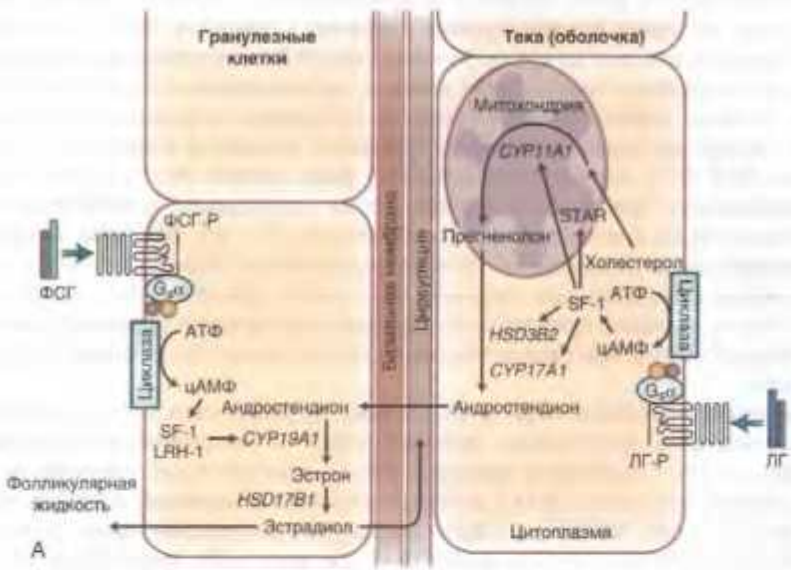


Рис. 1.17. Две клеточные гипотезы яичникового стероидогенеза. А — преовуляторный фолликул образует эстрадиол через паракринное взаимодействие тека- и гранулезных клеток. В ответ на стимуляцию гонадотропинами стероидогенный фактор-1 (SF-1, относится к семейству ядерных рецепторов) действует как мастер-включатель для инициации транскрипции серии стероидогенных генов в тека-клетках. В гранулезных клетках фолликула другой ядерный рецептор, гомологичный рецептор печени (LRH-1), первично медиирует снижение эффекта ФСГ на яичники грызунов. Роль SF-1 и LRH-1 в стероидогенезе у человека в преовуляторных гранулезных клетках до конца не определена. Поскольку гранулезные клетки не имеют прямого контакта с кровоснабжением, ароматаза (CYP19A1) в гранулезных клетках зависит от андростендиона, который необходим в качестве субстрата, диффундирующего из тека-клеток. Два важных этапа в формировании эстрадиола — внедрение холестерина в митохондрии, которому способствует стероидогенный острый регуляторный белок (STAR) в тека-клетках, и превращение андростендиона в эстрон, катализируемое CYP19A1 в гранулезных клетках

Медицинские книги
@medknigi

С18-стероиды

Эстрадиол регулирует секрецию гонадотропина и способствует развитию вторичных половых признаков, росту матки, увеличению толщины слизистой оболочки влагалища, истончению слизистой оболочки эндоцервикса и линейному росту протоковой системы груди, скачку роста, закрытию эпифизов костей и минерализации костей [100]. Возникшие естественным путем С18-стероиды характеризуются ароматическим А-кольцом, фенольной гидроксильной группой в положении С-3 и присутствием либо гидроксильной группы (эстрадиол), либо кетоновой группы (эстрон) в положении С-17. Ключевой фермент для продукции эстрогенов — ароматаза (см. рис. 1.16). Протеин ароматаза, кодируемая геном *CYP19A1*, определяет специфическую активность комплекса «фермент–ароматаза».

Продукция в яичниковых гранулезных клетках P450arom первично регулируется ФСГ [89, 93]. Основной и наиболее активный эстроген, секретируемый яичником, — эстрадиол. Эстрон синтезируется и секретируется как в яичниках, так и путем экстрагенитальной конверсии в периферических тканях [93]. Эстриол (16-гидроксиэстриол) определяется в моче в наибольшей концентрации и является продуктом метаболизма эстрадиола и эстрона в периферических тканях. Все С18-стероиды, включая эстра-

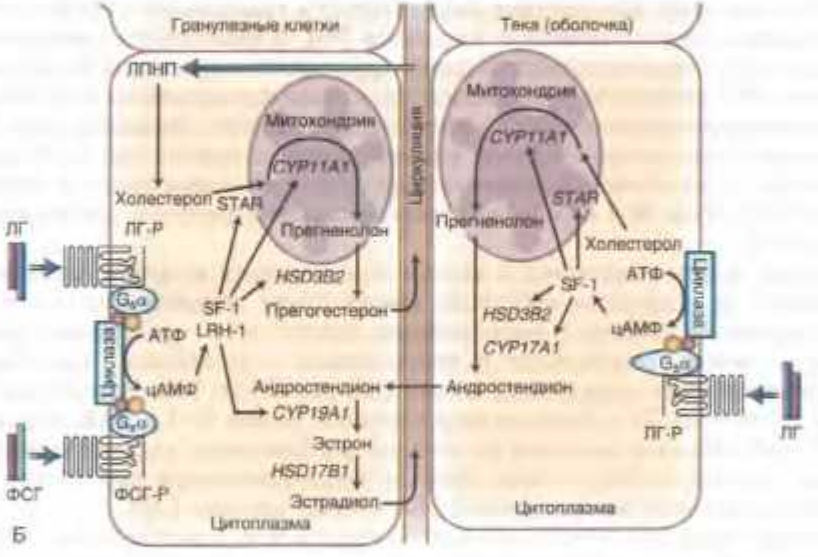


Рис. 1.17. *Окончание.* Б — в желтом теле гранулезные клетки хорошо васкуляризованы, что является критичным для проникновения холестерина в эти клетки через первичные рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и для секреции прогестерона в сосудистое русло. Вхождение холестерина в митохондрии (с помощью STAR) представляет наиболее важный этап для формирования прогестерона в лютеинизированных гранулезных клетках. Андростендион, вырабатываемый в текалютеиновых клетках, используется как субстрат для продукции эстрадиола в лютеинизированных гранулезных клетках. Предполагают, что у человека LRH-1 может регулировать часть гонадотропинзависимого стероидогенеза в желтом теле. Таким образом, гонадотропины SF-1 и, возможно, LRH-1 играют ключевые роли для важных стероидогенных шагов в яичнике. АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ФСГ-Р — рецептор ФСГ; ГСД — гидроксидегидрогеназа; ЛГ-Р — рецептор ЛГ

Медицинские книги
@medknigi

диол, эстрон и эстриол, относятся к эстрогенам. Необходимо отметить, что эстрон и эстриол — слабые эстрогены, которые могут превращаться в эстрадиол, обладающий полным эстрогенным эффектом. Имеется по крайней мере семь ферментов в семье 17β-ГСД, обладающих перекрывающейся активностью, которые конвертируют эстрон в эстрадиол в яичнике и экстрагенитальных тканях [101].

Катехиновые эстрогены формируются гидроксилированием эстрогенов в позициях С-2 или С-4. Физиологическая роль катехиновых эстрогенов неизвестна. Эстрона сульфат, получаемый периферическим превращением эстрадиола и эстрона, имеет наибольшую концентрацию в крови, но не является физиологически активным. Эстрона сульфат используется как источник для формирования эстрона в некоторых тканях, включая те, которые служат мишенями для эстрогенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ ДВУХКЛЕТОЧНОЙ ТЕОРИИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА

Классическая двухклеточная теория подтверждается нижеследующими молекулярными данными. Стероидогенез в яичнике в преовуляторном фолликуле регулируется через ЛГ-рецепторы на тека-клетках и ФСГ-рецепторы (плюс, возможно, ЛГ) — на гранулезных клетках (см. рис. 1.17). Продукция цАМФ и увеличенное связывание SF-1 с множеством стероидогенных промотеров опосредуют активность ЛГ в тека-клетках [102]. В частности, StAR является первичным регулятором продукции андростендиона, который впоследствии диффундирует в гранулезные клетки и служит, в свою очередь, предшественником эстрогенов [93]. В тека-клетках преовуляторного фолликула холестерин возникает из циркулирующих липопротеидов путем биосинтеза *de novo*. ФСГ отвечает за рост фолликулов, а также формирование эстрогенов. ФСГ индуцирует формирование цАМФ, увеличенную активность связывания LRH-1 и/или SF-1, а также экспрессию P450arom в преовуляторных гранулезных клетках, чтобы впоследствии способствовать первичной ароматизации андростендиона в эстрадиол (см. рис. 1.17). Роль SF-1 и LRH-1 в клетках яичниковой гранулезы до овуляции неизвестна [102].

Большие запасы холестерина в желтом теле создаются из циркулирующих липопротеинов для поддержки продукции сверхвысоких концентраций прогестерона. Другие ключевые события в формировании желтого тела — разрушение базальной мембраны между гранулезными и тека-клетками и интенсивная васкуляризация лютеинизированных гранулезных клеток (см. рис. 1.15). Тека-лютеиновые клетки имеют рецепторы к ЛГ и образуют андростендион. цАМФ, SF-1 и StAR, индуцированные ЛГ, требуются как ключевые регуляторы для биосинтеза андростендиона в тека-клетках, который, в свою очередь, является предшественником синтеза эстрогенов в соседних лютеинизированных гранулезных клетках (см. рис. 1.17).

Лютеинизированные гранулезные клетки желтого тела и анатомически, и функционально отличаются от эквивалента в преовуляторном фолликуле. Во-первых, эти клетки лютеинизированы, хорошо васкуляризованы и содержат большое количество холестерина. Во-вторых, лютеинизированные гранулезные клетки содержат большое количество рецепторов к ЛГ в добавление к ФСГ-рецепторам. В-третьих, они образуют большие количества прогестерона и первично регулируются ЛГ и StAR. Лютеинизированные гранулезные клетки также ароматизируют андростендион текального происхождения и в итоге способствуют продукции эстрадиола через стимуляцию ФСГ и P450arom. Хорошо известные медиаторы ЛГ и ФСГ в человеческих лютеинизированных гранулезных клетках — увеличенные уровни цАМФ и LRH-1 [102, 103]. Роли LRH-1 и SF-1 для продукции прогестерона и эстрадиола в лютеинизированных гранулезных клетках до конца не ясны. Специфические функции двух гонадотропинов (то есть дифференцировка, рост и формирование прогестерона в отличие от формирования эстрадиола), вероятно, определяются пока еще не изученными модифицирующими факторами (см. рис. 1.17).

Медицинские книги
@medknigi

ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ЯИЧНИКОМ

Яичник образует большое количество пептидов, которые могут действовать интракринно, паракринно и эндокринно [102, 104, 105]. Они включают несколько ростовых факторов (например, ИФР) и цитокины (в частности, интерлейкин-1b). ИФР вместе с ФСГ-зависимым каскадом усиливают эффект ФСГ на гранулезные клетки [104, 105].

Группа пептидов, включая ингибин, активин и фоллистатин, образуется под контролем ФСГ и ЛГ в гранулезных клетках яичника (рис. 1.18) [102]. Продукция ингибина и активина не ограничивается яичником. Определенное количество других тканей, включая надпочечник, гипофиз, а также плаценту, синтезирует эти паракринные/эндокринные факторы, члены более широкого семейства TGH-β. Были выделены две изоформы ингибина – ингибин А и ингибин В [102]. Оба содержат схожие субъединицы α, но отличающиеся субъединицы β (βА и βВ). Каждая субъединица кодируется определенным геном. Соответственно, гетеродимеры ингибина αβА и αβВ определены как ингибин-А и ингибин-В (см. рис. 1.18). Несмотря на то что ингибин образуется определенными тканями, наибольшее количество синтезируется в гонадах. В яичнике источник ингибина – гранулезные клетки. Главная роль ингибина заключается, как следует из названия, в подавлении синтеза продукции ФСГ в гипофизе [102].

Хотя обе изоформы ингибина, похоже, имеют схожие биологические свойства, их синтез регулируется по-разному во время фолликулярной и лютеиновой фаз (см. рис. 1.1, А). Под влиянием ФСГ ингибин В секретируется в основном в раннюю фолликулярную фазу, далее концентрация снижается в середине фолликулярной фазы и исчезает после пика ЛГ [102]. Индуцированный ЛГ уровень ингибина А, как правило, низкий в первую половину фолликулярной фазы, но градиентно возрастает во время середины фолликулярной фазы с пиком во время лютеиновой фазы. Все три субъедини-

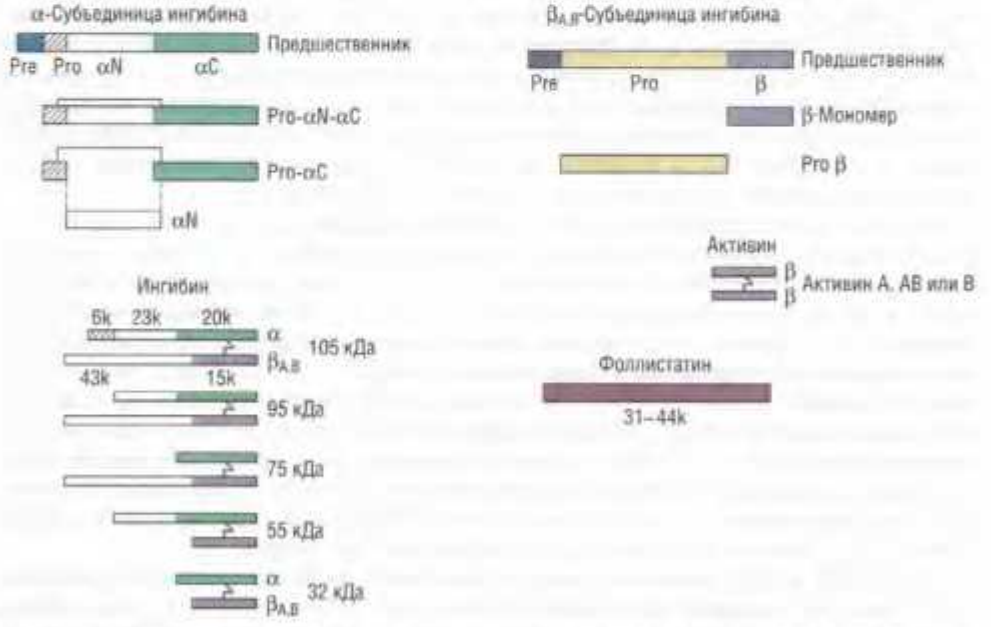


Рис. 1.18. Схематическое представление предшественников субъединиц ингибина и обработанных форм в плазме, активины и фоллистатины. Точный вклад каждого ингибина определенной молекулярной массы в биологическую активность до конца не ясен, однако показано, что 55-кДа- и 32-кДа-формы биологически активны. [Из Burger H. Inhibin, activin and neoplasia // Yen S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. (eds). Reproductive Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. P. 669–675]

Медицинские книги
@medknigi

цы определяются в молодых антральных фолликулах иммуногистохимически и методом гибридизации *in situ* [102]. α- и βA-Субъединицы обнаруживают в доминантных фолликулах и в желтом теле. Все три единицы экспрессируются в ответ на воздействие гонадотропинов или факторов, которые увеличивают внутриклеточную цАМФ [102].

Активин структурно относится к ингибинам, но может проявлять противоположное действие [102]. Активины содержат две субъединицы, которые идентичны β-субъединицам ингибинов А и В. Таким образом, активин представлен тремя изоформами: активин А (βAβA), активин В (βBβB) и активин АВ (βAβB). В гипофизе активин стимулирует освобождение ФСГ. В фолликуле яичника активин усиливает действие ФСГ (см. рис. 1.18). Как в случае ингибина, активины также производятся в гранулезных клетках яичника и в гонадотрофах гипофиза. В противоположность ингибину локально синтезируемый в гипофизе активин в большей степени регулирует ФСГ, чем яичниковый активин (см. рис. 1.4).

Фоллистатин – пептид, состоящий из одной единицы, который продуцируется в некоторых тканях человека, включая гипофиз и яичник (см. рис. 1.18) [102]. Он связывается и нейтрализует биологические функции активина. Предполагают, что локальные уровни фоллистатина в тканях модулируют эффект активина. Этим объясняется ингибирующий эффект фоллистатина на секрецию ФСГ гипофизом (см. рис. 1.4) [102].

Гормональные изменения во время овариального цикла

Секреция ФСГ подавляется по механизму отрицательной обратной связи продукцией овариальных гормонов эстрогена, ингибина, а также прогестерона во время ранней и середины лютеиновой фазы. Во время регрессии желтого тела в позднюю лютеиновую фазу обычно резкое падение уровней эстрогенов, ингибина и прогестерона аннулирует эту обратную связь (см. рис. 1.1, А). Это, в свою очередь, увеличивает секрецию ФСГ незадолго до и сразу после менструации. Такое начальное увеличение ФСГ необходимо для выбора фолликула, его роста и стероидогенеза. С последующим ростом фолликула аутокринные и паракринные факторы, производимые внутри фолликула, поддерживают чувствительность фолликула к ФСГ. Продолжительное и сочетанное воздействие ФСГ и активина приводит к возникновению рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках, предпосылке для овуляции и лютеинизации.

Овуляция инициируется за счет быстрого подъема содержания эстрадиола. Положительная обратная связь на уровне переднего гипофиза и, возможно, гипоталамуса приводит к выбросу ЛГ, который необходим для выхода яйцеклетки в середине цикла и формирования желтого тела (см. рис. 1.1, А). После овуляции происходит подъем уровня прогестерона в течение 14 дней лютеиновой фазы, сопровождающийся вторым подъемом эстрадиола, а также низким уровнем ФСГ и ЛГ. Гибель желтого тела вместе с падением уровня гормонов (прогестерона, эстрадиола и ингибина А) позволяет ФСГ вновь увеличить концентрацию до конца лютеиновой фазы, таким образом инициируя последующий цикл. Если возникает беременность и происходит имплантация бластоцисты, как правило, структурная целостность и функция (продукция прогестерона и эстрадиола) желтого тела поддерживается ХГЧ, который секретируется из трофобласта. ХГЧ действует по отношению к желтому телу как суррогат ЛГ.

Кроме ФСГ и ЛГ, локальные факторы (активин и ингибин) регулируют развитие фолликулов и стероидогенез. В ранней фолликулярной фазе активин, продуцируемый гранулезными клетками в незрелых фолликулах, усиливает эффект ФСГ на ароматазную активность и формирование рецепторов к ФСГ и ЛГ, одновременно подавляя образование С19-стероидов в тека-клетках. В поздней фолликулярной фазе увеличенная продукция ингибина гранулезными клетками и сниженный уровень активина способствуют синтезу С19-стероидов в слое тека-клеток в ответ на ЛГ и локальные

Медицинские книги
@medknigi

ростовые факторы, а также цитокины, что приводит к увеличению содержания андростендиона – предшественника, необходимого для синтеза эстрона и эстрадиола в гранулезных клетках [106].

Оба процесса – опосредованный ЛГ-синтез андростендиона в тека-клетках и опосредованный ФСГ-синтез эстрадиола – потенцируются ИФР [104]. Основной эндогенный ИФР, продуцируемый в гранулезных и тека-клетках, – ИФР-2 (в сравнении с ИФР-1). Эффекты ИФР-1 и ИФР-2 опосредуются рецепторами к ИФР-1 типа в обоих типах клеток. Рецептор к ИФР-1 структурно похож на рецептор к инсулину. Получается, что зависящее от гонадотропина действие ИФР в яичнике первично регулируется рецепторами ИФР-2 и ИФР-1 [104, 105].

Таким образом, овуляция находится под контролем субстанций, функционирующих как классические гормоны (ФСГ, ЛГ, эстрадиол и ингибин), осуществляющих связь между яичником и гипоталамо-гипофизарной осью, и паракринными и аутокринными факторами, такими как ИФР-2, ингибин и активин, которые координируют свои действия для того, чтобы фолликул овулировал. Обратная отрицательная связь между продуктами желтого тела (эстрадиол, прогестерон и ингибин) и ФСГ приводит к критически важному подъему уровня ФСГ непосредственно до и во время менструации, а обратная положительная связь между эстрадиолом и ЛГ обеспечивает овуляцию (см. рис. 1.1). В яичнике ИФР-2, ингибин и активин модифицируют фолликулярные ответы, необходимые для роста и развития. Эти эндокринные, паракринные и аутокринные факторы, несомненно, представляют только часть общей картины. Причины ановуляции разнообразны и могут быть обусловлены дефектами рецепторов на поверхности клеток, внутриклеточных элементов сигнальной трансдукции или межклеточными взаимодействиями [107, 108].

Экстраовариальный стероидогенез

У женщин репродуктивного возраста образование эстрадиола происходит в определенных тканях трех категорий: яичник, периферические ткани, такие как подкожный жир и кожа, а также физиологические и патологические органы-мишени – гипоталамус, клетки опухоли груди, эндометриоидные клетки (рис. 1.19) [93]. Последние два источника эстрогенов особенно важны при ановуляции в пре- и постменопаузе. Поскольку небольшое количество эстрогенов также производится в фибробластах жировой ткани или кожи, эти клетки вследствие своей распространенности влияют на концентрацию циркулирующего эстрадиола [93]. Этот эффект более выражен у тучных женщин из-за увеличенного количества жировой ткани и площади кожного покрова [93].

Ароматаза (CYP19A1) в жировой ткани и в фибробластах кожи ответственна за периферическую ароматизацию андростендиона, который в пременопаузе вырабатывается в надпочечниках и яичнике и первоначально в надпочечнике в постменопаузе (см. рис. 1.19). Продукт этой реакции – эстрон – является слабым эстрогеном. Далее эстрон превращается в сульфат эстрона, который служит резервуаром для эстрона в крови и других тканях. Эстрон, образующийся из андростендиона и эстрона сульфата, затем становится биологически активным эстрадиолом в органах-мишенях, таких как эндометрий или грудь, с помощью ряда ферментов с перекрывающейся восстановительной активностью 17β-ГСД (см. рис. 1.19) [93, 101]. Считают, что локальная экспрессия CYP19A1 в гипоталамусе критически важна для регуляции секреции гонадотропинов [18, 109]. В итоге эстрогензависимые патологические ткани, такие как опухоль молочной железы и эндометриоз, содержат исключительно высокие уровни CYP19A1, которые улучшают рост ткани посредством увеличения локальной концентрации эстрадиола (см. рис. 1.19) [93]. Циркулирующий андростендион – основной субстрат для ароматазной активности этих физиологических и патологических органов-мишеней [93].

Медицинские книги
@medknigi

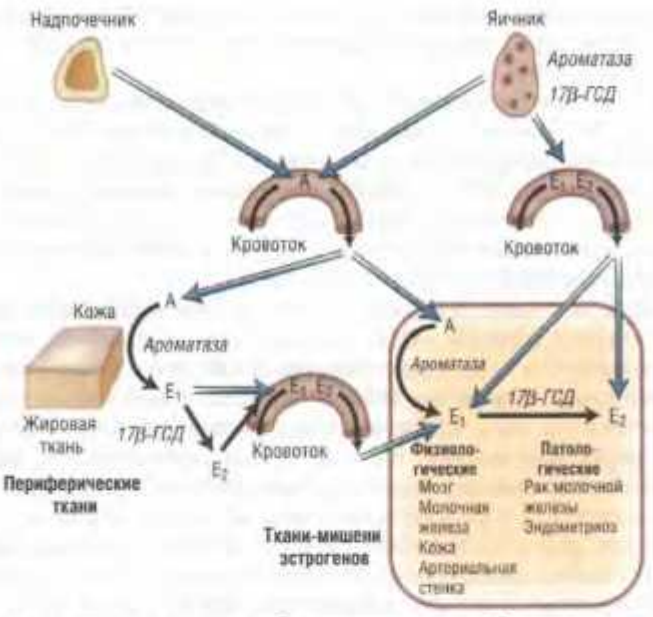


Рис. 1.19. Биосинтез эстрогенов у женщин. Биологически активный эстроген эстрадиол (E_2) образуется в трех основных местах: (1) прямая секреция из яичника у женщин репродуктивного возраста; (2) конверсия циркулирующего андростендиона (А) надпочечникового и/или овариального происхождения в эстрон (E_1) в периферических тканях; (3) превращение андростендиона в E_1 в органах-мишенях. В последних двух субстанциях слабый эстроген E_1 превращается далее в E_2 в тех же самых тканях. Присутствие ферментов ароматазы и 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17β-ГСД) критично для формирования E_2 в этих тканях. Восстановительная активность 17β-ГСД в периферических тканях может обусловливаться белковыми продуктами нескольких генов, имеющих перекрывающиеся между собой функции. HSD17B1 представляет собой отдельную восстановительную форму фермента 17β-ГСД, которая кодируется специфическим геном, в основном экспрессируемым в яичниках. Ароматаза кодируется одним геном (*CYP19A1*). Образование E_2 за счет периферической и локальной конверсии играет особенно важную роль у женщин в постменопаузе и у пациентов с эстрогензависимыми заболеваниями, включая рак молочной железы, эндометриоз или рак эндометрия

Значительное количество циркулирующего андростендиона может быть конвертировано в тестостерон в периферических тканях (см. ниже). Вероятно, это совершается большим количеством 17β-ГСД с перекрывающейся восстановительной активностью в периферических тканях [101]. Андрогенная активность тестостерона существенно увеличивается при его конверсии в ДГТ в периферических тканях и органах-мишенях (кожа, предстательная железа). По крайней мере два фермента, кодируемые двумя разными генами, 5α-редуктаза 1-го и 2-го типа, катализируют конверсию тестостерона в ДГТ в коже, простате и печени [94]. Локальная продукция ДГТ фибробластами в коже гениталий важна для нормальной внутриутробной маскулинизации наружных гениталий у плода мужского пола [110]. ДГТ, формирующийся в коже, играет важную роль в этиопатогенезе гирсутизма (см. ниже) [111].

ЭНДОМЕТРИЙ

Эндометрий — слизистая оболочка матки. Децидуальной оболочкой называется высокоспециализированный эндометрий во время беременности. С точки зрения эволюции человеческий эндометрий приспособлен для гемохориоэндотелиального типа

Медицинские книги
@medknigi

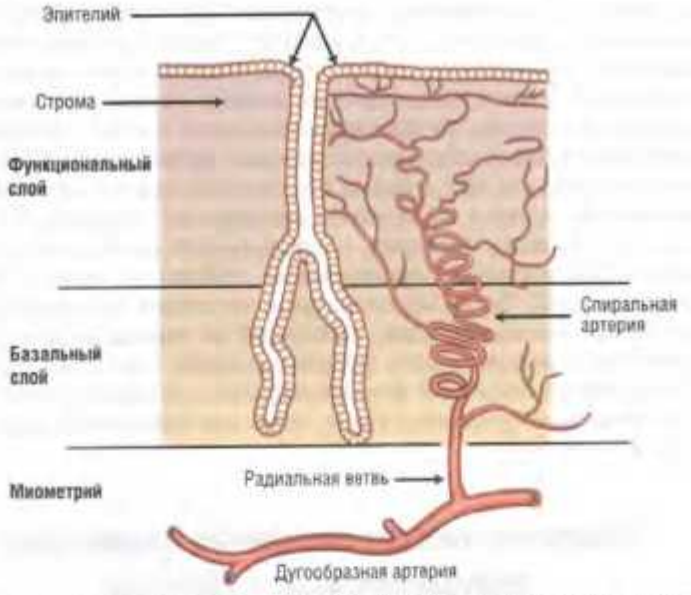


Рис. 1.20. Функциональная анатомия эндометрия. Эндометрий — многослойная слизистая оболочка, необходимая для имплантации и поддержания беременности. Единственный слой эпителиальных клеток покрывает поверхность стромы и проникает в нее глубокими инвагинациями, достигая мест соприкосновения миометрия с эндометрием. Толщина эндометрия пенетрируется спиральными артериями и их капиллярами. Спиральные артерии возникают из радиальных ветвей аркуатных артерий, которые, в свою очередь, возникают из маточных артерий. Поверхностный (функциональный) слой отслаивается во время менструации, тогда как постоянный (базальный) слой в основании — источник для регенерации клеток после каждой менструации. Значительные изменения в спиральных артериолах (скручивание, стаз, расширение сосудов, следующие после интенсивной вазоконстрикции) постоянно наблюдают до начала каждой менструации. [С разрешения Dr. Kristof Chwalisz, AbbVie, Inc., North Chicago, IL]

плацентации, который требует спиральных артерий (рис. 1.20). Клетки трофобласта бластоцисты внедряются в спиральные артерии во время имплантации, что приводит к возникновению маточно-плацентарных сосудов.

Спиральные артерии эндометрия человека также подвергаются другому уникальному процессу, называемому менструацией. Менструация — отслаивание ткани эндометрия, сопровождающееся кровотечением, зависящим от изменения уровня половых гормонов в спиральных артериях. Присутствие спиральных артерий существенно для менструации, поскольку только человек и несколько других приматов обладают подобным строением эндометрия. При овуляторном менструальном цикле, не закончившемся оплодотворением, менструация вызывает десквамацию эндометрия. Новый рост эндометрия и его развитие должны быть инициированы при каждом яичниковом цикле, так чтобы созревание эндометрия соответствовало следующей возможности возникновения беременности. Существует узкое «окно» между 20-м и 24-м днями 28-дневного менструального цикла, когда эндометрий обладает возможностью принять бластоцисту [112].

Функциональная анатомия эндометрия

Морфологически эндометрий может быть разделен на верхние две трети, представленные функциональным слоем, и нижнюю треть, представленную базальным слоем (см. рис. 1.20). Цель функционального слоя — подготовка места для имплантации бластоцисты; поэтому здесь происходит пролиферация, секреция и дегенерация. Цель

Медицинские книги
@medknigi

базального слоя — способствовать регенерации эндометрия после менструальной потери функционального слоя [113]. Основные гистологические компоненты эндометрия включают: стромальные клетки, составляющие скелет ткани; единственный слой эпителиальных клеток, покрывающих полость матки, включая инвагинации в строму; кровеносные сосуды; резидентные иммунные клетки. Эпителиальные клетки, покрывающие глубокие инвагинации стромы, рассматриваются как железистые. Необходимо отметить, что, как правило, эти глубокие крипты представляют простые расширения полости матки и не являются настоящими железами. Эти инвагинации, покрытые эпителиальными клетками, — продолжение функционального слоя эндометрия (покровный эпителий), проникающие глубоко до уровня базального слоя (железистый эпителий). Таким образом, после отслоения функционального слоя во время менструации базальный слой, состоящий из эпителиальных и стромальных клеток, служит источником нового функционального слоя для следующего цикла (рис. 1.21). Клеточный компонент функционального слоя подвергается выраженному развитию во время менструального цикла, тогда как базальный лишь незначительно изменяется [113, 115, 116].

Морфологические изменения эндометрия, индуцированные гормонами

Циклические изменения в гистологии эндометрия точно воспроизводятся каждый овуляторный менструальный цикл (см. рис. 1.21). В преовуляторной, или фолликулярной, фазе цикла эстрадиол секретируется (главным образом единственным доминантным фолликулом одного яичника) в увеличивающихся количествах до момента овуляции. Во время постовуляторной, или лютеиновой, фазы цикла прогестерон

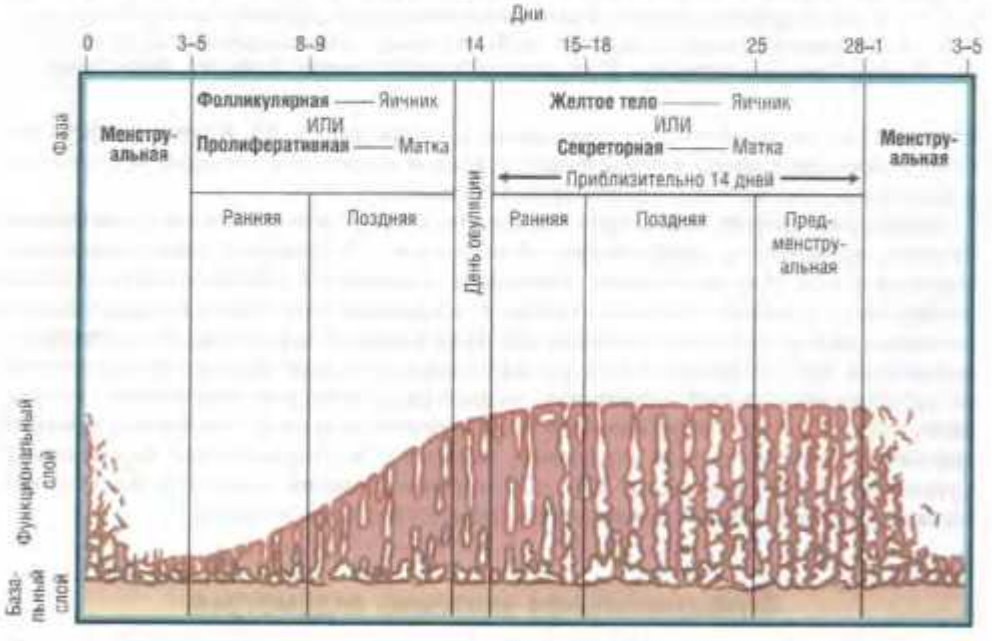


Рис. 1.21. Циклические изменения в толщине и морфологии эндометрия и отношение этих изменений к событиям в овариальном цикле. [Из Cunningham F.G., MacDonald P.C., Gant N.F. et al. The endometrium and decidua: menstruation and pregnancy // Williams Obstetrics. 19th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange. 1993. P. 81–109]

Медицинские книги
@medknigi

секретируется желтым телом в увеличивающихся количествах (от 40 до 50 мг/день) до середины лютеиновой фазы. Начиная с 7–8-го дня после овуляции уровни секреции прогестерона (и эстрогена) желтым телом начинают постепенно снижаться до начала менструации (см. рис. 1.1).

В ответ на эти циклические изменения в эндометриальном цикле определяют пять основных стадий:

- ✧ менструально-постменструальную реэпителизацию;
- ✧ эндометриальную пролиферацию в ответ на стимуляцию эстрадиолом;
- ✧ обильную эпителиальную секрецию в ответ на комбинированное воздействие эстрадиола и прогестерона;
- ✧ предменструальную ишемию как результат инволюции эндометрия, вызывающей стаз крови в спиральных артериях;
- ✧ менструацию, которая предшествует и сопровождается вазоконстрикцией эндометриальных спиральных артерий и коллапсом и десквамацией всех, кроме глубоких, слоев эндометрия. В результате менструация представляет собой последовательность отмены факторов, которые поддерживают рост эндометрия и его дифференцировку (см. рис. 1.21).

В целом начало менструации связано с падением уровня прогестерона. Эта концепция была разработана на основе опыта назначения эстрогенов, а затем прогестерона женщинам в постменопаузе с последующей отменой прогестерона и возникновением менструации даже при продолжении введения эстрогенов. Более того, прогестерон способствует децидуализации эндометрия и поддерживает беременность, а отмена прогестерона приводит к началу менструации, лактации и родов.

Как преовуляторная (фолликулярная или пролиферативная), так и постовуляторная (лютеиновая или секреторная) фазы менструальных циклов привычно делятся на раннюю и позднюю стадии (см. рис. 1.21). Нормальная секреторная фаза менструального цикла может быть точно разделена (практически по дням) по гистологическим критериям на постовуляторную и фазу начала менструации [117]. Гинекологи используют гистологическое датирование эндометриальных биопсий, полученных во время лютеиновой фазы, для оценки овуляции, продукции прогестерона или уровня биологического ответа эндометрия на стимуляцию прогестероном [117].

Эффекты яичниковых стероидов на эндометрий

При отсутствии функции яичников для подготовки эндометрия к имплантации достаточно экзогенного приема эстрадиола и прогестерона [118, 119]. Данное наблюдение подчеркивает важность этих стероидов в физиологии матки.

Эстрадиол или синтетические эстрогены вызывают увеличение толщины эндометриальной ткани. И стромальные, и эпителиальные клетки эндометрия быстро пролиферируют под влиянием эстрадиола. Эстрогены увеличивают митотическую активность и синтез ДНК в обоих типах клеток (рис. 1.22). Наряду с поддержкой роста эстрогены подготавливают эндометриальную ткань к ответу на воздействие прогестерона, индуцируя экспрессию рецепторов к прогестерону (ПР), поскольку для эффектов прогестерона необходимо предшествующее или одновременное воздействие эстрогенов на эндометрий [120].

В противоположность пролиферативному эффекту эстрогена действие прогестерона первоначально способствует дифференцировке эндометрия. Например, прогестерон может ингибировать и даже оказывать действие, противоположное пролиферативному эффекту эстрогенов на функциональный слой (см. рис. 1.22). Более того, прогестерон подготавливает эндометрий к имплантации эмбриона через процесс дифференцировки эпителиальных и стромальных клеток. Прогестерон индуцирует

Медицинские книги
@medknigi

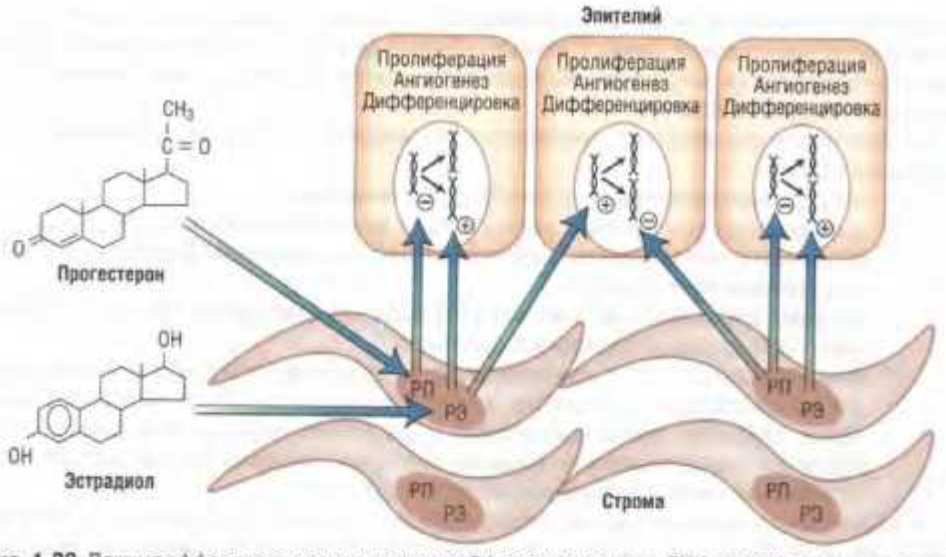


Рис. 1.22. Важные эффекты эстрогенов на эпителий (например, синтез ДНК, пролиферация и экспрессия генов) первоначально опосредуются рецепторами к эстрогенам в стромальных клетках эндометрия через паракринные механизмы. Это было продемонстрировано на мышах [158]. Также в исследованиях на мышах и людях было показано, что антиэстрогенный эффект прогестерона на эпителиальные клетки (например, снижение пролиферации и улучшенная дифференцировка) первоначально опосредуется через рецепторы к прогестерону на стромальных клетках [159, 160]. РП — рецептор прогестерона; РЭ — рецептор эстрогена

продукцию и секрецию богатых гликогеном субстанций эпителиальными клетками, также гормон увеличивает объем цитоплазмы стромальных клеток (*псевдодецидуализация*). Под термином «*децидуализация*» понимают дифференциацию стромы под комбинированным влиянием прогестерона и ХГЧ плаценты во время беременности.

Кровеносные сосуды, по которым поступают эстрогены или прогестерон, вначале контактируют со стромальными клетками эндометрия. Стероидные лиганды взаимодействуют с ядерными рецепторами стромальных клеток, которые, в свою очередь, направляют паракринные сигналы соседним эпителиальным клеткам с целью регуляции их функций [99, 120].

ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНА

Эстрадиол попадает в клетки посредством простой диффузии, но в эстроген-чувствительных клетках связывается с рецепторами эстрадиола. Эстрогеновые рецепторы — протеины с высоким сродством к эстрадиолу и другим биологически активным эстрогенам, то есть синтетическим эстрогенам. Несмотря на то что в эндометрии представлены оба типа эстрогеновых рецептора — α и β, считают, что рецептор α является первоначальным медиатором эстрогенного воздействия на эндометрий [121, 122]. Комплекс «эстрадиол–рецептор» после трансформации становится транскрипционным фактором, который связан с эстроген-отвечающими участками специфических генов [123]. Большинство мест связывания ERα находится вне базальных промоторов и взаимодействует с местами начала транскрипции посредством выпетливания ДНК [110, 123]. Это взаимодействие извещает о начале эстроген-специфической транскрипции генов в организме, которые способствуют синтезу специфических мРНК, а затем синтезу специфических протеинов [110, 123]. Таким образом, эстрадиол действует в эндометрии и в других эстроген-чувствительных тканях с целью поддержки эффекта эстрогена и обеспечения чувствительности данной ткани к прогестерону [99].

Медицинские книги
@medknigi

Эндометриальные эпителиальные клетки эстроген-чувствительны, но, вероятно, они не пролиферируют в результате прямого действия эстрадиола. Пролиферация эндометриальных эпителиальных клеток в культуре значительно не увеличивается в ситуациях добавления эстрогенов к среде. Более того, эстрогены действуют на стромальные клетки, способствуя синтезу ростовых факторов эпителиальных клеток (см. рис. 1.22) [120]. Эти ростовые факторы используют паракринные механизмы для того, чтобы увеличить синтез ДНК и размножение соседних клеток эпителия.

ДЕЙСТВИЕ ПРОГЕСТЕРОНА

Прогестерон также проникает в клетки с помощью диффузии и в прогестерон-чувствительных клетках связывается с рецепторами, обладающими сродством к прогестерону. Обе изоформы ПР, ПР-А и ПР-В представлены в эндометрии [124]. Поскольку ПР-В-, а не ПР-А-уровни в эндометрии точно регулируются во время менструального цикла человека, считают, что ПР-В играет более важную биологическую роль [124]. Обычно количество ПР зависит от предшествующего действия прогестерона.

Комплекс «ПР–прогестерон» также вызывает транскрипцию генов, но ответ на прогестерон отличен от ответа, вызываемого комплексом «рецептор к эстрадиолу–эстрадиол». Как и у ERα, места связывания рецептора прогестерона широко представлены в геноме, часто находятся вне базальных промоторов и не включают классически определяемые прогестерончувствительные элементы [125]. Взаимодействие мест связывания рецепторов прогестерона с базальными промоторами, возможно, требует выпетливания ДНК [125].

Прогестерон действует как антиэстроген — по крайней мере тремя путями: через уменьшение синтеза эстрогеновых рецепторов, посредством уменьшения концентрации эстрадиола в тканях путем конверсии в эстрон за счет увеличения активности фермента HSD17B2, и благодаря усилению инактивации эстрогенов путем сульфатации. Эксперименты с рекомбинацией тканей, с использованием ткани нормальной матки мыши и с выключенными ПР показали, что многие эффекты гормона на эпителиальные клетки опосредуются паракринными механизмами через рецепторы к прогестерону в стромальных, а не эпителиальных клетках (см. рис. 1.22) [99, 128].

Наиболее значимый результат действия прогестерона в эндометрии — предецидуализация стромы и секреция желез эпителия наряду с повышением уровня циркулирующего прогестерона в лютеиновую фазу. Пик содержания рецепторов прогестерона в ткани эндометрия человека приходится на позднюю пролиферативную фазу, непосредственно перед овуляцией, а затем она резко снижается до момента повышения уровня циркулирующего прогестерона в лютеиновую фазу [124]. Значение асинхронности экспрессии рецепторов прогестерона и уровня прогестерона в крови остается неизученным. Корреляция на молекулярном уровне с учетом дифференцировки включает продукцию лактоферрина и гликоделина в эпителиальных клетках, а также пролактина и протеина, связывающего ИФР-1, в стромальных клетках эндометрия [99].

Рецептивная фаза эндометрия для имплантации

Если яйцеклетка не оплодотворяется в течение 24 ч после овуляции, она погибает. Оплодотворение происходит в ампулярной части трубы (дистальная треть). В течение следующих 2 дней оплодотворенная яйцеклетка остается свободной в просвете трубы, получая питательные вещества и энергию для ранних этапов деления из секрета трубы и оставшихся прикрепленными гранулезных клеток яйценосного бугорка. По завершении этого этапа плотный шарик из клеток (морула) покидает маточную трубу и попадает в полость матки. К этому времени появившийся под воздействием прогестерона секрет эндометрия заполняет полость матки

Медицинские книги
@medknigi

и окружает эмбрион, снабжая его питательными веществами. Это первое из многих точно синхронизированных событий, которые происходят в системе «оплодотворенная яйцеклетка–эндометрий». К 6-му дню после овуляции эмбрион на стадии бластоцисты готов к прикреплению в матке. К этому времени он определил часть эндометрия достаточной глубины, васкуляризации и богатую питательными веществами для поддержки последующей плацентации. Сразу под эпителиальным слоем формируется богатая капиллярная сеть, способная к участию в создании кровяного трофобласт-материнского взаимодействия. Позже окружающая порция функциональной зоны, занимающая все большую полость эндометрия, образует плотную пластинку, сохраняющую строение эндометрия, несмотря на активность растущего трофобласта.

Для поддержания беременности важно действие прогестерона. Бластоциста зависит от прогестерона, продуцируемого в это время желтым телом. Секретируемый трофобластом ХГЧ предупреждает регрессию желтого тела, действуя вместо ЛГ. Это способствует снабжению прогестероном, необходимым для поддержания беременности до того момента, как плацентарная ткань не станет продуцировать прогестерон самостоятельно на 6–7-й нед после оплодотворения.

Рецептивная фаза эндометрия — временной промежуток созревания эндометрия, в течение которого трофэктодерма бластоцисты может прикрепиться к эндометриальным эпителиальным клеткам и далее внедриться в строму эндометрия. Окно имплантации может быть определено исходя из знаний, полученных от переноса эмбриона в матку женщины, предварительно получившей экзогенные эстрогены и прогестерон (рис. 1.23). Существует отдельное окно для переноса эмбриона и имплантации, которое соответствует 16–20-му дню. Предварительно реальное окно для имплантации следует за окном для переноса, поскольку эмбриону необходимо определенное время для развития от 4-клеточной стадии до 8-клеточной, затем до бластоцисты и инициации имплантации и внедрения. Окно имплантации было определено в 20–24-й день цикла путем многократных серийных измерений уровня ХГЧ в плазме как маркера первоначального взаимодействия эмбриона и матери [129]. Таким образом, окно имплантации относительно широкое (около 4 дней). Эти наблюдения подтверждаются ранее опубликованными морфологическими данными [130].

Контроль эндометриальной функции у получающих синтетические гормоны

Фертильность женщины определяется биологическим качеством овоцитов — свойством, которое частично отражается способностью оплодотворенной яйцеклетки к делению и содержанием нормального набора хромосом. Такое качество яйцеклеток резко снижается после 35 лет. В то же время эндометрий остается неизменным на протяжении продолжительного времени [118]. Получение овоцитов от женщин-доноров и последующее искусственное оплодотворение этих яйцеклеток спермой реципиента-партнера, перемещение в полость матки женщины, имеющей нефункционирующие яичники (преждевременное прекращение функции яичников), с успехом использовали в качестве терапевтической стратегии для лечения бесплодия (см. рис. 1.23) [118, 119]. Это клиническое применение дает уникальные возможности изучения гормональных требований для созревания эндометрия. Успех этих процедур (уровень беременностей) у пациенток с донорскими яйцеклетками выше, чем у обычного искусственного оплодотворения [119].

Для воссоздания фолликулярной фазы назначают пероральную форму микронизированного эстрадиола в ежедневной дозе до 8 мг в течение 10 дней. Эстрадиол у данных пациенток во время заместительной «фолликулярной» фазы достигает высо-

Медицинские книги
@medknigi

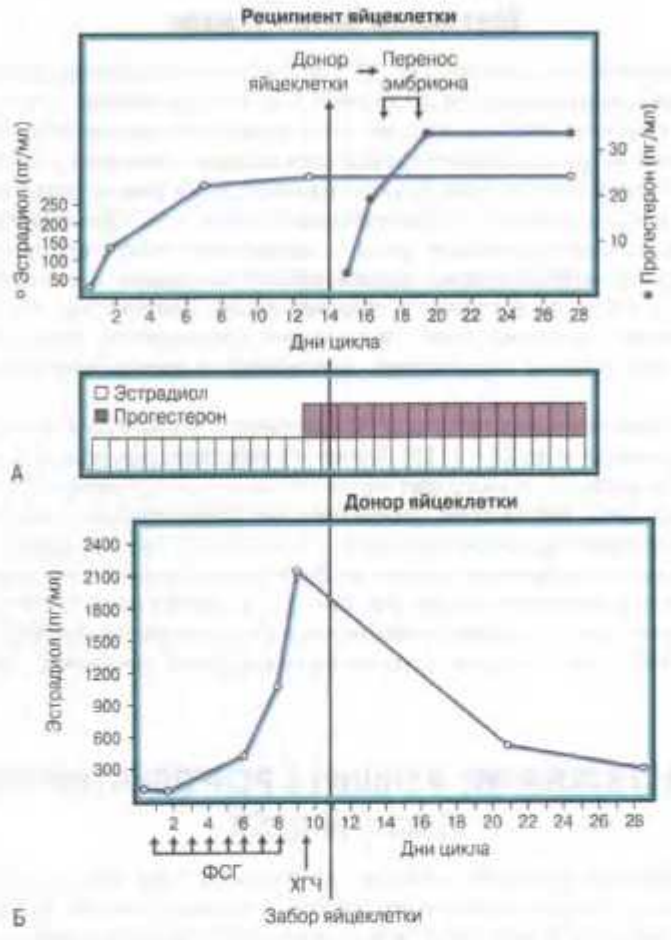


Рис. 1.23. Схематичное представление донорства яйцеклетки в цикле экстракорпорального оплодотворения пациенткам-реципиентам с прекращением функции яичников, пролеченным экзогенными эстрогенами и прогестероном. Окно для имплантации в обоих случаях синхронизировано различными, но сравнимыми гормональными препаратами. А — женщина с прекращением функции яичников, получившая лечение эстрогенами с 1-го по 14-й день цикла. Экзогенный прогестерон был добавлен к эстрогенам с 15-го дня цикла до 28-го дня и был продолжен, если была диагностирована беременность. Несколько донорских яйцеклеток были оплодотворены спермой мужа, и один или два эмбриона были перенесены в матку с 16-го до 19-й день, в зависимости от стадии развития эмбриона. Ожидается, что они имплантируются с 20-го по 24-й день. Б — донор овоцитов был пролечен менопаузальным гонадотропином человека до 8–12-го дня, потом был введен хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), и через 32–36 ч были получены овоциты. Одна или две оплодотворенные яйцеклетки были введены реципиенту. Введение прогестерона начинают перед переносом эмбрионов. Показаны уровни эстрадиола и прогестерона в плазме у обеих женщин. Для конвертации эстрадиола в пикомоли на литр значение необходимо умножить на 3,671. Для конвертации прогестерона в наномоли на литр необходимо умножить на 3,180

ких уровней для стимуляции роста эндометрия. После этого эстрадиол назначают в пероральной форме в дозе до 8 мг/сут в комбинации с ежедневным введением прогестерона внутримышечно (50 мг) или вагинально (200–400 мг) для развития секреторной трансформации. Прием прогестерона, как правило, рекомендуется продолжать до 8–10 недели беременности.

Медицинские книги
@medknigi

Механизм менструации

Если нет беременности, отсутствие ХГЧ приводит к вазомоторным изменениям, связанным с прекращением эстроген-прогестеронной стимуляции, и к менструальной десквамации. Инициируется программа восстановления эндометрия; повреждения во внеклеточном матриксе, инфильтрации лейкоцитами приводят к гипоксическому повреждению тканей и отслоению функционального слоя эндометрия с последующей активацией гемостатического и регенеративного процессов. Основные гистологические критерии предменструальной фазы – деградация ретикулярной стромальной сети, стромальная инфильтрация полиморфонуклеарными и мононуклеарными лейкоцитами, а также секреторное истощение желез эндометрия, чьи эпителиальные клетки имеют базальные ядра. Эндометрий уменьшается перед менструацией в результате уменьшения секреторной активности и катаболизма внеклеточного матрикса.

Ишемия, вызванная вазоконстрикцией артериол и спиральных артерий, предшествует менструации от 4 до 24 ч [115]. Кровотечение, возникающее после расслабления артериол и артерий, происходит из-за гипоксически-реперфузионной травмы. Поверхностные слои эндометрия, разрыхленные образованием гематом и щелей, приводят к отделению фрагментов тканей. Происходят лизис и фрагментация клеток. Менструальные выделения состоят из фрагментов эндометрия, крови и фибринолизированных фрагментов крови (см. рис. 1.21). Могут быть сгустки различных размеров в случае значительного кровотечения. Сокращение миометрия способствует механической остановке кровотечения из спиральных артерий и других сосудов эндометрия.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Репродуктивная дисфункция у женщин проявляется чаще всего нарушением менструального цикла. Точное определение причин, лежащих в основе, требует хорошего понимания физиологии и патологии женской репродуктивной системы, а также аккуратного сбора информации, относящейся к заболеванию, и объективного исследования. Без критического анализа клинических случаев, основанного на точном знании нормы и патологии репродуктивной функции, применение алгоритмов лабораторных исследований приводит к ненужному определению гормонов и откладыванию времени постановки диагноза.

Анамнез заболевания

Важный момент для исследования женщины с репродуктивным заболеванием – аккуратно записанный анамнез заболевания. Анамнез заболевания, полученный от пациентки, должен оценивать биологические эффекты каждого из многообразия гормонов. Запись деталей пубертатного развития как ссылки на начало важного симптома снабжает критическими данными этиологии определенных репродуктивных заболеваний. Например, ановуляция, проявляющаяся нерегулярными кровотечениями, ассоциируется с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), часто начинающемся во время пубертатного периода. Начало градиентно-прогрессирующего во время пубертата гирсутизма предполагает неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) или СПКЯ. В этих случаях измерение уровня в плазме 17-гидроксипрогестерона может быть полезно в дифференцировке неклассической

Медицинские книги
@medknigi

ВДКН от СПКЯ (см. ниже). Возникновение гирсутизма до или несколько лет спустя с начала пубертата должно просигнализировать врачу о возможности яичниковой или надпочечниковой неоплазии. Неожиданное (или постепенное) возникновение гирсутизма в любом возрасте или присутствие вирилизации должно напомнить врачу о необходимости исключить яичниковые стероид-секретирующие или надпочечниковые опухоли. Большинство женщин с симптоматическим эндометриозом страдают от серьезных эпизодов болезненных менструаций (дисменореи), начавшихся в пубертатные годы.

Исследование женской репродуктивной функции включает детальную историю менструальной функции. Например, СПКЯ маловероятен без длительной истории нерегулярных с самого пубертата менструаций. Справедливо и то, что история периода регулярных, предсказуемых менструаций до начала нерегулярных эпизодов должно обратить внимание на гипоталамические или другие причины ановуляции. Частота, регулярность, длительность и количество маточных кровотечений должны быть тщательно зафиксированы в связи с несколькими причинами. Во-первых, эта информация отражает тесные взаимосвязи нескольких тканей, включая гипоталамус, гипофиз, яичники и эндометрий. Во-вторых, регулярные, предсказуемые менструации способствуют овуляции. В-третьих, определение типа нерегулярных менструаций помогает с диагнозом лежащей в основе патологии. Например, длительная аменорея у худой и эстрогендефицитной женщины предполагает ановуляцию гипоталамической этиологии. Нерегулярные периоды различной длительности и различной кровопотери у женщины с нормальным уровнем эстрогенов предполагают первичную овариальную дисфункцию, например СПКЯ. Необходимо помнить, что ановуляция у худощавой женщины с нормальным уровнем эстрогенов может также возникнуть в результате СПКЯ. Регулярные, но обильные и удлиненные менструации с перемежающимися кровянистыми выделениями могут быть вызваны анатомическими нарушениями, такими как аденомиоз или лейомиома. Наконец, неопластические заболевания эндометрия, включая эндометриальные полипы, гиперплазии или онкологию, могут манифестировать нерегулярными кровянистыми выделениями. Комбинация влагалищного ультразвукового исследования (УЗИ) и биопсии эндометрия исключительно чувствительны в диагностике эндометриальной неоплазии [131].

Расстройство менструального цикла и непредсказуемые менструации — общий и беспокоящий симптом, который первоначально приводит пациентку к врачу. После тщательной оценки менструальных симптомов врач должен обнаружить другие заметные симптомы эндокринных расстройств, лежащих в основе меноррагий. Беременность — наиболее частая причина аменореи (и, возможно, любой иной менструальной нерегулярности) у женщин репродуктивного возраста. У женщин с аменореей или иным нерегулярным проявлением менструации первоначально должна быть исключена беременность (в том числе внематочная). Тщательная оценка репродуктивного анамнеза, сексуальной активности и контрацептивной практики позволяет предположить вероятность беременности. Более того, репродуктивный анамнез позволяет заподозрить синдром Шиена (послеродовый пангипопитуитаризм), если менструации не возобновились после родов, сопровождавшихся значительной кровопотерей [132]. В таких случаях также необходимо исключить гипотиреоз и надпочечниковую недостаточность. Классический пример синдрома Шиена проявляется отсутствием лактации после родов, обусловленным дефицитом пролактина.

Аменорея традиционно подразделяется на первичную (отсутствие менструации в анамнезе) и вторичную (задержка менструации после определенного периода). Несмотря на то что различия между первичной и вторичной аменореей важны для идентификации механизмов, лежащих в основе заболевания и дифференциальной

Медицинские книги
@medknigi

диагностики, врач должен знать, что некоторые заболевания первоначально представлены либо первичной, либо вторичной аменореей. Например, большинство женщин с дисгенезией гонад имеют первичную аменорею, однако у некоторых пациенток присутствуют остаточные фолликулы и овуляция; у таких женщин с частичной дисгенезией редкие менструации и редкие беременности могут возникать до нарушения функции яичников [133, 134]. Пациентки с СПКЯ имеют обычно вторичную аменорею и очень редко первичную. В редких случаях беременность может протекать, как первичная аменорея.

Вторичная аменорея часто возникает в связи с хронической ановуляцией, которая может быть связана с дисфункцией гипоталамуса, галактореей, прекращением функции яичников, избытком андрогенов, хроническими заболеваниями и первичной патологией матки (например, внутриматочные синехии, возникшие в результате послеродового кюретажа). Нахождение любых ассоциаций вторичной аменореи с событиями в жизни весьма информативно. Тяжелые физические нагрузки часто ассоциируются с аменореей. Потеря массы тела нередко предшествует или сопровождает вторичную аменорею, а также может быть доказательством дисфункции гипоталамуса. Необычная история питания может предполагать булимию или нервную анорексию. Присутствие любых симптомов или знаков дефицита эстрогенов, включая болезненный половой акт, атрофию влагалища, эмоциональную лабильность, а также вазомоторную лабильность, может говорить о центральном механизме ановуляции и низкой концентрации циркулирующих гонадотропинов (гипогонадотропном гипогонадизме) или прекращении функции яичников при повышенном уровне гонадотропинов (гипергонадотропном гипогонадизме).

Галактория при отсутствии в анамнезе недавней беременности зачастую является проявлением увеличенной секреции пролактина, а также может быть результатом повышенной чуствительности ткани груди к гормонам, необходимым для продукции молока. В анамнезе может быть выявлено употребление различных препаратов, включая некоторые психотропные агенты, антигипертензивные средства, оральные контрацептивы (ОК). Первичный гипотиреоз может быть связан с преждевременным половым созреванием у детей, с галактореей, аменореей или и тем, и другим у взрослых женщин. Чрезмерная стимуляция сосков или заболевания грудной клетки в анамнезе могут служить причиной галактореи. Пролактиномы, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза — частая причина галактореи, проявляющейся аномально высокими уровнями пролактина. Выскабливание полости матки в анамнезе, послеродовой эндометрит или диссеминированный туберкулез и отсутствие или скудные менструации могут свидетельствовать о внутриматочных спайках [135].

Физикальное обследование

Количество и распределение избыточного роста волос следует оценить с учетом семейного анамнеза. Гипертрихоз — избыточный рост волос на ногах, шее, туловище — должен быть дифференцирован от истинного гирсутизма, проявляющегося развитием волос на лице, груди, а также мужским типом оволосения лобка в ответ на увеличенную продукцию биологически активных андрогенов или вследствие повышенной чувствительности к ним. Некоторый уровень гипертрихоза характерен для женщин, живущих в районах бассейна Средиземного моря, тогда как любое проявление гирсутизма на лице у азиатских женщин требует дополнительного изучения. Гирсутизм в наилучшей степени документируется с помощью фотографий. Вирилизация характеризуется огрублением голоса, значительными кистозными акне, потерей волос, увеличением мышечной массы, а также клиторомегалией и требует значительно большего избытка андрогенов, чем тот, при котором обнаруживается

Медицинские книги
@medknigi

гирсутизм. Синдром полной андрогенной нечувствительности характеризуется редким (или вовсе отсутствующим) лобковым и подмышечным оволосением в связи с резистентностью к андрогенам.

Тщательное исследование молочных желез — необходимая часть физикального обследования. Классификация степени развития молочных желез Маршалла и Таннера [136] — удобное и ценное дополнение. И недоразвитие молочных желез (значительный избыток андрогенов), и хорошо сформированные и пигментированные ареолы (как во время беременности), и выделения из сосков должны быть тщательно исследованы.

Женщины с СПКЯ, никогда не имевшие овуляции или получавшие гестагенсодержащие медикаменты, могут иметь 4-ю стадию развития молочных желез по Таннеру, что обусловливается адекватной продукцией эстрогенов, тогда как прогрессирование к 5-й стадии требует воздействия прогестерона либо при овуляции, либо при приеме гестагенов (например, назначения ОК).

Вульва, влагалище, а также шейка матки представляют собой чувствительные индикаторы воздействия половых гормонов. Поскольку чувствительность кожи гениталий и слизистой оболочки влагалища уменьшается с момента ранних стадий развития плода до репродуктивного возраста, выраженность вирилизации может быть полезной для определения времени воздействия андрогенов. Наиболее выраженные андрогенные эффекты — слияние половых губ с образованием губчатой части мужского мочеиспускательного канала часто наблюдают у пациенток, подвергавшихся воздействию андрогенами в I триместре (8–10 нед) беременности. Подобные случаи были описаны у пациенток с вирилизирующей формой ВДКН, истинным гермафродитизмом, а также с лекарственной вирилизацией. Значительная клиторомегалия после родов, с другой стороны, требует стимуляции гормонами и в отсутствие значительных экзогенных стероидов свидетельствует об андроген-секретирующей опухоли. По сравнению с измерением длины клитора измерение его основания — более точный метод определения андрогензависимого увеличения клитора. Индекс клитора (определяемый как произведение сагиттального и поперечного диаметров в основании) более 35 мм^2 находится за пределами 95% доверительного интервала, то есть выше нормы.

Влагалище и шейка матки — наиболее чувствительные индикаторы для влияния эстрогенов. Под влиянием эстрогенов слизистая оболочка влагалища развивается в период полового созревания из ткани с блестящей ярко-красной окраской и редкими секретами в ткань с толстой серо-розовой складчатой поверхностью с обильными секретами. Хорошо эстрогенизированная слизистая оболочка влагалища с растяжимым секретом (кристаллизация слизи в шейке матки) может быть индикатором пролиферативной фазы менструального цикла у женщин с овуляторным циклом или внеовариального формирования эстрогенов у женщин с ановуляторным менструальным циклом при СПКЯ. Биологическая активность эстрогенов также может быть оценена с помощью цитологического метода.

Нерегулярные менструации — частый повод для обращения за врачебной помощью. Различные заболевания гипоталамуса, гипофиза, яичников или матки, а также других тканей могут быть причиной этого беспокоящего симптома. После исключения беременности необходимо собрать детальный анамнез и провести тщательное физикальное обследование. Очень важно, чтобы врач обратил внимание на яркие моменты в анамнезе и биологические индикаторы действия гормонов в органах-мишенях во время объективного обследования. Анализ этих данных нередко приводит к точному диагнозу. В последующем диагноз должен быть подтвержден лабораторным исследованием.

Медицинские книги
@medknigi

Хроническая ановуляция

Хроническая ановуляция — одна из наиболее частых проблем в гинекологической практике. Эти женщины могут быть с симптомами вторичной аменореи, редкими, нерегулярными менструациями (олигоменореей) или нерегулярными, но выраженными метроррагиями. Бесплодие — логичный результат хронической ановуляции. Вначале необходимо исключить беременность, патологию органов (спайки полости матки, агенезию структур мюллерова протока), аменорею, связанную с развитием при рождении половых органов промежуточного типа (мужской или женский псевдогермафродитизм, истинный гермафродитизм) или инфантильными половыми органами (дисгенезией гонад).

С практической точки зрения, большая часть этиологических факторов хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста относится к пяти широким категориям: гипоталамическая ановуляция, гиперпролактинемия, избыток андрогенов, преждевременная недостаточность яичников и хронические заболевания [печеночная или почечная недостаточность, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)]. Характерные данные анамнеза и физикального обследования позволяют отнести женщину к одной и более категориям.

Одна группа ановуляторных пациенток эстрогендефицитна. Общие симптомы этой группы включают гипоталамическую ановуляцию, галакторею-гиперпролактинемию (например, гипотиреоз, пролактинома, нефункционирующая опухоль гипофиза), а также преждевременное прекращение функции яичников у женщин репродуктивного возраста. Эти пациентки обычно страдают аменореей и имеют дефицит эстрогенов. Женщины с гипоталамической ановуляцией или галактореей/гиперпролактинемией, как правило, не предъявляют жалобы на приливы, а у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников развиваются вазомоторные симптомы. Одно из важных следствий — потеря костной ткани, приводящая к остеопении и остеопорозу. По возможности лежащие в основе причины должны быть корригированы. В случае если овуляция не может быть восстановлена, должна проводиться заместительная гормональная терапия (ЗГТ).

Женщины с избытком андрогенов составляют вторую группу пациенток с ановуляцией. Серьезное следствие ановуляции в этой группе — более высокий риск развития карциномы эндометрия вследствие неуравновешенного воздействия эстрогенов, формируемых в экстрагенитальных тканях. Наиболее частое заболевание, связанное с избытком андрогенов и ановуляцией, — СПКЯ. Инсулин играет важную роль в данном заболевании и вместе с гиперандрогенией увеличивает риск развития сердечно-сосудистых расстройств и сахарного диабета (СД) [107]. Врач должен помнить о долгосрочном эффекте СПКЯ и разработать терапевтический план для этих ановуляторных пациенток, чтобы избежать нежелательных последствий заболевания. Врач должен также разработать вместе с пациенткой план в отношении возможных долгосрочных осложнений, вызванных неуравновешенными эстрогенами (например, опухоль эндометрия). Для предупреждения гиперплазии или рака эндометрия могут быть назначены ОК или периодически гестагены.

Существует множество механизмов, приводящих к ановуляции у женщин с хроническими заболеваниями. Эффективная терапия первичного заболевания может восстановить нормальную менструацию. С другой стороны, ановуляторное кровотечение может быть лечено экзогенными гормонами, как будет показано ниже.

Определение ФСГ и пролактина помогает выявить причину ановуляции. Неопределяемый или у нижней границы нормы уровень ФСГ соответствует гипоталамической аменорее, СПКЯ или гиперпролактинемии, а высокий уровень ФСГ сви-

Медицинские книги
@medknigi

детельствует об яичниковой недостаточности. Высокий уровень пролактина наблюдается при пролактиноме гипофиза или гипотиреозе. В последующих разделах описаны специфические заболевания, которые приводят к хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста.

Гипоталамическая ановуляция

Ановуляция гипоталамической природы, как правило, проявляется аменореей. В настоящей главе взаимозаменяемо используются термины *«гипоталамическая ановуляция»* и *«гипоталамическая аменорея»*. Снижение частоты пульсовой секреции ГнРГ с увеличением интервала от 60–120 мин до более чем 180 мин приводит к уменьшению секреции ЛГ и ФСГ гипофизом [10, 137]. Такая функциональная недостаточность гонадотропинов не обеспечивает адекватную стимуляцию фолликулов яичников, в результате чего нарушается нормальная последовательность роста, созревания, отбора фолликулов и овуляции. Вследствие этого снижается выработка эстрадиола яичниками и нарушается или отсутствует рост эндометрия, что приводит к длительному периоду аменореи. Переход от нормального менструального цикла к ановуляции и аменорее может происходить постепенно и характеризуется неадекватной лютеиновой фазой, нерегулярными менструальными кровотечениями с развитием аменореи. У пациентов с гипоталамической аменореей отсутствуют приливы, хотя уровень циркулирующего эстрадиола находится в менопаузальных пределах. Это свидетельствует о важной роли ГнРГ или гонадотропинов в развитии приливов.

Любое расстройство центральной нервной системы (ЦНС), которое пересекается с этим запутанным процессом, может стать причиной ановуляции. Некоторые из этих нарушений могут быть представлены как генетические или анатомические заболевания, такие как изолированный дефицит гонадотропинов (с/без аносмии), инфекции, супраселлярные опухоли (аденомы гипофиза, краниофарингиома), а также травма головы [7]. Эти генетические и анатомические заболевания влияют на гипоталамус, и некоторые из них могут быть исключены на этапах сбора анамнеза, физикального исследования, а также посредством применения лучевых методов диагностики (табл. 1.1).

Наиболее часто наблюдаемая форма гипоталамической ановуляции, как правило, не сопровождается видимыми нейроанатомическими дефектами [138]. Эта форма, именуемая функциональной гипоталамической ановуляцией, характеризуется обратимыми нейроэндокринными нарушениями. Другие причины ановуляции, демонстрируемые нейроанатомическими или генетическими изменениями, обнаруживаются реже (см. табл. 1.1).

Таблица 1.1. Классификация ановуляций, вызванных гипоталамо-гипофизарными заболеваниями

Функциональная гипоталамическая ановуляция
• Стресс (психогенный или физический) • Диета • Интенсивные физические нагрузки • Хронические заболевания (например, хроническая почечная или печеночная недостаточность, ВИЧ)
Психические нарушения
• Нервная анорексия
Прием лекарственных препаратов
• Антипсихотические препараты (оланзапин, рисперидон, амисульприд, клозапин) • Опиаты

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 1.1

Гипотиреоз
Анатомически или генетически определяемая патология гипоталамо-гипофизарного комплекса
• Опухоли гипофиза. • Пролактинома. • Клинически нефункционирующая аденома. • СТГ-секретирующая аденома (акромегалия). • АКТГ-секретирующая аденома (болезнь Кушинга). • Другие гипофизарные опухоли (например, метастазы, менингиома). • Повреждение ножки гипофиза. • Геморрагическая деструкция гипофиза, включая апоплексию гипофиза и синдром Шиена. • Аневризма гипофиза. • Инфильтративные заболевания гипофиза (например, лимфоцитарный гипофизит, саркоидоз, гистиоцитоз Х, туберкулез). • Синдром пустого турецкого седла. • Опухоли, влияющие на функцию гипоталамуса (например, метастазы, краниофарингиомы). • Инфильтративные гранулематозные заболевания гипоталамуса (например, саркоидоз, гистиоцитоз Х, туберкулез). • Травма головы. • Облучение головы. • Инфекция ЦНС. • Изолированный дефицит гонадотропинов (включая синдром Кальмана). • Другое.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АНОВУЛЯЦИЯ

Ановуляция, связанная со стресс-ассоциируемыми изменениями, рассматривается в качестве функционального нарушения, при котором отсутствует анатомическая или органная патология гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Это состояние, как правило, проявляется аменореей в течение 6 мес и также называется функциональной гипоталамической аменореей, пропорция которой составляет от 15 до 48% случаев аменореи [138].

Ановуляция гипоталамического происхождения характеризуется дефицитом эстрогенов, а также низким уровнем гонадотропинов. У большинства пациенток не находят ни анатомических, ни генетических нарушений. Концепция функциональной гипоталамической ановуляции была впервые предложена в 1940-х гг., тогда причиной считали нарушение гипоталамо-гипофизарных связей, необходимых для секреции ЛГ из передней доли гипофиза [139]. Позже многие клинические исследования подтвердили эту концепцию [11]. Полученные данные до сих пор свидетельствуют о том, что в основе лежит нарушение импульсного характера секреции ГнРГ. Интересно, что разные причины, такие как нарушение питания, депрессия или стресс, избыточные нагрузки или их сочетание, предшествовали развитию функциональной гипоталамической ановуляции. Строгая диета, изнуряющие физические нагрузки, а также нерациональное снижение массы тела привели к эпидемии этой патологии среди женщин.

Диагноз фукциональной гипоталамической ановуляции

Пациентки с функциональной гипоталамической ановуляцией чаще всего имеют вторичную аменорею, характеризующуюся отсутствием менструальных циклов более 6 мес при отсутствии органических признаков заболевания. Необходимо еще раз отметить, что диагноз гипоталамической ановуляции — диагноз исключения. Имеется много органических или генетических заболеваний, схожих с функциональной гипоталамической ановуляцией (см. табл. 1.1). Таким образом, тщательное и целостное исследование необходимо для постановки диагноза.

Женщины с функциональной гипоталамической ановуляцией имеют в анамнезе период нормального менструального цикла. Затем этот период нормального функци-

Медицинские книги
@medknigi

онирования яичников (по анамнезу) прерывается ановуляцией, которая проявляется вторичной аменореей. Также необходимо отметить, что изредка женщины с функциональной гипоталамической аменореей могут быть представлены и первичной аменореей.

У женщин с функциональной гипоталамической аменореей, как правило, в анамнезе имеются регулярные менструации в течение некоторого периода после менархе. Этот период нормальной овуляторной функции (по данным анамнеза) прерывается ановуляцией, которая обычно проявляется как вторичная аменорея. Иногда у женщин с функциональной гипоталамической аменореей определяется первичная аменорея.

Кроме того, они обычно имеют нормальную или сниженную массу тела; их работа, как правило, связана с высоким уровнем стресса. Род занятий этих пациенток (например, балерина, спортсменка) может быть чрезвычайно важным фактором. Детальный опрос способствует выявлению большого количества эмоциональных стрессов (развод, смерть близкого человека), предшествовавших аменорее. Во время интервью могут быть выявлены следующие важные факторы: академическая нагрузка, плохая социальная адаптация, психосексуальные проблемы.

При обследовании пациентки необходимо отметить режим питания, использование седативных или гипнотических препаратов, строгость привычек и упражнений пациентки. Несмотря на тщательность опроса, у некоторых пациенток не удается выявить стрессов, избыточных физических нагрузок или расстройств питания. Эти женщины обычно не жалуются на приливы крови к лицу, которые, напротив, зачастую наблюдаются при яичниковой недостаточности.

Эти женщины, как правило, имеют нормальные вторичные половые признаки. При исследовании обычно определяется истончение слизистой оболочки влагалища, сопровождающееся уменьшением или отсутствием слизи шейки матки при нормальной или уменьшенной по размеру матке, что указывает на дефицит эстрогенов. Признаки хорошей эстрогенизации влагалища и шейки матки во время физикального исследования ставят под сомнение диагноз гипоталамической аменореи. Врач должен исключить возможные причины гиперпролактинемии (пролактинома, гипотиреоз) и признаки избытка андрогенов (например, СПКЯ).

Лабораторные тесты проводятся для исключения других причин ановуляции и вторичной аменореи. Необходимо определить уровни ФСГ и ЛГ. Обычно уровни гонадотропинов ниже, чем нормальные значения в раннюю фолликулярную фазу. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина определяют для исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии. Тест с прогестагенами [медроксипрогестерон (медроксипрогестерона ацетат®; МПА) по 5 мг в день в течение 10 дней] демонстрирует либо минимальные мажущие выделения, либо их отсутствие (при наличии данной патологии). Прием комбинированных эстрогенов (2 мг/сут перорального микронизированного эстрадиола) с прогестином (5 мг/сут МПА в течение 10 дней) приводит к росту эндометрия и менструальному кровотечению, поскольку маточный компонент остается функционально нормальным.

Это подтверждает очень небольшое действие эстрогенов на эндометрий или его отсутствие, поскольку концентрация эстрогенов в крови равна или ниже, чем в раннюю фолликулярную фазу. Измерение уровня эстрадиола в крови не является обязательным. Необходимо также провести МРТ головного мозга для исключения опухоли турецкого седла. Подобное исследование также важно, если аменорея возникла неожиданно или ассоциируется с возникновением неврологических расстройств, что повышает вероятность наличия опухоли.

Патофизиология функциональной гипоталамической ановуляции

При функциональной гипоталамической ановуляции отсутствует повышение уровня гонадотропинов, несмотря на недостаток ингибирующих факторов яичникового

Медицинские книги
@medknigi

происхождения, таких как эстрадиол и ингибин. Уровень секреторного ЛГ нормальный. Причина развития этого типа ановуляции кроется в снижении частоты выбросов ГнРГ [11, 140]. С целью непрямого изучения выделения ГнРГ проводили частый забор крови для изучения эпизодичности секреции ЛГ, выделяющегося под влиянием ГнРГ [138]. Ключевым наблюдением при гипоталамической ановуляции является отсутствие повышения секреции гонадотропинов, несмотря на отсутствие ингибиторных факторов яичника, например эстрадиола и ингибина.

Существует значительная вариабельность в амплитуде и частоте секреции ЛГ при функциональной гипоталамической ановуляции. При сравнении секреторных образцов ЛГ с уровнем секреции в нормальную фолликулярную фазу менструального цикла были получены данные об аномалии по частоте и амплитуде секреции, а также регрессии до соответствия препубертатному состоянию [11, 138, 140]. В тяжелых случаях частота и амплитуда выбросов ЛГ значительно уменьшались. Эти данные также свидетельствуют о том, что секреция ГнРГ не нарушается в такой же степени. Во время фазы восстановления при гипоталамической ановуляции часто наблюдается возврат к секреции ЛГ, соответствующей раннему пубертатному периоду и характеризуется повышением амплитуды пульсации ЛГ во время сна [138].

Ответ гипофиза на стимуляцию ГнРГ по отношению к продукции и выбросу гонадотропинов не нарушается при функциональной гипоталамической ановуляции. Внутривенное пульсирующее введение ГнРГ может восстановить нормальные уровни ЛГ и ФСГ [141].

В исследованиях на животных норадреналин, дофамин, а также серотонин, синтезируемые в головном мозге, могли модулировать секрецию ГнРГ или ЛГ [142]. Пациентки, получавшие лекарства, которые блокировали эти нейротрансмиттеры (седативные, антидепрессанты, стимуляторы, антипсихотики), имели нарушения менструального цикла. Таким образом, данные этих исследований подтвердили, что нарушение нервных путей приводит к нарушению процессов, регулируемых у людей ГнРГ. Согласно данным исследованиям активация норадренергических нейронов приводит к активации освобождения ГнРГ, а дофаминергические и серотонинергические нейроны могут стимулировать или ингибировать секрецию ГнРГ и ЛГ [142].

Другая группа веществ, оказывающих ингибирующее действие на ГнРГ, представлена эндогенными опиоидными пептидами [143, 144]. У женщин с данной патологией блокады эндогенных опиоидных рецепторов назначение налоксона, опиатного антагониста, приводила к увеличению частоты и амплитуды выбросов ЛГ [140]. Секреция гонадотропинов возобновлялась, если активность опиатных рецепторов блокировалась длительно действующим налоксоном, в некоторых случаях вплоть до восстановления функции яичников [145]. Данные исследования показывают, что имеется общее увеличение активности эндогенных опиатов, которое может снизить пульсирующие выбросы ГнРГ при функциональной гипоталамической ановуляции.

Репродуктивная функция может быть нарушена при хроническом воздействии стресса. В действительности активация гипофизарно-надпочечниковой системы – обычный ответ у пациенток с хроническим стрессом. При функциональной гипоталамической ановуляции такие стрессорные факторы, как физические нагрузки или эмоциональный стресс, могут активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Наблюдается повышение уровня кортикотропина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола [146].

В исследованиях показано повышение пульсовой секреции АКТГ, чувствительности надпочечников к АКТГ и секреции кортизола с нормальным дневным ритмом [138]. Дневной уровень кортизола значительно повышен, а ответ гипофиза на кортиколиберин ослаблен [147]. На моделях животных кортикотропин был важным фактором, ингибирующим выбросы ГнРГ [148, 149]. Ингибирующий эффект может

Медицинские книги
@medknigi

быть предупрежден одновременным назначением агониста кортикотропина или прекращен введением антагониста опиатов налоксона, что позволяет предположить перекрестное взаимодействие эффектов кортикотропина с активацией опиоидергической системы. Более того, назначение АКТГ блокировало ответ гипофиза на ГнРГ [150, 151]. Итак, повышенная продукция кортикотропина и других стрессовых гормонов в мозге, а также активация хроническим стрессом гипофизарно-надпочечниковой системы служат причиной возникновения ингибирования секреции гонадотропинов при функциональной гипоталамической ановуляции.

Недавно была исследована роль дефицита пептидов, регулирующих энергетический баланс, включая лептин и грелин, в развитии гипоталамической аменореи [138]. Лептин является цитокином, вырабатываемым адипоцитами, который подавляет аппетит. Пульсовая секреция лептина имеет дневной ритм. У женщин с гипоталамической аменореей описано снижение уровня общего лептина с потерей нормального дневного ритма [152]. Относительная гиполептинемия — общая характеристика ряда энергозависимых состояний, которая сопровождается замедлением частоты пульсовой секреции ЛГ [152]. Действительно, назначение лептина лептин-дефицитным пациенткам улучшало репродуктивную, тиреоидную, соматотропную функции, а также маркеры формирования кости. Это позволяет предположить, что лептин — периферический сигнал, отражающий адекватность энергетических запасов, который необходим для нормального функционирования репродуктивной и нейроэндокринной систем [152]. В отличие от лептина, грелин секретируется в желудке и стимулирует аппетит. Во время голодания грелин служит в качестве сигнала голода от периферии к дугообразному ядру гипоталамуса — области, которая отвечает за прием пищи. У женщин с гипоталамической аменореей повышен уровень грелина [153].

Гипоталамическая ановуляция и физические нагрузки

Регулярные интенсивные нагрузки могут приводить к нарушению цикла, задержке менструаций, дисфункции лютеиновой фазы и вторичной аменорее. 30% юных танцовщиц балета имеют подобную проблему в пубертатном возрасте. Средний возраст менархе задерживается до 15 лет. Вообще увеличение пубертатного возраста совпадает со временем отдыха или восстановлением после травмы [154–157]. Интенсивность, длительность и вид спорта определяют тяжесть заболевания. К занятиям, связанным с увеличением риска репродуктивной дисфункции и способствующим снижению массы тела, относят бег на средние и длинные дистанции, плавание, гимнастику, а также балет.

Спортсмены, участвующие в соревнованиях, могут иметь гипоталамо-гипофизарные нарушения, аналогичные таковым при других формах функциональной гипоталамической ановуляции. К ним относят повышение уровней кортиколиберина и β-эндорфина.

Ведение данного типа ановуляции зависит от выбора и ожиданий пациентки. Побочные эффекты (остеопороз и задержка пубертатного периода) должны быть обсуждены с пациенткой [158]. Для возвращения овуляции необходимо снижение уровня нагрузок и изменение поведения. ЗГТ назначают при отсутствии эффекта от вышеописанных мероприятий. Низкодозированные ОК — возможный вариант для женщин возрастом моложе 35 лет.

Гипоталамическая ановуляция, связанная с нарушением питания

Существуют два заболевания, связанных с нарушением питания: нервная анорексия и булимия. При нервной анорексии наблюдают экстремальную потерю массы тела (более 25% первоначальной массы) и искаженное представление о теле, сопровождающееся навязчивым страхом ожирения. Булимия представлена эпизодами объедания, сменяющимися эпизодами воздержания от еды либо избыточным использованием диуретиков

Медицинские книги
@medknigi

и слабительных. От 90 до 95% этих пациентов женщины. Большинство пациенток – европеоиды из семей со средним и выше среднего достатком. Распространенность классической формы нервной анорексии составляет 1 на 100 000 случаев в общей популяции [159]. Среди студенток высших школ и колледжей булимия довольно распространена. Распространенность нервной анорексии имеет два пика — в возрасте 13 и 17 лет. Булимия возникает позже, в 17–25 лет. Нервная анорексия в 9% случаев заканчивается летально, поэтому считается неотложной проблемой. Смерть может наступить вследствие сердечной аритмии, которая возникает в результате уменьшения мышечной массы органа и электролитных нарушений [160]. Пациентки с анорексией характеризуются высоким риском суицидальных попыток [161].

Секреция гонадотропинов соответствует препубертатному состоянию и похожа на другие формы функциональной гипоталамической ановуляции. Переходные образцы ЛГ регистрируют во время эпизодов восстановления, также наблюдают нормальный или чрезмерный ответ на стимуляцию ГнРГ. Ановуляция персистирует примерно у 50% таких пациенток даже после восстановления нормальной массы тела. И анорексичные, и булимические пациентки демонстрируют гиперактивацию гипоталамо-гипофизарной системы. Несмотря на то что присутствует дневная вариация, имеется постоянная гиперсекреция кортизола в течение дня [162]. Особенности, характерные для синдрома Кушинга, как правило, не выявляются, частично потому, что имеется умеренная гиперкортизолемия и редукция периферических глюкокортикоидных рецепторов. В ЦНС увеличены уровни и кортиколиберина, и β-эндорфина [163, 164].

При нервной анорексии основной метаболизм снижен вследствие уменьшения периферической конверсии тироксина (T_4) в биологически активный трийодтиронин (T_3). Напротив, T_4 конвертируется в реверсивный T_3, в неактивную изоформу. Такое нарушение наблюдается у тяжелобольных пациенток и во время голода [165]. Страдающие анорексией также имеют частичный несахарный диабет, они неспособны адекватно концентрировать мочу из-за недостатка секреции вазопрессина [166].

И нервную анорексию, и булимию тяжело лечить. Наиболее распространенный подход включает индивидуальную и групповую психотерапию и модификацию поведения. Пациентки с нарушением питания должны получать психиатрическую консультацию и в последующем наблюдаться у психиатра. Это помогает и в диагностике, и в лечении. Пациентки с дефицитом массы тела более 25% идеального должны быть немедленно госпитализированы с безотлагательным началом лечения. Хронические нарушения нервной анорексии включают остеопороз, дефицит эстрогенов и общий результат недостаточного питания [155]. Необходимо назначить КОК до восстановления овуляторной функции.

Лечение функциональной гипоталамической ановуляции

Лечение хронической ановуляции зависит от расстройств системы «ЦНС–гипоталамус» и должно быть направлено на исключение первопричины (коррекция стресса и массы тела, снижение физической нагрузки). Успешность лечения этого болезненного состояния важна и потому, что эти пациентки в будущем могут страдать остеопорозом. Для значительного количества женщин спонтанное восстановление менструальной функции происходит после изменения стиля жизни, психологических установок или приспособления к окружающему стрессу. В связи с этим первоначальное лечение должно быть направлено на то, чтобы изменить стиль жизни пациенток (при этом важно учитывать потребности каждой). Для тех, у кого сохраняется аменорея, разумно исследование репродуктивного статуса 1 раз в 4–6 мес.

Изменение ответа на стресс путем когнитивно-поведенческой терапии является обоснованным подходом к снижению уровня эндогенного стресса у женщин с гипоталамической аменореей. Этот подход изучали у 16 пациенток с гипоталамической

Медицинские книги
@medknigi

аменореей, рандомизированных в группу когнитивно-поведенческой терапии или наблюдения на период 20 нед [167]. Дизайн терапии был направлен на отношение и привычки в потреблении пищи, физических упражнениях, внешнем виде, навыки решения проблем и уменьшение стресса. В исследовании получены впечатляющие результаты. Примерно у 88% женщин в группе когнитивно-поведенческой терапии наступила овуляция по сравнению с 25% в группе наблюдения [167]. Эти результаты свидетельствуют о важной роли эндогенного стресса в развитии и поддержании гипоталамической аменореи и о том, что модификация ответа на стресс позволяет восстановить нормальный менструальный цикл.

В ситуациях, когда ановуляция длится более 6 мес и невозможно прекратить действие причины, вызвавшей развитие этого состояния (у профессиональных спортсменов, балерин), важно понимание долговременных эффектов гипоэстрогении, особенно в отношении костного обмена. В добавление к эстрогенному дефициту в развитии потери костной ткани принимают участие дефицит ИФР-1, гиперкортицизм, а также пищевой фактор [168]. К сожалению, эпидемиологические данные по риску возникновения переломов и о пользе ЗГТ скудны [158, 168]. На основе исследования женщин репродуктивного возраста с удаленными яичниками или леченных ГнРГ по поводу эндометриоза определено значительное снижение плотности костной ткани даже в течение 6 мес аменореи. Поскольку эти пациентки часто сопротивляются назначению терапии, необходимо использовать результаты исследования плотности костной ткани поясничных позвонков и бедренной кости для убеждения начать ЗГТ. Если пациентка не входит в группу риска по тромбоэмболии и не курит, для ЗГТ показано использование низкодозированных ОК. Альтернативой может служить комбинация конъюгированных эстрогенов (КЭ) (0,625 мг) и МПА (2,5 мг) в день. Гестаген (МПА) добавляют отдельно для предупреждения гиперплазии эндометрия.

Если пациентка желает восстановить овуляцию, с тем чтобы забеременеть в будущем, наиболее физиологическим будет назначение индукции овуляции посредством пульсирующего режима ГнРГ. Это в настоящее время лучший метод, поскольку причина ановуляции — снижение эндогенного уровня ГнРГ. Пульсирующее внутривенное введение 5 мкг ГнРГ каждые 90 мин доказало свою эффективность [169]. Интенсивность мониторирования уровня эстрадиола в плазме или развития фолликулов можно минимизировать, так как ответ фолликулов яичников и уровень гонадотропинов подражает нормальному менструальному циклу. У этих пациенток продолжение пульсирующего режима ГнРГ или введение 4 доз ХГЧ по 1500 МЕ внутримышечно каждые 3 дня может поддерживать функцию желтого тела. Результаты внутривенного введения ГнРГ приводят к восстановлению овуляции в среднем в 90% случаев, к возникновению беременности — в 30%, а уровень гиперстимуляции составляет менее 1% на каждый цикл лечения. Поскольку внутривенная помпа с ГнРГ не является практическим выбором для многих женщин, альтернативная стратегия предполагает использование подкожного введения рекомбинантного ФСГ для развития 1–3 фолликулов с последующей индукцией овуляции в/м введением ХГЧ и поддержкой лютеиновой фазы в/м ХГЧ или масляным раствором прогестерона.

Хроническая ановуляция вследствие заболеваний гипофиза

Наиболее частая причина ановуляции, связанная с гипофизом, — гиперпролактинемия, вызываемая пролактиномами или другими функциональными или анатомическими состояниями гипофиза. Такие расстройства, как правило, связаны с нарушением регуляции секреции гонадотропинов.

Медицинские книги
@medknigi

Хроническая ановуляция вследствие избытка андрогенов

Наиболее распространенным заболеванием, связанным с яичником и хронической ановуляцией, является СПКЯ. Нерегулярные менструации и/или аменорея и выброс андрогенов — часто наблюдаемые проявления СПКЯ. Другие причины ановуляции — стероид-секретирующие опухоли яичников и преждевременное прекращение функции яичников. Избыток андрогенов, происходящий из экстрагонадных источников (заболевания надпочечников), также ассоциируется с ановуляцией.

ПОДХОД К ПАЦИЕНТКЕ С ИЗБЫТКОМ АНДРОГЕНОВ

Два натуральных андрогена — тестостерон, транспортируемый к органу-мишени с кровью, и ДГТ, который первично образуется тканями-мишенями. Увеличенные уровни этих андрогенов могут приводить к гирсутизму, который проявляется избыточным ростом волос на теле или вирилизацией (более выраженная форма избытка андрогенов). Гирсутизм — грубые терминальные волосы в нехарактерных для женщин местах — на лице в области щек, над верхней губой и на подбородке (рис. 1.24, А и Б). Присутствие волос на срединной линии груди также важно (рис. 1.24, В). Кроме того, мужской тип оволосения — волосы на внутренней поверхности бедер, пояснице, продолжающиеся между ягодиц, — признаки избытка андрогенов. Умеренное количество волос на предплечьях и голенях само по себе не является ненормальным, даже несмотря на то, что это смущает пациентку и может быть ошибочно принято за гирсутизм. Предложено несколько систем подсчета для измерения гирсутизма. Одна из наиболее детализированных шкал была предложена Ferriman, Gallwey [170]. Практическая и клиническая польза измерения гирсутизма заключается в детальном описании оволо-

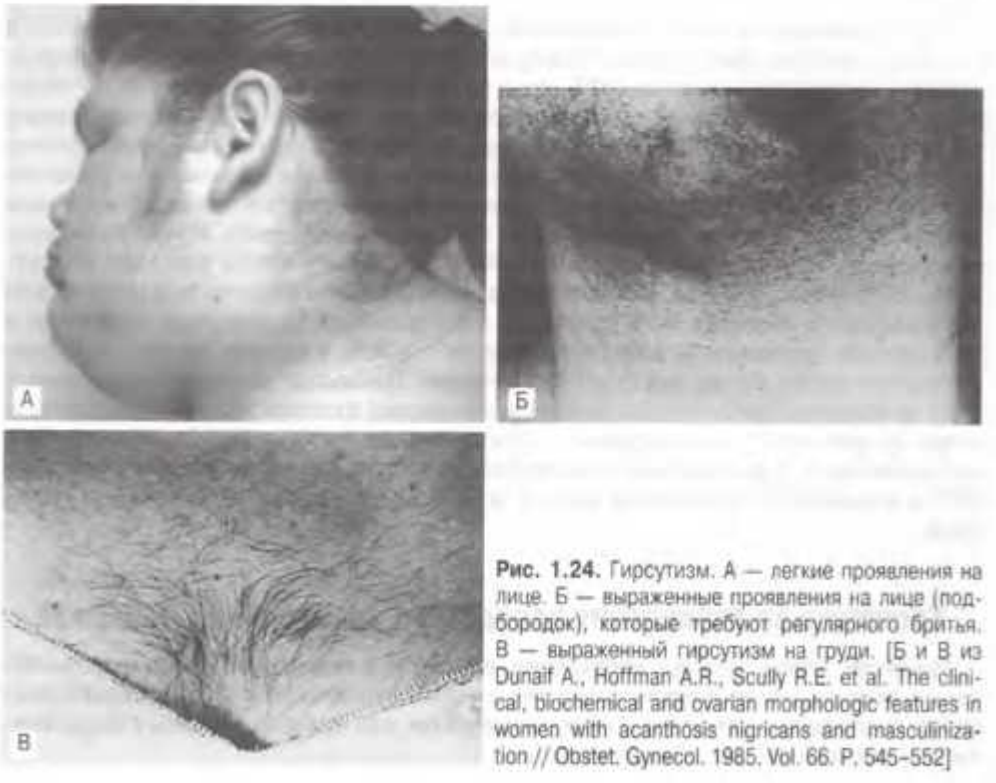


Рис. 1.24. Гирсутизм. А — легкие проявления на лице. Б — выраженные проявления на лице (подбородок), которые требуют регулярного бритья. В — выраженный гирсутизм на груди. [Б и В из Dunaif A., Hoffman A.R., Scully R.E. et al. The clinical, biochemical and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization // Obstet. Gynecol. 1985. Vol. 66. P. 545–552]

Медицинские книги
@medknigi

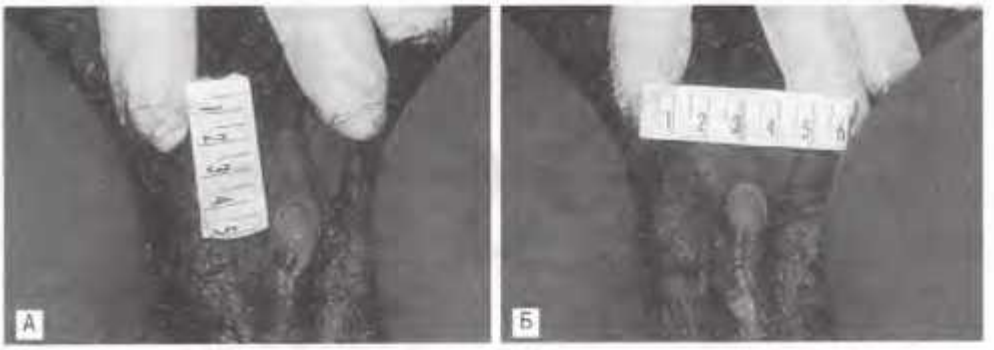


Рис. 1.25. Выраженная клиторомегалия, происходящая из тестостерон-секретирующей опухоли яичника. А — общая длина клитора составляет приблизительно 4 см (при норме менее 1 см). Б — поперечный диаметр клитора составляет 1,5 см (норма <0,7 см)

сения с помощью простых рисунков и фотографий. В частности, фотографии являются незаменимым способом точного документирования степени гирсутизма.

В противоположность гирсутизму вирилизация является более выраженной формой избытка андрогенов и предполагает значительно более высокие уровни продукции тестостерона. Эти проявления включают височное облысение, понижение тембра голоса, уменьшение размера груди, увеличение мышечной массы, потерю женских контуров тела и увеличение клитора (рис. 1.25). Даже если уровни тестостерона умеренно увеличены (<1,5 нг/мл), височное облысение и клиторомегалия могут наблюдаться после длительного промежутка времени (>1 года) присутствия постоянного избытка андрогенов. Значительное увеличение в секреции андрогенов (как это происходит при продукции опухолями) приводит к более яркой картине вирилизации в течение короткого промежутка времени (менее нескольких месяцев) (см. рис. 1.25).

Измерение увеличенного клитора может быть использовано для подсчета степени вирилизации. Длина клитора более 10 мм считается аномальной (см. рис. 1.25). Как правило, это величина изменяющаяся. Увеличение диаметра — более выраженный индикатор андрогенного воздействия. Нормальным считают диаметр клитора менее 7 мм в основании головки (см. рис. 1.25). Наиболее точное определение клиторомегалии включает использование клиторального индекса (соотношение ширины и длины головки клитора). Клиторальный индекс более 35 мм^2 считается аномальным и статистически коррелирует с избытком андрогенов [171].

ПРОИСХОЖДЕНИЕ АНДРОГЕНОВ

Два природных С19-стероида способны действовать как андрогены на органы-мишени: тестостерон и ДГТ. В этой главе использование термина «андроген» относится к каждому из этих стероидов. Почти во всех тканях-мишенях тестостерона определяется активность 5α-редуктазы, которая превращает тестостерон в ДГТ, или ароматазы, которая вырабатывает эстрадиол по интракринному механизму. Остается непонятным, имеет ли тестостерон прямое биологическое влияние, которое не зависит от ДГТ или местного синтеза эстрогенов. К настоящему времени не получено убедительных данных о том, что другие С19-стероиды, включая андростендион, ДГЭА и дегидроэпиандростендиона сульфат (ДГЭА-С) имеют биологическую активность.

Тестостерон у женщин репродуктивного возраста образуется двумя основными путями: прямой секрецией яичником, составляющей приблизительно треть от общей продукции тестестерона, и превращением предшественника андростендиона в тестостерон в периферических экстрагонадных тканях, составляющим приблизительно две

Медицинские книги
@medknigi

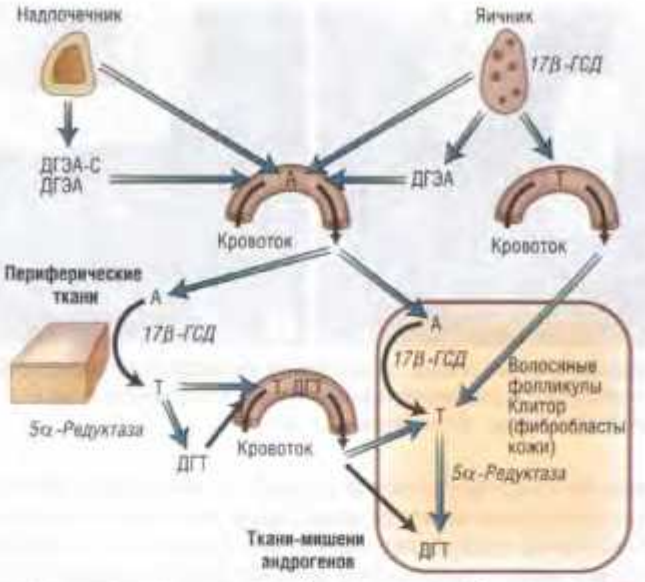


Рис. 1.26. Биосинтез андрогенов у женщин. Существует два биологически активных андрогена, тестостерон (Т) и дигидротестостерон (ДГТ). В зависимости от фазы менструального цикла или от состояния постменопаузы 20–30% тестостерона секретируется яичником. Оставшаяся часть продукции Т — превращение циркулирующего андростендиона (А) в тестостерон в некоторых периферических тканях. Оба, надпочечниковый и яичниковый, способствуют циркулирующему А прямо или опосредованно в зависимости от фазы цикла, от репродуктивного или постменопаузального периода и от хронологического возраста. Более того, Т может также формироваться локально в тканях-мишенях андрогенов. В результате Т превращается в более активный андроген дигидротестостерон внутри клеток и тканей-мишеней. Например, локальная конверсия Т в дигидротестостерон в фибробластах кожи гениталий, а также в фолликулах волос усиливает андрогенное воздействие, стимулирующее увеличение клитора и гирсутизм. Активность фермента 17β-ГСД в периферических тканях может быть обеспечена белковыми продуктами нескольких генов с перекрывающимися функциями; HSD17B1, восстановительный фермент 17β-ГСД, кодируется специфическим геном, экспрессируемым в основном в яичнике. ДГЭА — дегидроэпиандростерон; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат; ГСД — гидроксистероиддегидрогеназа

трети от продукции тестостерона (рис. 1.26) [172]. Эти периферические ткани включают кожу и жировую ткань. Андростендион, прямой предшественник тестостерона, образуется яичниковой и надпочечниковой тканями. С19-стероиды, ДГЭА и ДГЭА-С надпочечникового происхождения и ДГЭА яичникового происхождения опосредованно способствуют формированию тестостерона, будучи сначала конвертированными в андростендион, который далее конвертируется в тестостерон (см. рис. 1.26).

Тестостерон является андрогеном, а ДГЭА-С — биологически инертным стероидом. Только андростендион может конвертироваться напрямую в тестостерон. Уровень конверсии циркулирующего андростендиона в тестостерон в экстрагонадных тканях составляет около 5% как у мужчин, так и у женщин.

Тестостерон должен быть конвертирован в более активный стероид, ДГТ, для того чтобы проявить полный андрогенный эффект на таких тканях-мишенях, как волосяные фолликулы и наружные гениталии [94, 111]. Например, для активности фибробластов в коже гениталий необходимо заполнение рецепторов ДГТ. Эта конверсия катализируется ферментом 5α-редуктаза и происходит в печени внутри андрогенных клеток-мишеней, например фибробластах кожи гениталий (интракринный эффект) [94].

Андрогенная активность в тканях-мишенях определяется, как минимум, локальной активностью 5α-редуктазы и частично содержанием рецепторов к андрогенам.

Медицинские книги
@medknigi

Андрогеновые рецепторы опосредуют андрогенную активность в органах-мишенях (см. рис. 1.26) [111, 173]. Другие локальные ферменты в тканях-мишенях, отличные от 5α-редуктазы (ароматазы и 17-ГСД или кеторедуктаза), также регулируют активность андрогенного воздействия посредством конвертирования тестостерона в андрогенно неактивный андростендион или эстрадиол, активный эстроген. Таким образом, существует баланс между усилением андрогенной активности при формировании ДГТ и уменьшением андрогенности в случае, когда синтезируются неактивные С19-стероиды или когда в тканях-мишенях и других экстрагонадных тканях из тестостерона формируется эстрадиол. В частности, метаболизм тестостерона в ДГТ либо андростендиона в эстрадиол в этих тканях важен при развитии андрогензависимых (гирсутизм, вирилизация) и эстрогензависимых заболеваний (опухоли груди и эндометрия) (см. рис. 1.19 и 1.26).

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ АНДРОГЕНА

Тестостерон циркулирует в трех формах: связанной с ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны); несвязанной с ГСПГ, но свободно ассоциированной с альбумином; несвязанной ни с глобулином, ни с альбумином, то есть свободный или диализируемый тестостерон. Биологически активный тестостерон включает две — свободную и связанную с альбумином — фракции. Таким образом, тестостерон крови, способный диффундировать в ткани-мишени, называется биодоступным, или не связанным с ГСПГ, тестостероном.

ГСПГ — один из первичных регуляторов, которые определяют количества циркулирующих связанного и биодоступного тестостерона, способного влиять на ткани-мишени. Условия, снижающие ГСПГ-связывание (например, избыток андрогенов, ожирение, акромегалия, гипотиреоидизм, заболевание печени), также увеличивают биодоступный тестостерон, тем самым повышая его эффект. ГСПГ, кроме того, регулирует количество циркулирующего биодоступного эстрадиола через связывание значительной фракции циркулирующего эстрадиола. Следовательно, условия, снижающие уровни ГСПГ, способствуют увеличению уровней биоактивного эстрадиола.

Измерение связанных не с ГСПГ (биодоступных) форм тестостерона предполагает, что в состоянии избытка андрогенов возможно более точное определение субтильных форм гирсутизма. Несмотря на то что диагностическое значение этого измерения действительно превосходит измерение общего тестостерона, корреляция между общим и не связанным с ГСПГ тестостероном сильная. Биоактивный тестостерон, как правило, может быть предсказан исходя из известного общего уровня тестостерона [174]. Цель измерения общего тестостерона в плазме — оценка избытка циркулирующего андрогена и определение сверхвысоких уровней гормона, которые могут происходить из андроген-секретирующих опухолей.

Нормальные уровни андрогенов в плазме, особенно свободного тестостерона, определяемого радиоиммунологическим анализом, отличаются от лаборатории к лаборатории. По этой причине группа исследователей сравнила уровни свободных андрогенов в плазме, измеренные методом равновесного диализа, с результатами, полученными от прямых радиоиммунологических измерений, а также полученными при расчете андрогенового индекса, 100×тестостерон/ГСПГ, простого индекса, коррелирующего с уровнем свободного тестостерона [175]. Рассчитанные с использованием индекса свободного андрогена значения свободного тестостерона хорошо коррелировали с результатами, полученными путем равновесного диализа. Наоборот, прямой радиоиммунологический метод имел недопустимо большую систематическую ошибку и случайную изменчивость и не коррелировал с результатами, полученными методом равновесного диализа. Более того, нижний предел определения был наибольшим для прямого радиоиммунологического метода в сравнении с равновесным диализом или

Медицинские книги
@medknigi

рассчитанным свободным тестостероном [175]. Таким образом, врач должен быть осведомлен об ограничениях радиоиммунологического исследования, проводимого без жесткого контроля качества.

Для практических целей определение уровней всех С19-стероидов не является клинически необходимым у большинства пациентов, имеющих избыток андрогенов. Наиболее полезный первичный тест — определение уровня общего тестостерона в плазме. Аномальный уровень в присутствии гирсутизма или вирилизации может быть ассоциирован с СПКЯ, гипертекозом, неклассической формой ВДКН или андроген-секретирующей опухолью. Большинство андроген-секретирующих опухолей происходит из яичника. Вероятность опухоли сильно коррелирует с ростом уровней тестостерона. Нижеперечисленные исследования могут лежать в основе диагностики соответствующей клинической картины заболевания: уровень в плазме 17-гидроксипрогестерона (неклассическая форма дисфункции коры надпочечников, ВДКН, см. подробности ниже), уровень пролактина и тиротропина в плазме (незначительный избыток андрогенов, связанный с гиперпролактинемией), уровень ФСГ и ЛГ в плазме (увеличение ЛГ/ФСГ соотношения при СПКЯ), уровень ДГЭА в плазме (опухоли коры надпочечников), а также визуализирующие методы исследования яичников и коры надпочечников (СПКЯ, опухоли).

ИСТОЧНИКИ ИЗБЫТКА АНДРОГЕНОВ

Различные заболевания приводят к избытку андрогенов. Это могут быть «необычные» состояния: ятрогенный, или вызванный лекарствами, избыток андрогенов, врожденная неопределенность гениталий (например, избыточное внутриутробное образование андрогенов при женском псевдогермафродитизме), а также состояния, связанные с беременностью (лютеома беременности, множественные лютеинизированные кисты). Эти «необычные» причины и относительно более распространенные заболевания, связанные с избытком андрогенов, представлены в табл. 1.2. Термин «экстраовариальный стероид» используют как синоним экстрагландулярного, экстрагонадного или периферического формирования стероидов.

Таблица 1.2. Причины избытка андрогенов у женщин репродуктивного возраста

Яичники
• СПКЯ. • Гипертекоз (тяжелый вариант СПКЯ). • Опухоли яичников (например, опухоль Сертоли–Лейдига)
Надпочечники
• Неклассическая надпочечниковая гиперплазия. • Синдром Кушинга. • Резистентность к глюкокортикоидам. • Опухоли надпочечников (например, аденома, карцинома)
Особые состояния во время беременности
• Лютеома беременности. • Лютеинизация фолликулярных кист яичников. • Дефицит ароматазы у плода
Другое
• Гиперпролактинемия, гипотиреоз. • Лекарственные препараты (даназол, тестостерон, анаболические средства). • Идиопатический гирсутизм (нормальный уровень тестостерона у овулирующих женщин). • Идиопатическая гиперандрогения (пациентки, не попадающие ни в одну из вышеперечисленных категорий)

Медицинские книги
@medknigi

Вообще распространенность заболеваний, связанных с избытком андрогенов, составляет: СПКЯ – 72,1% (пациентки без овуляции – 56,6%; умеренно вовлеченные пациентки с овуляцией – 15,5%); идиопатическая гиперандрогения – 15,8%; идиопатический гирсутизм – 7,6%; неклассическая дисфункция коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы – 4,3%; андроген-секретирующие опухоли – 0,2% [176].

Во всех гиперандрогенных заболеваниях андрогены происходят из более чем одного источника (см. рис. 1.26). Так, секреция тестостерона увеличена при СПКЯ, при этом большая часть образуется экстраовариально из существенно увеличенного уровня андростендиона яичникового происхождения. Более того, у пациенток с СПКЯ также увеличена продукция надпочечниками ДГЭА-С, который (после периферической конверсии в ДГЭА, а далее в андростендион) опосредованно способствует экстраовариальной продукции тестостерона.

Избыток андрогенов при первичной аменорее требует исключения внутриутробной неправильной половой дифференцировки. Более того, до начала серьезного исследования гирсутизма или вирилизации врачу следует исключить употребление экзогенных андрогенов. Было бы правильным попросить пациентку перечислить все употребляемые лекарственные препараты, включая инъекции. Как правило, это более полезно, чем просто спросить пациентку, употребляет она андрогены или нет. Препараты, которые могут вызывать вирилизацию или гирсутизм, связаны с тестостероном. Их перечень включает анаболические стероиды или препараты со схожим составом.

Наиболее частая определяемая причина избытка андрогенов – СПКЯ. СПКЯ обсуждается в другом разделе этой главы. В настоящем разделе сначала опишем некоторые другие причины, связанные с гирсутизмом или вирилизацией. Затем будет изложена упрощенная стратегия лечения, которая может быть применена к большинству гирсутных пациенток внутри группы СПКЯ с неклассической формой ВДКН и идиопатическим гирсутизмом.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИРСУТИЗМ

Гирсутизм определяется субъективно по наличию у женщин роста терминальных волос по мужскому типу, который настолько влияет на качество жизни, что заставляет обратиться за медицинской помощью. Гирсутизм необходимо дифференцировать от гипертрихоза, при котором избыточный рост волос не ограничен андрогензависимыми зонами, и включает пушковые волосы или эмбриональный пушок. Гипертрихоз является фенотипом, не связанным с ростом волос по мужскому типу, и он не поддается лечению стандартными для гирсутизма препаратами.

Избыточный рост волос в отсутствие заметных признаков избытка андрогенов относят к идиопатическому или конституциональному; он встречается чаще всего в определенных этнических группах, особенно у жительниц районов бассейна Средиземного моря [111]. Он носит название гирсутизма при наличии регулярного менструального цикла и нормального уровня тестостерона плазмы. Идиопатический гирсутизм не ассоциируется ни с какими признаками вирилизации. Его причины окончательно не выяснены. Считается, что женщины с идиопатическим гирсутизмом имеют значительно повышенный уровень активности 5α-редуктазы в коже [177]. Присутствие или отсутствие подобной ассоциации окончательно не установлено. Также неясно, какая из изоформ ферментов 5α-редуктазы (тип 1 или 2) доминирует при развитии идиопатического гирсутизма [111].

Идиопатический гирсутизм диагностируют у женщин с гирсутизмом [111], нормальной овуляторной функцией и нормальным уровнем общего или свободного тестостерона. В целом более 80% женщин с циклическими предсказуемыми менструациями имеют овуляцию. Овуляторная функция может быть верифицирована

Медицинские книги
@medknigi

по уровню прогестерона, который должен быть по меньшей мере 5 нг/мл на 7-й день лютеиновой фазы цикла. 7-й день лютеиновой фазы соответствует 21-му дню 28-дневного менструального цикла или 28-му дню 35-дневного менструального цикла. Присутствие олигоовуляции или ановуляции у гирсутных женщин после исключения определенных заболеваний (гипотиреоза, гиперпролактинемии или неклассической ВДКН) связывают с СПКЯ [111]. Дисфункция щитовидной железы и гиперпролактинемия должны быть исключены посредством измерения уровня ТТГ и пролактина. Базальный уровень 17-гидроксипрогестерона в фолликулярную фазу измеряется для исключения дефицита 21-гидроксилазы, неклассической ВДКН. Использование экзогенных андрогенов также должно быть исключено. Итак, в заключение следует отметить, что диагноз идиопатического гирсутизма — диагноз исключения, при котором овуляторная дисфункция, повышенный уровень циркулирующего тестостерона, а также другие причины избытка андрогенов должны быть исключены.

АНДРОГЕН-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ И НАДПОЧЕЧНИКОВ

Большинство андроген-секретирующих опухолей происходит из яичника. Эти яичниковые опухоли секретируют большие количества тестостерона или его предшественника андростендиона. Список опухолей включает: опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, опухоли из клеток хилуса, опухоли из липоидных клеток, а также редко опухоли из гранулезных клеток. Стероидогенные яичниковые опухоли, такие как эпителиальные цистаденомы или цистаденокарциномы, могут продуцировать факторы, которые стимулируют стероидогенез в прилежащей неопластической строме и индуцировать продукцию значительных количеств предшественников андрогенов, таких как андростендион, приводящих к клинически заметному увеличению андрогенов. Около 5% андростендиона превращается в тестостерон в экстраовариальных тканях, опухоли из клеток способствуют в конечном счете избытку андрогенов (см. рис. 1.26).

Опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, которые составляют менее 1% всех солидных яичниковых опухолей, чаще всего возникают во 2–4-й декаде жизни, тогда как опухоли из клеток хилуса чаще образуются у женщин в постменопаузе. С течением времени симптомы избытка андрогенов вызывают необходимость у пациентки обратиться за медицинской помощью; при этом опухоли из клеток Сертоли–Лейдига увеличиваются до размера, пальпируемого при бимануальном исследовании, а опухоли из клеток хилуса остаются небольшими. У женщин с этими типами опухолей наблюдают значительное увеличение уровня тестостерона. Гранулезоклеточные опухоли первично образуют эстрадиол, но иногда могут продуцировать и тестостерон.

Быстропрогрессирующие симптомы избытка андрогенов предполагают андроген-продуцирующую опухоль, если не доказано обратное. Быстрое прогрессирование характерно как для яичниковых, так и надпочечниковых андроген-секретирующих опухолей, возникают больше признаки дефеминизации (потеря женских очертаний тела, уменьшение размеров груди), нежели андрогенизации. С ростом опухоли образуется больше и больше тестостерона, который усиливает гирсутизм и вирилизацию. Для всех опухолей яичников характерно увеличение уровня тестостерона. Этот процесс может быть медиирован двумя механизмами: продукцией и секрецией тестостерона непосредственно опухолью или секрецией больших концентраций андростендиона, которые конвертируются в тестостерон в экстрагонадных тканях. Уровни тестостерона, продуцируемые определенными опухолями яичников (например, опухолью из клеток Сертоли–Лейдига), могут быть уменьшены назначением агониста ГнРГ [178]. Следовательно, использование ГнРГ не может основываться на дифференциации опухоли от другого функционального состояния.

Медицинские книги
@medknigi

При интерпретации уровней тестостерона врач должен в первую очередь знать нормальные значения для данной конкретной лаборатории. Значение, превышающее нормальное в 3 раза (или >2 нг/мл), предполагает опухоль, особенно если клинические симптомы подтверждают этот диагноз. Необходимо помнить, что более низкий уровень тестостерона иногда наблюдается при вирилизирующих опухолях яичника. При подозрении на андроген-секретирующую опухоль измерение уровня андростендиона может быть также полезным. Кроме того, существенно увеличенный уровень андростендиона может быть проявлением опухоли яичника или надпочечника. При определении высокого уровня тестостерона и сопутствующих клинических проявлений тщательное трансвагинальное УЗИ должно быть доступным для выявления опухоли яичника. Трансвагинальное УЗИ – наиболее чувствительный метод для определения опухолей яичника.

В противоположность андроген-секретирующим опухолям яичников тестостерон-секретирующие опухоли надпочечников чрезвычайно редки. Клетки надпочечниковой тестостерон-продуцирующей опухоли похожи на клетки хилуса яичника, которые, в свою очередь, подобны клеткам Лейдига. Эти опухолевые клетки образуют тестостерон и могут быть стимулированы и ЛГ, и ХГЧ. Таким образом, у пациенток с тестостерон-продуцирующими аденомами надпочечников секреция тестостерона обычно снижается после подавления ЛГ и повышается после стимуляции ХГЧ. Кроме того, описаны случаи тестостерон-секретирующего адренокортикального рака [179].

Вирилизирующие надпочечниковые опухоли обычно секретируют большие количества ДГЭА-С, ДГЭА и андростендиона, тогда как тестостерон появляется, как правило, в результате экстраовариальной конверсии этих предшественников. Уровни ДГЭА-С в плазме значительно повышены при большинстве вирилизирующих опухолей надпочечников [180]. При превышении ДГЭА-С 8 мг/мл необходимо провести сканирование компьютерным или магнитно-резонансным томографом, за исключением случаев с длительной предшествующей картиной СПКЯ (длительная клиническая картина симптомов без вирилизации). В последнем случае, вероятно, следует искать функциональную аномалию надпочечников: ферментный дефект (врожденная гиперплазия коры) или необъяснимое гиперфункциональное состояние, часто ассоциируемое с СПКЯ. При подобных обстоятельствах сканирование может быть задержано до получения результатов других исследований.

Уровни различных надпочечниковых стероидов, включая глюкокортикоиды, могут быть увеличены в различных комбинациях при опухолях надпочечников. Таким образом, невозможно описать особую комбинацию гормонов, характеризующую надпочечниковую опухоль [180]. В общем, сверхвысокие уровни ДГЭА-С (>8 мг/мл) предполагают надпочечниковую опухоль. Тестостерон-секретирующие опухоли надпочечников встречаются чрезвычайно редко. Вирилизирующие яичниковые опухоли, с другой стороны, диагностируют намного чаще, чем таковые в надпочечниках. Если картина напоминает андроген-секретирующую опухоль и яичники нормальные по данным трансвагинального УЗИ, следующими должны быть изучены надпочечники.

Увеличение концентрации тестостерона в 3 раза по сравнению с нормальной (или >2 нг/мл), а также ДГЭА-С выше 8 мг/мл – повод для дальнейшего исследования яичникового или надпочечникового источника избыточного андрогена. Необходимо особо отметить, что приведенные цифры указываются как рекомендации, а не правила. Особое внимание должно быть уделено следующим исключениям. Во-первых, поскольку опухоли секретируют андрогены эпизодически, необходимо более одного исследования для определения значительно повышенного уровня андрогенов [181]. Во-вторых, другие стероиды-предшественники часто также имеют повышенные концентрации (особенно андростендион), что соответственно диктует необходимость

Медицинские книги
@medknigi

их измерения. И наконец, опухоли могут вызывать умеренное повышение ДГЭА-С и тестостерона. В частности, даже умеренное повышение уровня андрогенов у женщин в постменопаузе подозрительно на предмет андроген-секретирующей опухоли. В подтверждение сказанного значительно повышенный уровень тестостерона в плазме может быть обнаружен у женщин с тяжелой формой гипертекоза яичников даже при отсутствии опухоли.

Недавнее начало вирилизации и ее небольшая продолжительность — показание для дальнейшего исследования даже при незначительном увеличении уровня тестостерона и ДГЭА-С. С учетом прогресса в технологиях сканирования (трансвагинальное УЗИ — для яичниковой патологии, абдоминальное УЗИ, КТ и МРТ — для надпочечников) возможно обнаружение опухолей даже небольшого размера. Однако если опухоль не была диагностирована, может быть полезным исследование яичника или надпочечников после внутривенного введения йодометилнорхолестерина, меченного радиоактивным изотопом, который определяет стероид-продуцирующие опухоли [182]. Данные диагностические исследования должны быть активно проведены до хирургического вмешательства по поводу подозрения на опухоль.

Перед направлением на хирургическое вмешательство врач должен понять, является ли опухоль яичника или надпочечника, выявленная при визуализации, настоящим источником избытка андрогенов. В редких случаях геморрагическая киста желтого тела яичника ошибочно принимается за андроген-секретирующую опухоль, или у женщин с избытком андрогенов может выявляться инциденталома надпочечника, которая не секретирует андрогены. Интраоперационная селективная катетеризация вены яичника или надпочечника может быть последней попыткой для оценки градиента стероидов перед ревизией надпочечника или яичника по поводу небольшой опухоли, особенно при сомнительной клинической картине [183].

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ИЗБЫТОК АНДРОГЕНОВ

Определенное количество надпочечниковых заболеваний, таких как классическая ВДКН, синдром Кушинга, резистентность к глюкокортикоидам, способствует избыточной продукции андрогенов в связи с избытком в надпочечниках предшественников тестостерона. Эти заболевания рассматриваются в других главах. В настоящей главе рассматривается неклассическая форма ВДКН.

Несмотря на то что заболевание очевидно существует, продолжаются дискуссии, касающиеся диагноза и распространенности неклассической ВДКН. Другие термины, используемые для описания данной патологии, — поздняя неполная и скрытая форма ВДКН. Эта форма ВДКН вызывается частичным дефицитом активности 21-гидроксилазы. Несмотря на то что недостаток 11β-гидроксилазы и 3β-гидроксистероиддегидрогеназы может приводить к заболеванию, дефекты в 21-гидроксилазе встречаются в 90% случаев [184].

Клиническая картина практически такая же, как у пациенток с СПКЯ. Распространенность этого заболевания варьирует в соответствии с этническим фоном, данные, сообщаемые различными авторами, также сильно отличаются. Характерные клинические проявления включают ановуляторные маточные кровотечения и прогрессирующий с пубертатного возраста гирсутизм. Эти пациентки рождаются с нормальными гениталиями, отсутствует потеря солей, а также клинические проявления до начала пубертата. Пациентки, предки которых вышли из Северной Европы, имеют меньшую частоту этого заболевания, тогда как евреи ашкенази, испаноязычные американцы, а также пациентки, предки которых были выходцами из Центральной Европы, в большей степени подвержены этому заболеванию [185]. На основании этого рекомендуется проводить скрининг групп высокого риска.

Скрининг пациенток с ановуляторным циклом может начинаться с анализа в 8 ч утра в любой день концентрации 17-гидроксипрогестерона в плазме крови. Несмотря

Медицинские книги
@medknigi

на то что большинство женщин с неклассической ВДКН ановуляторны, некоторые могут иметь регулярные менструации и гирсутизм с начала полового созревания либо только идиопатическое бесплодие [184]. Если у овуляторной пациентки подозревают неклассическую дисфункцию коры надпочечников на основе клинической картины, необходимо во время фолликулярной фазы проанализировать в 8 ч утра концентрацию 17-гидроксипрогестерона, поскольку этот гормон имеет более высокую концентрацию в лютеиновую фазу по сравнению с пролиферативной как у больных, так и у здоровых женщин [184]. Уровень ниже 2 нг/мл помогает достоверно исключить этот диагноз [184].

Диагноз неклассической ВДКН может быть поставлен, если базальный уровень 17-гидроксипрогестерона выше 8 нг/мл. В этом случае нет необходимости проводить другие исследования. Значения между 2 и 8 нг/мл расценивают как увеличенные, но не подтверждающие диагноз неклассической ВДКН. Так, здоровые женщины или пациентки с СПКЯ также могут иметь базальный уровень 17-гидроксипрогестерона в этих пределах [184]. При таких обстоятельствах единственным способом дифференцировать неклассическую ВДКН от СПКЯ будет стимуляционный тест с АКТГ. Тест считается положительным в отношении диагноза неклассической ВДКН при повышении уровня 17-гидроксипрогестерона по меньшей мере до 10 нг/мл через 60 мин после в/в введения АКТГ [186]. Необходимо отметить, что, как правило, более высокий базальный уровень 17-гидроксипрогестерона в пределах от 2 до 8 нг/мл ассоциируется с более высокой вероятностью неклассической ВДКН. Например, в 8 ч утра уровень 17-гидроксипрогестерона выше 4 нг/мл имеет чувствительность 90% по отношению к диагнозу неклассической ВДКН [184].

У пациенток, принадлежащих к этнической группе, в которой высока распространенность заболевания, уровень 17-гидроксипрогестерона должен измеряться в 8 ч утра. К тому же следующие группы пациенток должны иметь скрининговое исследование 17-гидроксипрогестерона: с преждевременным пубархе, у которых избыток андрогенов возник с началом пубертата, женщины с прогрессирующим гирсутизмом или вирилизацией, а также при семейном анамнезе выраженного избытка андрогенов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Существует несколько алгоритмов для дифференциальной диагностики ановуляции, ассоциированной с гирсутизмом и/или вирилизацией. Яркие клинические особенности имеют огромное значение для проведения лабораторного исследования; наиболее важные из них включают время появления и степень выраженности симптомов, а также скорость, с которой они прогрессируют. Высокая скорость прогрессирования выраженного избытка андрогенов предполагает андроген-секретирующую опухоль, пока не будет доказано обратное. В дальнейшем подчеркивается вероятность опухоли у женщин в постменопаузе или репродуктивного возраста, имеющих в анамнезе циклические месячные. Гипертекоз яичников, тяжелый вариант СПКЯ, также приводит к выраженному избытку андрогенов, который может прогрессировать быстро, особенно во время предполагаемого пубертата. Избыток андрогенов, развивающийся в пубертатном периоде, может обозначать СПКЯ или неклассическую ВДКН.

Наиболее полезным первоначальным тестом для оценки избытка андрогенов в плазме крови является общий тестостерон плазмы (табл. 1.3). Уровни тестостерона у большинства нормально овулирующих женщин определяются ниже 0,6 нг/мл, несмотря на то что значения могут варьироваться от лаборатории к лаборатории. Женщины с идиопатическим гирсутизмом имеют регулярные менструации и нормальный уровень тестостерона. В отношении данной группы пациенток дальнейшие исследования не нужны.

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 1.3. Лабораторные методы в дифференциальной диагностике гиперандрогении

Первичное исследование
• Общий тестостерон. • Пролактин. • Тиреотропный гормон
Последующие исследования, базирующиеся на основе клинических проявлений*
• 17-гидроксипрогестерон (анализ выполняют в 8 ч утра). • 17-гидроксипрогестерон спустя 60 мин после в/в введения АКТГ. • Кортизол (8 ч утра) после 1 мг дексаметазона в полночь. • Дегидроэпиандростерона сульфат. • Андростендион. • Исследование яичников (трансвагинальное УЗИ). • Визуализация надпочечников (абдоминальное УЗИ, КТ, МРТ). • Сцинтиграфия после в/в введения радиоактивного меченого холестерина

* Пояснения в тексте.

При повышенном уровне тестостерона у женщин с ановуляторным циклом для исключения ановуляции, вызванной гиперпролактинемией, необходимо измерить концентрацию в плазме ТТГ и пролактина. Для подтверждения или исключения опухоли яичников или СПКЯ также полезно УЗИ яичников. Если этнический фон пациентки (евреи ашкенази, испаноязычные американцы, а также имеющие предков из стран центральной Европы) или семейный анамнез предполагает неклассическую ВДКН, следует провести измерение базального уровня 17-гидроксипрогестерона в плазме в 8 ч утра. Редкие причины избытка андрогенов включают опухоль надпочечников, синдром Кушинга, резистентность к глюкокортикоидам. Для исключения или подтверждения диагноза опухоли надпочечников необходимо провести измерение концентрации ДГЭА-С в плазме крови и исследование надпочечников с помощью методов лучевой диагностики. В зависимости от оснащенности радиологической лаборатории для оценки надпочечников могут быть использованы КТ, МРТ, абдоминальное УЗИ. Для диагностики редких надпочечниковых причин избытка андрогенов может быть проведено скрининговое исследование на синдром Кушинга или резистентности к глюкокортикоидам [187].

Большинство пациенток с хронической ановуляцией и гирсутизмом от слабого до умеренного, возникшего в пубертате, попадают в группу СПКЯ. Эти женщины имеют нормальный или повышенный уровень тестостерона и отсутствие других лабораторных аномалий. Если в результате лабораторного исследования или клинической картины другие диагнозы исключены, может быть выставлен диагноз СПКЯ.

ЛЕЧЕНИЕ ГИРСУТИЗМА

Лечение избытка андрогенов должно быть этиотропным и направленным на подавление аномальной секреции андрогенов. Опухоли, требующие хирургического лечения, детально не описываются. Подавление аналогами ГнРГ может быть первично использовано в лечении гипертекоза яичников. К сожалению, для контроля избытка андрогенов двустороннее удаление яичников необходимо большинству пациенток (см. ниже). Специфическое лечение проводится в отношении пациенток с заболеваниями надпочечников. При синдроме Кушинга лечение проводят в соответствии с источником гиперкортицизма. При классической ВДКН необходимо заместительное введение глюкокортикоидов, как при недостаточности надпочечников. При лечении избытка андрогенов, связанного с неклассической ВДКН, антиандрогенный препарат (например, спиронолактон) может быть использован в комбинации с ОК или глюкокортикоидами. При длительных курсах лечения дозы глюкокортикоидов, необходи-

Медицинские книги
@medknigi

мые для подавления надпочечников, как правило, могут вызывать симптомы и признаки избытка глюкокортикоидов. В связи с этим при лечении избытка андрогенов предпочтение должно быть отдано комбинации антиандрогена и ОК, особенно если пациентка отвечает на проводимое лечение снижением гирсутизма.

Ниже обсуждаются лекарства, которые используются для лечения избытка андрогенов и гирсутизма.

Оральные контрацептивы

Оральные контрацептивы (ОК) снижают концентрацию циркулирующих предшественников тестостерона и андрогенов через супрессию ЛГ и стимуляцию ГСПГ и, таким образом, уменьшают проявления гирсутизма у гиперандрогенных пациенток [111]. ОК снижают уровень циркулирующих андрогенов при СПКЯ и действуют совместно с антиандрогенами. Также возможно, что ОК могут в дальнейшем улучшать результаты антиандрогенной терапии при идиопатическом гирсутизме. Рекомендуется использовать ОК, содержащие 30 или 35 мкг этинилэстрадиола, для достижения эффективной супрессии ЛГ [111]. В метаанализе показано, что терапия ОК в течение 6 мес снижает показатель шкалы гирсутизма Ферримана–Галвея в среднем на 27% [188].

Спиронолактон

Наиболее распространенный блокатор андрогенов, используемый для лечения гирсутизма в США, — спиронолактон, антагонист альдостерона, структурно относящийся к гестагенам. Спиронолактон эффективен для лечения аномального роста волос, связанного с СПКЯ или идиопатическим гирсутизмом. Прием спиронолактона в течение 6 мес снижает показатель шкалы гирсутизма Ферримана–Галвея в среднем на 38,4%.

В связи с тем что механизм действия спиронолактона отличается от механизма действия ОК, общая эффективность увеличивается при совместном назначении этих препаратов, в том числе в отношении пациенток с идиопатическим гирсутизмом. Кроме ингибирования стероидогенеза и действия как антагониста андрогенов, спиронолактон обладает значительным эффектом ингибирования активности 5α-редуктазы [111, 189]. Фундаментальные и отдельные клинические исследования четко подтвердили эффективность спиронолактона для лечения гиперандрогении; предполагают, что основной эффект относится к периферическому блокированию продукции и действия андрогенов [111].

Дозы спиронолактона различаются в различных клинических исследованиях от 50 до 400 мг ежедневно. Несмотря на то что дозы в 100 мг ежедневно эффективны для лечения гирсутизма, более высокие дозы (от 200 до 300 мг/день) могут быть предпочтительными у женщин с экстремальной формой гирсутизма или у пациенток со значительным ожирением [111, 189]. Таким образом, рекомендуется начинать с дозы в 100 мг ежедневно и постепенно увеличивать ее на 25 мг в день каждые 3 мес до достижения 200 мг в день с учетом клинического ответа. Этот подход может быть полезным для минимизации таких побочных эффектов, как гастрит, сухая кожа и ановуляция. У пациенток с нормальной функцией почек практически никогда не наблюдается гиперкалиемия. Гипотензия также редка — за исключением пожилых женщин. Мониторинг, как правило, обязателен для контроля уровня электролитов и артериального давления в течение первых 2 нед каждого изменения дозы. Регулирование дозы, как и у других антиандрогенов, должно проводиться после 3–6 мес, что объяснимо скоростью цикла развития волоса.

Пациентки обычно первично отмечают проходящий диуретический эффект. Некоторые женщины, имеющие нормальные менструальные циклы, жалуются на нерегулярные менструации при применении спиронолактона. Последнее ликвидируется за счет снижения дозы или добавления ОК. Механизм аномального кровотечения неясен. У женщин с олигоменореей, например при СПКЯ, могут восстановиться нор-

Медицинские книги
@medknigi

мальные менструации. Частично это может быть объяснено изменениями в уровнях циркулирующих андрогенов, несмотря на то что лишь изредка отмечено снижение уровня ЛГ [190]. Другое важное соображение — потенциальный феминизирующий эффект антиандрогенов на гениталии плода с генотипом 46,XY. Таким образом, женщины, принимающие спиронолактон, должны быть обеспечены эффективной контрацепцией.

Ципротерона ацетат®

Ципротерон (ципротерона ацетат®) — производное 17-гидроксипрогестерона ацетата с выраженными прогестагенными свойствами. Ципротерона ацетат® действует как антиандроген, конкурирующий с ДГТ и тестостероном за связывание с андрогенными рецепторами. Существуют также некоторые факты, что ципротерона ацетат® и этинилэстрадиол в комбинации могут ингибировать активность 5α-редуктазы в коже [191]. Ципротерона ацетат® в настоящее время недоступен в США, но используется в других странах. Лекарство в основном назначается в дозах от 50 до 100 мг с 5-го по 15-й день лечебного цикла. В связи с медленным метаболизмом он назначается в начале лечебного цикла, тогда как этинилэстрадиол при добавлении обычно используется по 50 мг с 5-го по 26-й день. Этот режим необходим для контроля менструации и обычно называется обратным режимом. Ципротерона ацетат® в дозах от 50 до 100 мг/день в комбинации с этинилэстрадиолом от 30 до 35 мг/день столь же эффективен, как комбинация спиронолактона и ОК для лечения гирсутизма [111]. В меньших дозах (2 мг) ципротерона ацетат® назначают как ОК в ежедневной комбинации с 50 или 35 мкг этинилэстрадиола. Этот режим подходит для пациенток с мягкой формой гиперандрогении [111].

Финастерид

Финастерид ингибирует активность 5α-редуктазы и первоначально использовался для лечения гиперплазии простаты. Он также может быть применен для лечения гирсутизма [192, 193]. После 6 мес приема препарата в дозе 5 мг/день наблюдается значительное уменьшение гирсутизма без проявления побочных эффектов. У женщин с гирсутизмом падение уровня циркулирующих андрогенов незначительно и не может быть использовано для мониторирования терапии, поскольку эти лечебные режимы повышают уровень тестостерона, при этом уровень ГСПГ остается неизменным [192]. В метаанализе показано, что терапия финастеридом в течение 6 мес снижает показатель шкалы гирсутизма Ферримана–Галвея в среднем на 20,3% [188].

Финастерид первично ингибирует 5α-редуктазу 2-го типа. Этот препарат имеет лишь частичную эффективность, так как в развитии гирсутизма играют роль рецепторы обоих типов. Несмотря на то что длительное использование финастерида не исследовано, одним из преимуществ этого препарата является слабая выраженность побочного действия. В ходе одного из исследований показана годичная эффективность лечения гирсутизма [194]. Также было отмечено, что финастерид менее эффективен, чем спиронолактон, в отношении уменьшения гирсутизма [111]. Тем не менее финастерид полезен при лечении женщин с гирсутизмом в дозе 5 мг/день в течение длительного промежутка времени с учетом слабовыраженных побочных эффектов и хорошей переносимостью пациентами. Как и в случае спиронолактона, финастерид может вызывать нарушение строения гениталий у плода с генотипом 46,XY, поэтому во время применения необходимо обеспечить надежную контрацепцию.

Флутамид

Флутамид — потенциальный антиандроген, используемый в лечении рака простаты. Он также показал эффективность при лечении гирсутизма [195, 196]. Средний показатель шкалы гирсутизма Ферримана–Галвея снижается на 41,3% [188]. Тем не

Медицинские книги
@medknigi

менее редкая, но тяжелая степень гепатотоксичности делает использование этого препарата невозможным для лечения гирсутизма [197].

Метформин и тиазолидиндионы

Поскольку СПКЯ часто связан с инсулинорезистентностью, для лечения используются препараты, которые направлены на ее снижение [106]. Метформин (1500–2700 мг/сут) в течение 6 мес статистически значимо уменьшает показатель шкалы гирсутизма Ферримана–Галвея на 19,1% [188]. У пациенток с ожирением и СПКЯ метформин в комбинации с изменением образа жизни (диета с дефицитом 500 ккал/сут и физическая нагрузка 30 мин/сут) позволяют снизить уровень общего тестостерона и окружность талии [198]. Тиазолидиндионы (4 мг/сут росиглитазона или 30 мг/сут пиоглитазона) также статистически значимо снижают показатель шкалы гирсутизма [188]. Эти исследования показывают, что для лечения гирсутизма при СПКЯ можно назначать инсулин-сенсибилизирующие препараты, особенно у женщин, которые не хотят использовать другие пероральные препараты.

Изменение образа жизни

У пациенток с ожирением и СПКЯ изменения образа жизни (диета с дефицитом 500 ккал/сут и физическая нагрузка 30 мин/сут) позволяют на 59% снизить отношение тестостерона/ГСПГ с повышением уровня ГСПГ на 122% [198]. В рамках лечения гирсутизма следует рекомендовать умеренную диету и программу физических нагрузок, особенно у женщин с ожирением.

Заключение

Вышеперечисленные препараты могут быть эффективными при индивидуальном подборе. Пациентки с наиболее распространенными формами гирсутизма (например, СПКЯ) часто первично получают комбинацию двух препаратов: один подавляет секрецию в яичнике (например, ОК), а другой подавляет экстраовариальное периферическое действие андрогенов (спиронолактон). Таким образом, ОК, содержащие 30–35 мкг этинилэстрадиола, комбинируемый со спиронолактоном, 100 мг/день, – препараты первой линии. Даже у женщин с идиопатическим гирсутизмом добавление ОК к антиандрогену спиронолактону может увеличить эффективность и предотвратить аномальное кровотечение. У женщин с легким гирсутизмом использование только ОК может быть адекватным первым шагом. Умеренные изменения образа жизни (диета с дефицитом 500 ккал/сут и физическая нагрузка 30 мин/сут) должны быть частью лечения гирсутизма у пациентов с ожирением.

Поскольку фаза роста волос на теле длится от 3 до 6 мес, не стоит ожидать эффекта ранее 6 мес от начала лечения. Для оценки роста волос необходимо применять объективные критерии. Системы подсчета и оценки фазы роста волосяного стержня затруднительны; фотографирование – наиболее простой и объективный метод. До момента появления объективных признаков пациентки часто не подозревают о происходящих изменениях. Фотографии лица и определенных участков срединной линии до и после курса лечения особенно полезны для поддержки пациенток и согласия с лечением.

Супрессия продукции и активности андрогенов ингибирует только рост новых волос. Именно поэтому существующие грубые волосы необходимо удалять механически. Выдергивание, удаление воском и бритье малоэффективны для удаления волос и вызывают раздражение, фолликулиты и врастание волос. Электролиз – метод выбора. Лазерная эпиляция – относительно новая процедура, требующая дальнейшего изучения [111].

Большинство пациенток с СПКЯ и идиопатическим гирсутизмом отвечают на лечение в течение года. Пациенты должны быть готовы продолжить лечение, как минимум, в течение 2 лет. После этого в зависимости от их пожеланий и клинического ответа терапия может быть остановлена и проведена оценка результатов. Многие

Медицинские книги
@medknigi

пациентки требуют продолжительного лечения для супрессии гирсутизма. Пациенток с клиторомегалией можно направлять к урологам для выполнения редукционных вмешательств после полного устранения источника вирилизации.

Синдром поликистозных яичников

СПКЯ — самая частая форма хронической ановуляции, возникающая у 5–10% женщин репродуктивного возраста и связанная с избытком андрогенов [107]. Диагноз СПКЯ ставят на основании исключения других причин гиперандрогении (например, неклассическая ВДКН, андроген-секретирующие опухоли, гиперпролактинемия) у женщин с хронической ановуляцией и избытком андрогенов.

В репродуктивном возрасте СПКЯ ассоциируется с серьезным нарушением репродуктивной функции, включая бесплодие, нерегулярные менструации, невынашивание беременности. Эндометрий у пациенток с СПКЯ должен быть оценен с помощью биопсии в связи с длительным воздействием эстрогенов, без адекватного воздействия прогестероном, которое может привести к раку эндометрия. СПКЯ также ассоциируется с увеличением метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска [199]. Эти риски связаны с инсулиновой резистентностью и ожирением, однако СПКЯ также обнаруживают у женщин, не страдающих ожирением [107].

СПКЯ определяют как гетерогенное расстройство мультифакторной этиологии. Риск СПКЯ значительно увеличивается в случае наследственной хронической ановуляции и избытка андрогенов, и этот комплекс расстройств может наследоваться полигенно [200, 201].

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

В своих первых исследованиях Штейн и Левенталь [244] описали связь между увеличенными с обеих сторон поликистозными яичниками и аменореей, олигоменореей, гирсутизмом и ожирением (рис. 1.27) [202]. В то время данные симптомы рассматривались сугубо как проявление симптомокомплекса, позже названного синдромом Штейна–Левенталя. Эти исследователи также сообщили о результатах двусторонней клиновидной резекции яичников, проведенной по поводу СПКЯ, с удалением по меньшей мере половины каждого яичника, после которой у пациенток восстанавливался менструальный цикл и наступали беременности. Точный механизм, определяющий терапевтический эффект удаления части ткани яичника, до конца не понятен.

На основании работы Штейна и Левенталя первичный дефект был определен в яичнике, а расстройство было названо СПКЯ. Последующие клинические, морфологические, гормональные и метаболические исследования выявили множество расстройств, лежащих в основе заболевания (см. ниже). Термин «поликистозные яичники» был предложен для отражения гетерогенности этого расстройства. Одно из наиболее важных открытий в патофизиологии СПКЯ — уникальная форма инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [107, 202].

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одно из наиболее важных проявлений СПКЯ — история овуляторной дисфункции (аменорея, олигоменорея или другие формы нерегулярных маточных кровотечений), начинающейся в пубертате. Таким образом, наличие в прошлом циклических предсказуемых менструаций с самого менархе делает диагноз СПКЯ маловероятным. Приобретенную инсулинорезистентность связывают либо с избыточной массой тела, либо с неизвестной причиной, которая тем не менее может иногда приводить к кли-

Медицинские книги
@medknigi

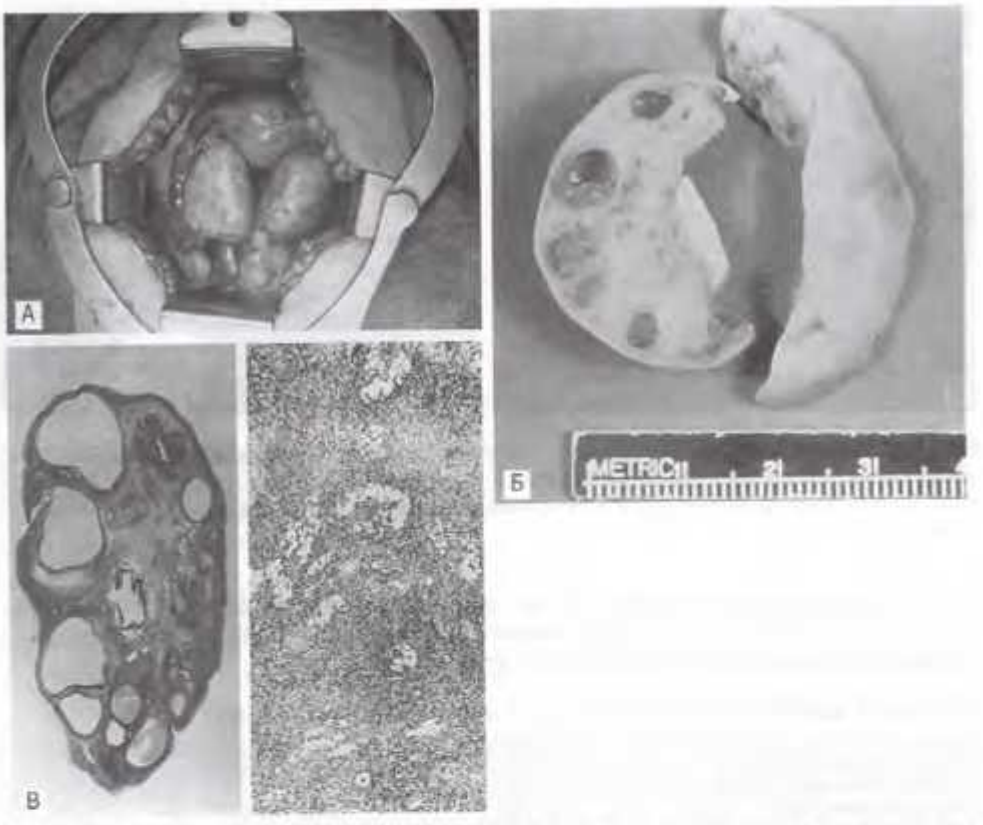


Рис. 1.27. Поликистоз яичников. А — классически увеличенный поликистозный яичник (материал операций). Матка располагается рядом с двумя увеличенными яичниками. Б — разрезанный поликистозный яичник с несколькими фолликулами. В — гистологический препарат поликистозных яичников с множественными субкапсулярными фолликулярными кистами и стромальной гипертрофией (малое увеличение, слева). При большом увеличении (×100) в строме определяются островки лютеинизированных клеток (справа). Эти морфологические изменения называются стромальным гипертекозом и прямо связаны с уровнем циркулирующего инсулина. [Из Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // Endocr. Rev. 1997. Vol. 18. P. 774–800. Copyright © 1997 by The Endocrine Society]

нической картине СПКЯ у женщин с нормальной овуляторной функцией. Гирсутизм может возникать в препубертате или в подростковом возрасте или может отсутствовать до 3-й декады жизни. Себорея, акне и алопеция — обычные признаки избытка андрогенов. При экстремальных случаях гипертекоза яичников (тяжелый вариант СПКЯ) может наблюдаться клиторомегалия. Тем не менее быстрое нарастание симптомов андрогенизации и вирилизации нехарактерно для СПКЯ. Некоторые женщины могут никогда не иметь симптомов избытка андрогенов из-за врожденной разницы в чувствительности в тканях-мишенях к андрогенам [111]. Бесплодие, связанное с ановуляцией, может быть единственным симптомом.

Во время объективного исследования необходимо провести поиск и зафиксировать признаки избытка андрогенов (гирсутизм и вирилизация или и то, и другое), инсулинорезистентности (акантоз, *acanthosis nigricans*) (рис. 1.28), а также присутствие прикрытого прогестероном эстрогенового воздействия (влагалище с выраженными складками, растяжимая прозрачная цервикальная слизь) для подтверждения диагно-

Медицинские книги
@medknigi



Рис. 1.28. Акантоз (*acanthosis nigricans*). А — умеренный акантоз (потемнения и утолщения кожи) по бокам и ниже складок кожи шеи. Обратите внимание на гирсутизм на лице (бакенбарды). Б — выраженный акантоз у другой пациентки с инсулинорезистентностью. [Б — с разрешения Dr. R. Ann Word, Dallas, TX]

за СПКЯ. Необходимо отметить, что ни один из вышеперечисленных симптомов не характерен для СПКЯ и может быть связан с любым из состояний, перечисленных при дифференциальной диагностике с СПКЯ (табл. 1.4).

Таблица 1.4. Дифференциальная диагностика синдрома поликистозных яичников

• Идиопатический гирсутизм.
• Гиперпролактинемия, гипотиреоз.
• Неклассическая ВДКН.
• Опухоли яичников.
• Опухоли надпочечников.
• Синдром Кушинга.
• Резистентность к глюкокортикоидам.
• Другие редкие причины избытка андрогенов

До недавнего времени СПКЯ определяли согласно рекомендациям экспертов конференции, проведенной под патронажем Национального института здоровья (НИЗ, *National Institutes of Health*) в 1990 г., согласно которым заболевание должно иметь: гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемию, олиго/ановуляцию и исключение известных заболеваний, связанных с избытком андрогенов и ановуляцией (табл. 1.5) [203, 204]. При этом другая конференция экспертов в Роттердаме в 2003 г. определила СПКЯ как заболевание, которое после исключения известных заболеваний удовлетворяет двум из трех критериев: олиго/ановуляция, клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенизма и поликистозные яичники (рис. 1.29). Критерии, сформулированные в Роттердаме (2003), расширяют определение НИЗ (1990) созданием двух новых фенотипов — женщины с овуляторным циклом с поликистозными яичниками и гиперандрогенизмом, а также пациентки с олиго/ановуляцией с поликистозными яичниками, но без гиперандрогенизма. Клиническая польза от включения этих новых групп по отношению к повышенному риску бесплодия, инсулиновой резистентности, длительным метаболическим осложнениям в настоящее время четко не определена [206]. Совсем недавно Общество по изучению избытка андрогенов опубликовало консенсусное заявление, которое включало дискуссию по преимуществам и недостаткам критериев НИЗ и Роттердамских критериев, и предложило

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 1.5. Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников

Национальный институт здоровья, 1990 [204]
Все нижеперечисленные симптомы 1. Гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемия. 2. Олиго/ановуляция. 3. Исключение схожих (связанных) заболеваний*
ESHRE/ASRM (Rotterdam), 2003 [205]
Наличие двух из нижеперечисленных и исключение других возможных заболеваний* 1. Олигоовуляция или ановуляция (например, аменорея или нерегулярные маточные кровотечения). 2. Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенизма (гирсутизм и/или увеличенная концентрация общего или связанного тестостерона в плазме). 3. Поликистоз яичников (по данным УЗИ)
Предложенные AES критерии диагностики синдрома поликистозных яичников (2006) [206]
Все нижеперечисленные симптомы 1. Гиперандрогенизм: гирсутизм и/или гиперандрогенемия. 2. Дисфункция яичников: олиго/ановуляция и/поликистозные яичники. 3. Исключение других причин избытка андрогенов или связанных расстройств*

* В том числе дефицит 21-гидроксилазы неклассической ВДКН, дисфункции щитовидной железы, гиперпролактинемии, неопластической андрогенной секреции, лекарственно-индуцированного избытка андрогенов, синдрома Кушинга или резистентности к глюкокортикоидам. [Модифицировано из Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 781–785. Copyright © 2006 by The Endocrine Society.]

Примечание. AES — *Androgen Excess Society*; ASRM — *American Society for Reproductive Medicine*; ESHRE — *European Society for Human Reproduction and Embryology*.



Рис. 1.29. Ультразвуковой снимок при трансвагинальном УЗИ. Обратите внимание на множественные фолликулы среднего размера по периферии и увеличенные солидные участки в середине. [Из Franks S. Medical progress: polycystic ovary syndrome // New Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 853–861]

практическое определение, которое сочетает оба набора диагностических критериев (см. табл. 1.5) [205].

Исключение гиперпролактинемии, гипотиреоза, неклассической ВДКН, опухоли требует тщательного сбора анамнеза и объективного исследования, а также лабораторного обследования, как описано ранее (см. табл. 1.4). Синдром Кушинга и резистентность к глюкокортикоидам могут приводить к избытку андрогенов и ановуляции после периода нормальной овуляторной функции у подростков. Определение уровня кортизола в 8 ч утра после назначения дексаметазона в дозе 1 мг в полночь — полезный скрининговый тест для обоих состояний. Синдром Кушинга можно определить по характерным клиническим признакам, тогда как уровни кортизола в 8 ч и в 16 ч

Медицинские книги
@medknigi

важны для диагностики резистентности к глюкокортикоидам [187]. Резистентность к глюкокортикоидам характеризуется фиксированным дневным ритмом, несмотря на значительно увеличенный кортизол, АКТГ и уровень С19-надпочечникового стероида, а также отсутствием симптомов синдрома Кушинга [248] [187].

Как было отмечено ранее, повышенный уровень тестостерона — наиболее прямое свидетельство избытка андрогенов. У женщин с СПКЯ уровень тестостерона различен. Редко выявленный уровень тестостерона более 2 нг/мл может быть ассоциирован с наиболее тяжелой формой СПКЯ, гипертекозом яичников. Более того, часто уровень тестостерона у женщин с СПКЯ не превышает верхнюю границу нормы.

Пролактин и ТТГ должны быть рутинно исследованы для исключения мягкой формы избытка андрогенов и ановуляции, которые могут быть связаны с гиперпролактинемией. Базальный уровень ЛГ не используется как маркер СПКЯ, поскольку у значительного количества пациенток нет увеличения уровня ЛГ или повышения отношения ЛГ/ФСГ. Консенсус под медицинским патронажем НИЗ в 1990 г. пришел к выводу, что ни определенный уровень ЛГ, ни определенное соотношение ЛГ/ФСГ не требуются для установления диагноза СПКЯ [204, 207]. Гетерогенность уровней ЛГ у пациенток с СПКЯ может объясняться пульсирующей природой секреции ЛГ и негативными эффектами ожирения на уровни ЛГ. Таким образом, увеличенное соотношение ЛГ/ФСГ поддерживает диагноз СПКЯ и может быть полезным при дифференциации мягких форм СПКЯ без ожирения, без выраженного избытка андрогенов от гипоталамической ановуляции. Однако отсутствие повышения уровня ЛГ не имеет диагностического значения. Согласно определению, неклассическая дисфункция коры надпочечников не проявляется как врожденная вирилизация наружных гениталий. Гиперандрогенные симптомы наиболее часто возникают в препубертате. Клиническая оценка и диагноз неклассической ВДКН, основанные на лабораторных данных, обсуждались выше, в рубрике «Неопухолевые заболевания надпочечников и избыток андрогенов». Скрининговый тест для синдрома Кушинга или резистентности к глюкокортикоидам должен быть проведен по клиническим показаниям.

Уровень сывороточного ДГЭА-С может быть повышен (до 8 мг/мл) у 50% женщин с ановуляторным циклом с СПКЯ. ДГЭА-С вырабатывается практически весь в надпочечнике [208]. Причины гиперактивности надпочечников при СПКЯ неизвестны. Измерение уровня ДГЭА-С у женщин с СПКЯ рутинно не рекомендовано, так как это не изменяет диагноз или план ведения больного. С другой стороны, если подозревается опухоль надпочечников, должен быть измерен уровень ДГЭА-С. Уровень ДГЭА-С более 8 мг/мл может быть связан со стероидоактивной опухолью надпочечников, вследствие чего показано проведение лучевой диагностики.

Роттердамские критерии включают использование УЗИ как диагностического теста. Использование УЗИ в диагностике СПКЯ должно быть ограничено в связи с большим количеством женщин, имеющих ультразвуковую картину поликистозных яичников. УЗ-картина поликистозных яичников — неспецифический признак, характерный для ановуляции, когда состояние ановуляции, вне зависимости от этиологии, может сохраняться в течение различного периода времени (см. рис. 1.29) [209]. Другими словами, поликистоз яичников — результат функционального расстройства, а не специфический признак центрального или локального нарушения.

Биохимические доказательства резистентности к инсулину или нарушения толерантности к глюкозе также не всегда необходимы для диагноза СПКЯ. Нарушение толерантности к глюкозе тем не менее должно быть исключено. Вследствие этого уровень глюкозы в плазме должен быть измерен после введения 75 г глюкозы в качестве теста на толерантность к глюкозе*.

* Наличие СПКЯ рассматривается как риск диабета и следует исключить собственно диабет (подробнее см. том «Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена»). (*Примет. ред.*)

Медицинские книги
@medknigi

Женщины с СПКЯ обычно имеют нерегулярный менструальный цикл (олигоменорея или аменорея). Необязательно документировать ановуляцию с помощью УЗИ, измерения уровня прогестерона, особенно если менструации нерегулярные с эпизодами аменореи. Для подтверждения диагноза хронической ановуляции и относительной гиперэстрогении на фоне дефицита гестагенов обычно проводят тест с гестагеном (после отрицательного теста на беременность). Поскольку эндометрий хронически подвергается воздействию эстрогенов при СПКЯ, эти женщины отвечают на тест с гестагеном (например, МПА 10 мг в день внутрь в течение 10 дней) маточным кровотечением через несколько дней после последнего приема гестагена. Причины отсутствия маточного кровотечения после теста с гестагенами – беременность, недостаточность предшествующего воздействия эстрогенов на эндометрий либо анатомический дефект. Если маточное кровотечение не следует за гестагеновым тестом, необходимо вновь исключить беременность, а также другие причины хронической ановуляции, как это было описано ранее. Анатомические дефекты, такие как внутриматочные спайки, могут быть исключены с помощью гистеросальпингограммы или гистероскопии.

Наконец, при первичном исследовании рекомендовано получить биопсию эндометрия с использованием пластиковой канюли (например, Пайпеля). Если хроническая ановуляция сохраняется, биопсия эндометрия должна быть проведена несколько раз. Необходимо исключать беременность перед каждой биопсией эндометрия. Ответ на ОК или периодическое назначение гестагенов с предсказуемым кровотечением отмены – обнадеживающий фактор. Пациентки с предсказуемым кровотечением не требуют биопсии эндометрия во время этого лечения. У нелеченых, даже молодых пациенток риск гиперплазии и рака эндометрия значительно увеличен с СПКЯ в связи с относительной гиперэстрогенией на фоне дефицита гестагенов.

ПРОДУКЦИЯ ГОНАДОТРОПИНОВ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Женщины с СПКЯ имеют более высокие средние концентрации ЛГ, но низкие или в нижней границе нормы концентрации ФСГ, сравниваемые с уровнями, найденными у здоровых женщин в ранней фолликулярной фазе [210]. Повышенный уровень ЛГ частично связан с увеличенной чувствительностью гипофиза к стимуляции ГнРГ, что проявляется увеличением частоты и особенно амплитуды ЛГ (рис. 1.30) [211–213].

Повышенный уровень ЛГ при СПКЯ обусловлен усилением выбросов ГнРГ. Центральная опиоидная активность оказывается подавленной, так как секреция ЛГ не изменяется в ответ на налоксон [214]. Действительно, усиленной пульсирующей секреции ГнРГ приписывается уменьшение ингибирования опиоидов в гипоталамусе, которое возникает при хроническом отсутствии прогестерона [183]. Увеличение амплитуды и частоты секреции ЛГ также коррелирует с установившимися уровнями циркулирующих эстрогенов.

У женщин с СПКЯ и ожирением уровень ЛГ не увеличен. Увеличение частоты выбросов ЛГ характерно для ановуляторного состояния независимо от содержания жира в теле [215]. Амплитуда выброса ЛГ, однако, сравнительно нормальная у тучных женщин с СПКЯ и повышена у женщин с СПКЯ, но нормальной массой тела [216]. Общее снижение ЛГ у женщин с ожирением и СПКЯ может быть связано с факторами, отличными от влияющих на них амплитуд ЛГ [217]. Необходимо отметить вновь, что низкий уровень ЛГ не является основанием для исключения диагноза СПКЯ, тогда как высокое значение отношения ЛГ/ФСГ подтверждает этот диагноз у ановуляторных женщин.

Инсулин также считают потенциальным регулятором секреции ЛГ при СПКЯ. Инсулин усиливает транскрипцию гена β-субъединицы ЛГ [218, 219]. Это лабораторное наблюдение подтверждается исследованиями на людях *in vivo*, в которых показано, что инфузия инсулина подавляет ответ гипофиза на ГнРГ у здоровых женщин

Медицинские книги
@medknigi

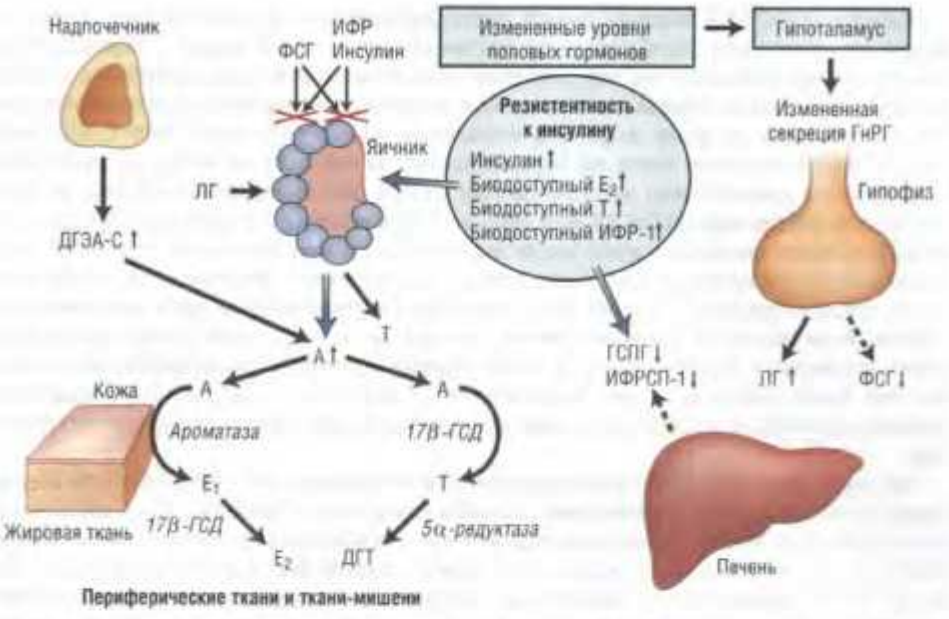


Рис. 1.30. Патологические механизмы при синдроме синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Недостаточный ответ фолликула на физиологические количества фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), возможно, в связи с ослабленным взаимодействием сигнальных путей ФСГ с инсулиноподобным фактором роста (ИФР) или инсулином, что может быть серьезным нарушением при СПКЯ. Это может быть ключевым событием, ответственным за ановуляцию при СПКЯ. Резистентность к инсулину связана с увеличенными циркулирующими и тканевыми уровнями инсулина и биодоступного эстрадиола (E_2), тестостерона (Т), а также ИФР-1, способствующими аномальной продукции гормона в определенных тканях. Избыточная секреция гипофизом ЛГ, сниженная секреция ФСГ и сниженная выработка глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также ИФР-1-связывающего протеина (ИФРСП-1) в печени, увеличенная секреция в надпочечниках дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и увеличенная секреция яичниками андростендиона (А), — все это относится к порочному кругу, который поддерживает ановуляцию и избыток андрогенов при СПКЯ. Избыточные количества E_2 и Т возникают первично в результате конверсии А в периферических тканях и тканях-мишенях. Т превращается в мощные стероиды эстрадиол или ДГТ (дигидротестостерон). Ферментная активность 17β-гидроксистероид дегидрогеназы (17β-ГСД) находится под влиянием белковых продуктов ряда генов с частично совпадающими функциями; 5α-редуктаза кодируется, как минимум, двумя генами, а ароматаза — одним геном

и больных с СПКЯ [220]. Результаты поддерживают концепцию, что инсулинорезистентность или гиперинсулинемия могут обусловливать изменение секреции гонадотропинов (см. рис. 1.30).

ПРОДУКЦИЯ СТЕРОИДОВ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Овуляторные циклы характеризуются циклическими колеблющимися уровнями гормонов, регулирующих овуляцию и менструацию (см. рис. 1.1, А). Ановуляция у женщин с СПКЯ сопровождается стабильными уровнями гонадотропинов и яичниковых стероидов. У пациенток с постоянной ановуляцией средний уровень продукции эстрогенов и андрогенов в течение дня повышен и зависит от стимуляции ЛГ (см. рис. 1.30) [221]. Это отражено в увеличенных циркулирующих уровнях тестостерона, андростендиона, ДГЭА, ДГЭА-С, 17-ГСД и эстрона [222]. Тестостерон, андростендион и ДГЭА секретируются яичником, тогда как ДГЭА-С, повышенный у половины женщин с ановуляцией и СПКЯ, секретируется надпочечниками [208]. Уровень циркули-

Медицинские книги
@medknigi

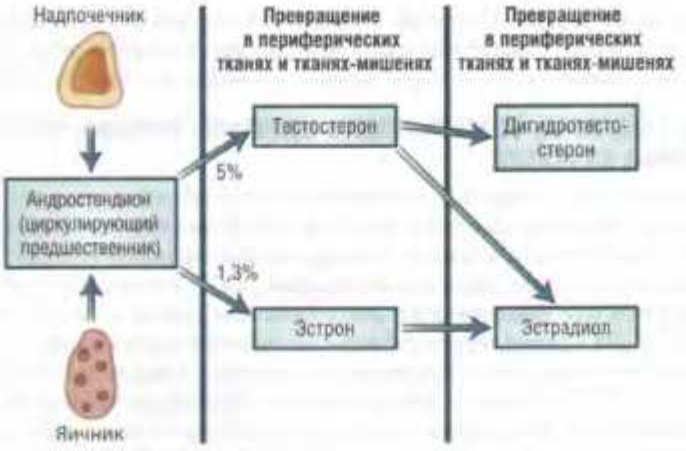


Рис. 1.31. Экстраовариальная конверсия андростендиона в андроген и эстроген. Андростендион надпочечникового или яичникового происхождения действует как двойной предшественник для андрогенов и эстрогена. 5% циркулирующего андростендиона превращается в циркулирующий тестостерон, тогда как 1,3% циркулирующего андростендиона превращается в циркулирующий эстрон в периферических тканях. Тестостерон и эстрон в дальнейшем конвертируются в биологически активные стероиды дигидротестостерон и эстрадиол в периферических тканях-мишенях. Биологически активные количества эстрадиола в плазме измеряются в пг/мл (пмоль/мл), тогда как биологически активный уровень тестостерона в сыворотке измеряется в нг/мл (нмоль/мл). Таким образом, 1,3% конверсии нормального количества андростендиона в эстрон может иметь критическое биологическое влияние в случае постменопаузального рака эндометрия или рака молочной железы. Более того, значительный избыток андрогенов наблюдается в случаях аномально высокой продукции андростендиона (например, при синдроме поликистозных яичников)

рующего андростендиона, секретируемого поликистозными яичниками, значительно увеличен.

Также локальная конверсия эстрона в эстрадиол является важным физиологическим процессом для определяемых тканей-мишеней, таких как здоровая молочная железа и кожа гениталий. В результате локальная конверсия также может способствовать росту патологических эстрогензависимых тканей, таких как рак молочной железы и эндометриоз (рис. 1.31) [93, 101, 222–224]. Андростендион яичникового происхождения наиболее заметно повышается при СПКЯ среди всех стероидов. Андростендион не является биологически активным, но служит двойным предшественником для андрогенов (тестостерон, который позже превращается в биологически активный ДГТ) и эстрогенов (эстрон, позже превращающийся в биологически активный эстрадиол в клетках-мишенях, см. рис. 1.31) [124]. Повышение уровня андростендиона приводит к ощутимому росту уровня циркулирующего эстрадиола у женщин с СПКЯ в сравнении с уровнем, измеренным во время первых дней овуляторного менструального цикла.

Эстрадиол – самый активный стероид. Биологически активные уровни эстрадиола измеряются в пг/мл, или пмоль/л, тогда как биологически активные уровни тестостерона – в нг/мл, или нмоль/л (что больше в 10–100 раз по сравнению с уровнем эстрадиола). Таким образом, даже небольшая конверсия андростендиона в эстрон может иметь значительное биологическое значение, тогда как значительно возросшая продукция андростендиона требуется для производства значительных количеств тестостерона и проявления избытка андрогенов (см. рис. 1.31). Поскольку такая возросшая продукция андростендиона проходит при СПКЯ, экстраовариальная продукция тестостерона биологически важна при данном заболевании. У женщин в постменопаузе, которые имеют намного более низкие уровни андростендиона, экстраовариальная продукция

Медицинские книги
@medknigi

тестостерона менее важна. С другой стороны, относительно маленькие количества эстрона (и эстрадиола), продуцируемые первично при периферической ароматизации андростендиона, имеют биологическое значение у мужчин и женщин в постменопаузе.

ПРОДУКЦИЯ ГЛОБУЛИНА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ, ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ГСПГ связывает тестостерон и эстрадиол и таким образом уменьшает биологическую активность этих важных стероидов. При СПКЯ увеличена продукция андрогенов и эстрогенов. Увеличенные эстроген- и андрогенные эффекты при СПКЯ, как правило, также связаны со снижением концентрации ГСПГ, который способствует увеличению свободного или биологически активного эстрадиола и тестостерона (см. рис. 1.30). Уровень ГСПГ контролируется балансом гормонального влияния на их синтез в печени. Тестостерон и инсулин подавляют, а эстрогены и тироксин стимулируют образование ГСПГ [225]. У женщин с ановуляцией и СПКЯ циркулирующие уровни ГСПГ снижены примерно на 50%; это может быть ответом печени на увеличенные уровни циркулирующего тестостерона и инсулина (см. рис. 1.30) [225]. Свободный тестостерон снижает уровень ГСПГ в плазме, способствуя возникновению порочного круга, связывающего низкий ГСПГ и высокий биодоступный тестостерон (см. рис. 1.30). Инсулин напрямую снижает концентрацию ГСПГ у женщин с СПКЯ независимо от любого действия половых стероидов [225]. Таким образом, инсулин увеличивает свободный тестостерон при СПКЯ через два независимых механизма: увеличение яичниковой секреции предшественников тестостерона (например, андростендион) и супрессию ГСПГ [225].

ФОЛЛИКУЛЫ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Под влиянием относительно низких, но стабильных концентраций ФСГ постоянно стимулируется рост фолликулов, но не до стадии зрелого фолликула и овуляции [226]. Даже несмотря на то что полный потенциал роста не реализуется, жизнь фолликула может продолжаться несколько месяцев в форме множественных фолликулярных кист. Большинство фолликулов имеет размер 2–10 мм в диаметре, некоторые достигают 15 мм. Гиперпластические тека-клетки, часто лютеинизированные в ответ на высокий уровень ЛГ, окружают эти фолликулы (см. рис. 1.27). Накопление фолликулов, прекративших развитие на разных стадиях, способствует увеличенному и относительно постоянному синтезу стероидов в ответ на стабильные уровни гонадотропинов.

Эти фолликулы также подвергаются атрезии и замещаются новыми фолликулами с подобным ограниченным потенциалом роста. Обновление стромальных клеток связано со стромальным компартментом яичника и поддерживается тканями, полученными после атрезии фолликулов. Дегенерирующий гранулезный компартмент способствует атрезии, оставляя тека-клетки пополнять стромальный компартмент яичника (см. рис 1.27). Эта функционирующая стромальная ткань секретирует значительное количество андростендиона под влиянием увеличенного ЛГ. Андростендион посредством описанных механизмов приводит к увеличению свободного тестостерона и эстрадиола и уменьшению ГСПГ (см. рис. 1.30). С точки зрения стероидогенеза и эффекта стероидов СПКЯ сопровождается порочным кругом, который включает определенное количество положительных и отрицательных механизмов обратной связи.

На рис. 1.30 представлена схема недавно установленных механизмов, лежащих в основе СПКЯ. Поскольку ФСГ и инсулин/ИФР могут действовать совместно, считают, что эта синергия не возникает в присутствии инсулиновой резистентности и может приводить к относительной резистентности яичниковых фолликулов по отношению к ФСГ. Исследования *in vitro* не подтверждают эти данные. Культивированные гранулезные клетки, полученные из маленьких фолликулов поликистозных яичников, образуют незначительное количество эстрадиола, но при добавлении к культуре ФСГ

Медицинские книги
@medknigi

или ИФР-1 количество продуцируемых эстрогенов значительно возрастает. Более того, когда ФСГ и ИФР-1 добавляли совместно *in vitro*, они взаимодействовали, усиливая биосинтез эстрогенов в гранулезных клетках, полученных из поликистозных яичников [227].

Индукция овуляции при СПКЯ достигается повышением уровня ФСГ, что, вероятно, устраняет предполагаемую резистентность к ФСГ на уровне гранулезных клеток. Два популярных лекарственных средства — кломифен (кломифена цитрат®) для приема внутрь и инъекционный рекомбинантный ФСГ — повышают уровень эндогенного и экзогенного ФСГ, что приводит к овуляции. Некоторым пациенткам с СПКЯ могут потребоваться большие дозы для достижения овуляции. Парадоксально, но поликистозный яичник может прореагировать на стимуляцию ФСГ вовлечением большого количества развивающихся фолликулов одновременно, изредка приводя к синдрому гиперстимуляции яичников (см. ниже) [228]. Терапевтическое окно между отсутствием эффекта и гиперстимуляцией, как правило, узкое. До сих пор остаются нерешенными вопросы, которые не позволяют полностью совместить данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, относящиеся к патофизиологии СПКЯ.

ГИПЕРТЕКОЗ ЯИЧНИКОВ

Гипертекоз яичников — тяжелый вариант СПКЯ. Этот термин относят к увеличению стромальной ткани вместе с лютеинизированными тека-клетками, разбросанными между большими пластами клеток, похожих на фибробласты. И клинические, и гистологические находки представляют тяжелую форму СПКЯ [229]. Этот диагноз может быть поставлен на основе клинической картины; яичниковая биопсия необязательна, за исключением необходимости исключить опухоль яичника.

Увеличенная продукция андрогенов приводит к клинической картине наиболее интенсивной андрогенизации. Более высокий уровень тестостерона вызывает снижение ЛГ путем блокирования эффектов эстрогенов на уровне гипоталамус–гипофиз [217]. Гипертекоз характеризуется наиболее выраженной тяжестью процесса, приводящего к хронической ановуляции при СПКЯ. Существует корреляция между выраженностью текоза и степенью инсулинорезистентности [217]. Кроме того, поскольку инсулин и ИФР-1 стимулируют пролиферацию тека-интерстициальных клеток, гиперинсулинемия может быть важным патофизиологическим фактором в этиологии гипертекоза.

Нередко встречают значительное увеличение уровня тестостерона, более 2 нг/мл, при гипертекозе яичников; в таких случаях обычно диагностируют вирилизацию. Овуляция в ответ на назначение кломифена цитрата® или рекомбинантного ФСГ у этих пациенток не возникает. Часто тяжело подавить продукцию тестостерона, даже используя антагонисты ГнРГ. Двустороннее удаление яичников следует использовать при неэффективности других методов, но, к сожалению, у некоторых больных, несмотря на вмешательство, может быть необходим дополнительный контроль уровня тестостерона.

ГЕНЕТИКА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Сильная тенденция к выявлению СПКЯ у родственников свидетельствует о наличии генетической основы [230, 231]. Ряд основных клинических характеристик СПКЯ передается генетическим путем. В частности, наблюдается семейная агрегация гиперандрогении (в том числе с олигоменореей) у родственников с СПКЯ, что указывает на генетический вклад [201]. В другом исследовании показано, что гиперинсулинемия может быть семейным проявлением у дочерей женщин с СПКЯ [232].

Фенотип СПКЯ является следствием генетического влияния и факторов окружающей среды. Например, ожирение, связанное с нездоровым образом жизни, усиливает фенотип СПКЯ у генетически предрасположенных женщин. Отсутствие четкого фенотипа представляет собой дополнительную проблему для генетических исследований

Медицинские книги
@medknigi

СПКЯ. Описан ряд геномных локусов, которые могут обусловливать фенотип СПКЯ. Они включают *CYP11A1*, ген инсулина и ген фоллистатина; однако в литературе не опубликовано убедительных данных по этим локусам [233]. Хотя в независимых исследованиях определили маркерную двухнуклеотидную последовательность возле гена рецептора инсулина, которая относится к хромосоме 19p13.2, специфические гены СПКЯ не найдены [234]. Недавно полигеномный поиск ассоциаций в популяции китайцев хань с СПКЯ показал наличие кандидатных генов, связанных с сигнальным путем инсулина (*INSR*), рецепторами гонадотропинов (*FSHR*, *LHCGR*) и сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) (*HMGA2*, *THADA*) [235].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Инсулинорезистентность — главный фактор в патогенезе СД-2. Под термином «инсулинорезистентность» понимают нарушение усвоения глюкозы тканями всего тела. Диагностируют ее с помощью эугликемического клэмп-теста; инсулинорезистентность — нарушение утилизации глюкозы [107]. Клинически заболевание определяют как невозможность эндогенного или экзогенного инсулина увеличивать потребление и утилизацию глюкозы у индивидуума по сравнению со здоровыми. Инсулинорезистентность наблюдают как у худощавых, так и у тучных женщин с СПКЯ. Более выраженные степени инсулинорезистентности или нарушение толерантности к глюкозе чаще встречают среди тучных женщин с СПКЯ [107].

Избыток андрогенов и инсулинорезистентность нередко сопровождаются акантодермией. Акантодермия представлена серо-коричневыми бархатистыми участками кожи, чаще всего шеи, паха, подмышек, а также под молочными железами, что является проявлениями инсулинорезистентности (см. рис. 1.28). Гиперкератоз и папилломатоз — гистологические характеристики акантодермии. Присутствие акантодермии у гиперандрогенных женщин зависит от выраженности гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [236]. Механизм развития акантодермии до конца не ясен. Этот аномальный ответ кожи может быть опосредован рецепторами к различным ростовым факторам, включая таковые для инсулина и ИФР-1. Акантодермия неспецифична для инсулинорезистентности, поскольку она может наблюдаться в отсутствие инсулинорезистентности или избытка андрогенов.

Инсулинорезистентность характеризуется слабым ответом глюкозы на определенное количество инсулина. У многих подобных пациентов нормальные уровни глюкозы поддерживаются под действием повышенной концентрации инсулина для устранения дефекта, лежащего в основе. Более выраженные формы инсулинорезистентности при СПКЯ варьируют от нарушения толерантности к глюкозе до СД-2. Нарушение усвоения глюкозы, стимулированной инсулином, является относительно общим феноменом в популяции, иногда называемым Х-синдромом, или метаболическим синдромом. Фундаментальная аномалия, приводящая к проявлению симптомов метаболического синдрома, — нарушение усвоения глюкозы мышцами и усиление липолиза, приводящие к увеличению концентрации жирных кислот [237]. Такие пациенты имеют также дислипидемию, гипертензию и увеличенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Неудивительно, что дислипидемия и ССЗ значительно распространены среди женщин с СПКЯ [238, 239]. Вероятность возникновения гипертензии резко повышена после менопаузы у женщин с СПКЯ в анамнезе [107]. Таким образом, имеется клиническое и патологическое «перекрывание» между метаболическим синдромом и СПКЯ [240].

Клиническая картина пациенток с инсулинорезистентностью зависит от способности поджелудочной железы компенсировать тканям-мишеням резистентность к инсулину. На ранних стадиях развития этого состояния компенсация эффективна, единственное нарушение — гиперинсулинемия. У многих пациенток β-клетки поджелудочной железы в конечном счете не удовлетворяют требованиям, снижение уровня

Медицинские книги
@medknigi

инсулина приводит к недостаточной толерантности к глюкозе и в итоге к СД. В действительности дисфункция β-клеток показана у женщин с СПКЯ до начала нарушения толерантности к глюкозе [241].

Исследования хорошо известных причин гиперинсулинемии и избытка андрогенов отражают различные механизмы инсулинорезистентности. Такие факторы, как снижение способности связывать инсулин из-за антител к рецепторам инсулина, пострецепторные дефекты, а также уменьшение количества инсулиновых рецепторов в тканях-мишенях, участвуют в развитии инсулинорезистентности [242]. Эти редкие синдромы обычно определяются у небольшой группы женщин с ановуляцией, избытком андрогенов и инсулинорезистентностью, оставляя большую часть пациенток с СПКЯ без очевидных нарушений количества и качества рецепторов и формирования антител. Природа инсулинорезистентности у большей части женщин с СПКЯ четко не определена.

Для понимания молекулярных дефектов, лежащих в основе инсулинорезистентности при СПКЯ, Dunaif и соавт. [107] исследовали различия между фибробластами кожи женщин с и без СПКЯ, при этом особое внимание уделяли трансдукции сигнала. Фибробласты женщин с СПКЯ показали отсутствие изменений связывании инсулина или сродстве рецепторов. У половины этих женщин, однако, наблюдается пострецепторный дефект [107], который характеризуется повышенным фосфорилированием серина инсулинового рецептора и снижением инсулинзависимого фосфорилирования тирозина [107]. Примерно в то же время Miller и соавт. изучали, изменяет ли посттранскрипционная модификация продукта гена CYP17A1 отношение активности гидроксилазы к лиазе. Они показали, что фосфорилирование серина CYP17A1 значительно повышает активность фермента 17,20-лиазы, но не меняет активность 17α-гидроксилазы. Эти наблюдения стали основой гипотезы о том, что доминантное наследование аберрантной активности киназы фосфорилирует остатки серина на рецепторе инсулина-β и продукте CYP17A1, что приводит к инсулинорезистентности и повышению выработки андрогенов соответственно. Причины этих аномальных фосфорилирований и последствия для инсулиновых эффектов — важные направления для будущих исследований.

В рамках объединенной гипотезы инсулинорезистентность представляется критическим механизмом, который описывает большинство дефектов, наблюдаемых при СПКЯ (см. рис. 1.30). Инсулинорезистентность ассоциирована с аномальным ответом яичникового фолликула на ФСГ, который способствует ановуляции и секреции андрогенов. Это приводит к нециклическому формированию эстрогенов из андрогенов в периферических тканях. Эстрадиол вместе с увеличенным уровнем андрогенов служит причиной аномальной секреции гонадотропинов. Как итог — ановуляторное состояние, содействующее постоянному формированию ЛГ, предшественников стероидов, андрогенов и эстрогенов (см. рис. 1.30).

Роль ожирения в инсулинорезистентности и ановуляции

Увеличенное соотношение окружности талии к окружности бедер называется андроидным ожирением, поскольку это тип распределения жировой ткани чаще наблюдают среди мужчин. Женщины с избыточной массой тела с ановуляторным избытком андрогенов, как правило, имеют подобный тип распределения жировой ткани [244]. Андроидное ожирение — результат отложения жира в брюшной стенке и висцеральных медиастернальных локализациях. Этот жир более чувствителен к катехоламинам, менее чувствителен к инсулину и более метаболичен. Андроидное ожирение ассоциируется с инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе, СД и увеличением продукции андрогенов, проявляющимися в снижении уровня ГСПГ и увеличении уровней тестостерона и эстрадиола [244]. Неудивительно, что андрогенное ожирение ассоциируется с сердечно-сосудистыми факторами риска,

Медицинские книги
@medknigi

включая гипертензию и дислипидемию. Важно отметить, что андроидное ожирение некоторым образом коррелирует с заметным риском рака молочной железы с плохим прогнозом [245, 246]. Однако не выявлено прямой взаимосвязи СПКЯ с риском рака молочной железы [247].

Несмотря на то что комбинация инсулинорезистентности и избытка андрогенов часто наблюдается среди тучных женщин, женщины с андрогенным ожирением имеют значительно более высокий риск инсулинорезистентности и избыток андрогенов. Тем не менее инсулинорезистентность и избыток андрогенов определяют не только у женщин с ановуляцией и ожирением, но также у пациенток без ожирения с ановуляцией [215]. Несмотря на то что ожирение само по себе вызывает инсулинорезистентность, сочетание инсулинорезистентности и избытка андрогенов характерно для СПКЯ. Неудивительно, что сочетание ожирения и СПКЯ связано с более выраженными степенями инсулинорезистентности, нежели определяется у женщин без ожирения с СПКЯ [215, 248]. Андроидный тип ожирения в противоположность общему ожирению — более специфичный фактор риска СПКЯ.

Диагноз инсулинорезистентности

В повседневной клинической практике критерии для диагноза инсулинорезистентности не стандартизированы и представляют собой исключительно сложные вопросы. Во-первых, четверть здоровой популяции имеет натощаковый глюкозозависимый уровень инсулина, превосходящий таковой у инсулинорезистентных пациенток [107], что обусловлено значительной вариабельностью чувствительности к инсулину у здоровых женщин. Во-вторых, клинически доступные методы оценки активности инсулина, такие как голодание и глюкозостимулированный уровень инсулина, плохо коррелируют с более точными методами оценки чувствительности инсулина в условиях лаборатории.

С учетом данных ограничений оправданно считать всех женщин с СПКЯ в группе риска по инсулинорезистентности и с ассоциированными нарушениями — по метаболическому синдрому, дислипидемии, гипертензии, сердечно-сосудистым расстройствам [240]. Липидный профиль должен быть получен во всех случаях СПКЯ. У женщин с СПКЯ и ожирением необходимо исследовать уровень глюкозы натощак и через 2 ч после введения 75 г декстрозы (глюкозы*) в качестве скрининга нарушений углеводного обмена. Врач должен убедить пациентку использовать любые методы (например, уменьшение массы тела и физические нагрузки) для снижения инсулинорезистентности.

Использование антидиабетических лекарств для лечения ановуляции и избытка андрогенов

Логичный подход к ведению СПКЯ — использование лекарств, улучшающих чувствительность к инсулину в тканях-мишенях, таким образом способствуя уменьшению секреции инсулина и стабильности толерантности к глюкозе. Антидиабетические препараты — метформин, тиазолидиндион, пиоглитазон и росиглитазон[R] — были использованы для уменьшения инсулинорезистентности. Хотя метформин дополнительно влияет на яичниковый стероидогенез напрямую, этот эффект не является первично ответственным за истощение продукции андрогенов яичниками у женщин с СПКЯ. Скорее, метформин ингибирует производство глюкозы печенью, что требует меньшей концентрации инсулина и, таким образом, снижает продукцию андрогенов тека-клетками [249].

Метформин по 500 мг в день снижает гиперинсулинемию, базальный и стимулированный уровни ЛГ, а также свободный уровень тестостерона у женщин с ожирением и СПКЯ [250, 251]. У значительного числа ановуляторных женщин вновь возникали овуляция и беременность, однако частота рождения живых детей у женщин с СПКЯ и бесплодием, принимавших кломифен, выше, чем у принимавших метформин

Медицинские книги
@medknigi

[252–254]. Среди опубликованных исследований метформина и СПКЯ исследуемые популяции, материалы, методы и исходы широко различались. Метаанализ 13 исследований, в ходе которых метформин назначали 543 участникам, свидетельствует о том, что у женщин, получавших метформин, ОР начала овуляции составлял 3,88 (95% ДИ, 2,25–6,69) в сравнении с плацебо и 4,41 (95% ДИ, 2,37–8,22) для комбинации метформина и кломифена в сравнении с монотерапией кломифеном [255]. Хотя добавление метформина к кломифену повышает частоту овуляции, это не приводит к увеличению частоты рождения живых детей [253]. Метформин улучшает также уровень инсулина натощак, артериальное давление и уровень ЛПНП, холестерина. Эти эффекты были определены как независимые от любых изменений массы, которые были связаны с метформином. Однако мнения расходятся в отношении того, какой из двух положительных эффектов метформина полностью независим от снижения массы тела, обычно наблюдаемого в начале лечения [254, 255].

Тиазолидиндионы — фармакологические лиганды для ядерного гамма-рецептора (PPARγ), активируемого пролифератором пероксисом, которые увеличивают эффекты инсулина в печени, скелетной мускулатуре и жировой ткани и обладают скромным эффектом на продукцию глюкозы печенью. Как и метформин, тиазолидиндионы влияют напрямую на синтез стероидов в яичнике, однако более убедительны данные, что снижение уровня инсулина ответственно за сниженную концентрацию циркулирующих андрогенов [249].

Женщины с СПКЯ, получившие троглитазон[и], имели стойкое снижение выраженности иммунорезистентности, гиперандрогении и улучшение толерантности к глюкозе [256, 257]. Эти открытия послужили поводом для проведения двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования троглитазона[и] при СПКЯ [258]. Овуляция происходила значительно чаще у женщин, получавших троглитазон[и], чем у принимавших плацебо; уровень свободного тестостерона снижался, а уровень ГСПГ повышался в дозозависимой форме. Практически все показатели гликемии выявили дозозависимое снижение при лечении троглитазоном[и]. Несмотря на то что троглитазон недоступен в настоящее время в связи с гепатотоксичностью, последующие исследования, в ходе которых применяли более современные производные росиглитазон и пиоглитазон, имели схожую эффективность [259–261]. Невозможность использования тиазолидиндионов во время беременности ограничивает их применение для рутинного лечения СПКЯ. Успех лечения инсулинорезистентности в рамках коррекции нарушений при СПКЯ подтверждает центральное значение этого дефекта патогенеза заболевания.

ВЕДЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Отдаленные последствия при СПКЯ представлены нерегулярными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, избытком андрогенов (вирилизация или гирсутизм), хронически увеличенным уровнем свободного эстрогена, ассоциированного с повышенным риском развития рака эндометрия, а также инсулинорезистентностью, обусловленной большим риском сердечно-сосудистой патологии и СД. Именно поэтому лечение должно преследовать следующие цели: помощь в организации здорового образа жизни и достижении нормальной массы тела, защиту эндометрия от эффектов гиперэстрогении, а также уменьшение уровня тестостерона.

Любой пациентке с СПКЯ следует рекомендовать поддерживать здоровый образ жизни. Женщинам с ожирением и СПКЯ необходимо указывать на важность длительного изменения образа жизни в качестве первичной профилактики для минимизации ближайших и отдаленных последствий. Простые мероприятия, включая снижение потребления калорий на 500 ккал/сут и умеренную физическую нагрузку в течение 30 мин/сут на протяжении 6 мес, позволяют снизить гиперандрогению и диастолическое давление [198]. Поскольку инсулинорезистентность вносит свой вклад в измене-

Медицинские книги
@medknigi

ние липидного профиля и повышение сердечно-сосудистого риска у женщин с СПКЯ, снижение массы тела является приоритетной задачей для больных с избыточной массой тела [262]. Снижение массы тела не менее чем на 5% позволяет уменьшить инсулинорезистентность и избыток андрогенов [263, 264]. У большого числа женщин с СПКЯ значительное снижение веса также приводит к наступлению овуляции и беременности [265]. К необходимым компонентам длительного лечения СПКЯ относят консультирование по питанию и акцент на изменении образа жизни.

Если пациентка не желает забеременеть, лечение направлено на прекращение влияния гиперэстрогении на эндометрий. Постоянный уровень эстрадиола в отсутствие прогестерона вызывает нерегулярные маточные кровотечения, аменорею и бесплодие и увеличивает риск развития рака эндометрия. Женщины с отсутствием овуляции вследствие СПКЯ могут заболеть раком эндометрия в возрасте 20 лет [206]. По этой причине женщинам, страдающим СПКЯ и не получающим лечение, независимо от возраста должна проводиться биопсия эндометрия. Перед каждой биопсией эндометрия должна быть исключена беременность. Маточное кровотечение не должно стать препятствием к проведению биопсии. Аменорея не исключает гиперплазию эндометрия. Критические факторы, определяющие риск опухоли эндометрия, — длительная ановуляция и воздействие гиперэстрогении. Длительное лечение гестагенами или ОК значительно снижает риск развития рака эндометрия.

Один из наиболее простых и эффективных способов длительного назначения гестагенов — использование ОК, которые обладают двумя дополнительными положительными эффектами: уменьшением избытка андрогенов и контрацепцией. Снижение ОК уровня циркулирующего ЛГ и стимуляция уровня ГСПГ приводят к снижению гирсутизма у пациенток с гиперандрогенией [148]. ОК для лечения ановуляции и гиперинсулинемии у женщин с избытком андрогенов не повышают сердечно-сосудистый риск [267].

Для пациенток, которые не жалуются на гирсутизм, но у которых отсутствуют овуляция и регулярные кровотечения, лечение исключительно гестагенами может представлять альтернативу ОК. Терапия гестагенами направлена на прерывание хронического воздействия на эндометрий гиперэстрогении. МПА можно назначать с перерывами (например, 10 мг ежедневно в течение первых 10 дней каждого месяца) для обеспечения кровотечения, отмены и избегания гиперплазии эндометрия. Это лечение не снижает уровень избыточных андрогенов и не является контрацепцией. Поскольку новые ОК (с содержанием этинилэстрадиола 30 мкг или легких гестагенов) подавляют избыток андрогенов яичникового происхождения, обеспечивают контрацепцию, защищают эндометрий и не увеличивают инсулинорезистентность, новые низкодозированные ОК — лечение выбора для некурящих с СПКЯ. ОК вместе с антиандрогеном спиронолактоном (100 мг в день) рекомендованы как начальное лечение в отношении женщин с гирсутизмом при СПКЯ. Доза спиронолактона может быть постепенно увеличена для подавления роста волос, как это было описано ранее.

Лечение ОК (±спиронолактон) может быть неэффективным для подавления андрогенов при тяжелых случаях СПКЯ. Таким пациенткам, резистентным к ОК, может потребоваться подавление яичника антагонистом ГнРГ. Поскольку глюкокортикоиды усиливают инсулинорезистентность, они должны с осторожностью применяться у пациенток с гиперинсулинемией. Спиронолактон не влияет на чувствительность к инсулину у женщин с ановуляцией, может быть использован без последствий для углеводного или липидного метаболизма [268].

Врачи, консультирующие женщин с СПКЯ, должны предупредить о высоком риске развития СД. Возраст развития инсулиннезависимого СД значительно ниже у женщин с СПКЯ, чем в популяции [199]. Пациентки с СПКЯ чаще заболевают гестационным диабетом [269]. Продолжительные исследования показали высокий риск развития обычного СД у женщин с ановуляцией и СПКЯ [107]. Именно поэтому важно мони-

Медицинские книги
@medknigi

торировать переносимость глюкозы с периодическими уровнями глюкозы натощак и после нагрузки декстрозой (Глюкозой*) 75 г. Место метформина в длительном лечении СПКЯ до конца не определено [254, 270].

Врач должен предупредить женщину с СПКЯ, что около половины родственниц первой линии могут иметь СПКЯ или по крайней мере избыток андрогенов и в присутствии регулярных менструаций [201]. Эти пациентки могут иметь более высокий риск ССЗ и получат пользу от превентивных мероприятий, снижающих его.

ИНДУКЦИЯ ОВУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Беременных с СПКЯ относят к группе повышенного риска по спонтанному прерыванию беременности [271]. Этот риск может быть связан с повышенным уровнем ЛГ, который способствует развитию неблагоприятного окружения для овоцита и эндометрия. По этой причине до индукции овуляции ЛГ применяют ОК. Любой пациентке с СПКЯ можно назначить ОК на 4–6 нед до индукции овуляции кломифена цитратом® или рекомбинантным ФСГ.

Для индукции овуляции при СПКЯ повышение уровня ФСГ достигается использованием, например, кломифена цитрата® или инъекцией рекомбинантного ФСГ. Вероятно, фармакологические уровни ФСГ преодолевают яичниковый дефект, ответственный за ановуляцию при СПКЯ.

Кломифена цитрат®

Кломифена цитрат® — нестероидный лиганд эстрогеновых рецепторов, индуцирующий овуляцию, со смешанными агонистически-антагонистическими свойствами [272]. Считают, что кломифена цитрат®, действуя как антиэстроген, вытесняет эстроген из рецепторов, расположенных в гипоталамусе, снимая отрицательную обратную связь, осуществляемую эндогенными эстрогенами. Результирующее изменение пульсирующего выброса ГнРГ нормализует освобождение гипофизарных ФСГ и ЛГ, последующий выбор фолликулов, достижение доминантности и в конечном счете овуляции [272].

Пациентки с ановуляцией и аменореей могут начинать лечение кломифеном в любое время, предварительно убедившись в отсутствии беременности (рис. 1.32). В качестве альтернативы маточное кровотечение может быть индуцировано приемом ОК в течение 21-го дня или назначением МПА на протяжении 10 дней (5 мг в день).



Рис. 1.32. Мониторинг овуляции, вызванной кломифена цитратом® или летрозолом. На 2–3-й дни цикла проводится ультразвуковое исследование для исключения крупных фолликулярных кист яичника. С 3-го дня цикла женщина начинает принимать внутрь кломифена цитрат® или летрозол в течение 5 дней. На 13–14-й дни цикла выполняется контрольное ультразвуковое исследование для подтверждения развития фолликула. При выявлении хотя бы одного зрелого фолликула, с целью стимуляции овуляции вводят хорионический гонадотропин человека (ХГЧ); половой акт проводится в течение 24–34 ч. В качестве альтернативы женщина может совершать половой акт через день в течение 12 дней после последнего приема кломифена цитрата® или летрозола. Для подтверждения наступления беременности определяется уровень ХГЧ в моче. ЛГ — лютеинизирующий гормон

Медицинские книги
@medknigi

На 2-й или 3-й день цикла (день 1 – первый день менструального кровотечения) выполняется исходное УЗИ для исключения фолликулярных кист яичника размером более 25 мм. При выявлении одной крупной кисты или более индукцию овуляции следует отложить до супрессии гонадотропинов на фоне непрерывного приема ОК в течение 4–6 нед. для уменьшения размера или полного исчезновения кист. Кломифена цитрат[и] назначают в дозе 50 мг/сут внутрь на 3-й день цикла и продолжают в течение 5 дней. На 13-й или 14-й день цикла выполняют УЗИ для оценки развития фолликула (не менее одного нового фолликула размером как минимум 16 мм). Женщине необходимо вести половую жизнь каждые 2 дня в течение 10-дневного периода после последней дозы кломифена цитрата[и]. В качестве альтернативы для определения времени полового акта можно использовать уровень ЛГ в моче, который отражает пик уровня ЛГ. Половой акт следует рекомендовать в день пика ЛГ в моче и на следующий день. Если для индукции овуляции проводят инъекции ХГЧ, половые акты рекомендуются в течение 24–34 ч после введения.

Если овуляция не наступает после первого курса терапии кломифена цитратом[и] в дозе 50 мг в день, может быть назначен второй курс – по 100 мг в день на протяжении 5 дней. Отсутствие ответа на 150–200 мг в день – показание для изменения лечения. Большинство пациенток, готовящихся стать матерями, беременеют на стартовой дозе (50 мг в день в течение 5 дней). Большинство оплодотворений, стимулированных кломифеном, обычно происходит в течение первых шести овуляторных циклов [272]. Показатели встречаемости многоплодной беременности при стимуляции кломифена цитратом[и] составляют 6% (4% двойни и 2% тройни) [253]. Отсутствие наступления беременности после 3 циклов кломифена, несмотря на ультразвуковые признаки развития фолликула, является показанием для полного обследования, включая анализ эякулята и оценку полости матки и проходимости труб.

Ингибиторы ароматазы

Ингибиторы ароматазы уменьшают обратную связь гипоталамо-гипофизарной системы путем снижения ароматизации предшественников эстрогенов в головном мозге, что приводит к повышению секреции ГнРГ, подъему уровня ЛГ и ФСГ и улучшению развития фолликула у женщин пременопаузального уровня [100, 273]. Гонадотропин-стимулирующие ингибиторы ароматазы летрозол и анастрозол используются off-label в лечении больных с овуляторной дисфункцией, включая СПКЯ, а также для увеличения числа фолликулов яичника, доступных для овуляции у женщин с сохраненной овуляцией [274]. Для индукции овуляции при ановуляторном бесплодии назначают летрозол (2,5 или 5 мг/сут) или анастрозол (1 мг/сут) внутрь на 3–7-й дни после менструального кровотечения (см. рис. 1.32) [274, 275]. В рандомизированном исследовании показано, что по сравнению с кломифеном (50 мг/сут) летрозол (2,5 мг/сут) повышает частоту рождения живых детей и наступления овуляции у женщин с бесплодием и СПКЯ [275]. В ретроспективном исследовании не выявлено различий в общей частоте больших и малых врожденных аномалий развития у новорожденных от матерей, получавших летрозол и кломифен [276].

Метформин

В исследованиях с прямым сравнением показано, что монотерапия кломифеном превосходит монотерапию метформином в достижении овуляции и рождении живых детей у женщин с СПКЯ [253]. При этом у пациенток с ожирением и СПКЯ овуляторный ответ на кломифен при добавлении метформина выше за счет снижения секреции инсулина [270]. По данным другого рандомизированного исследования, более высокая частота овуляции на фоне комбинированной терапии кломифеном и метформином связана с более высокой частотой невынашивания, с сопоставимыми показателями рождения живых детей в группах монотерапии кломифеном и комби-

Медицинские книги
@medknigi

нированной терапии [253]. Значение метформина у больных с СПКЯ и ожирением, у которых неэффективен кломифен, требует дальнейших исследований.

Низкодозная терапия гонадотропинами

При отсутствии овуляции в ответ на кломифена цитрат[®] или летрозол, на 3-й день спонтанного или прогестерон-индуцированного кровотечения назначают инъекции ФСГ. Рекомбинантный ФСГ вводится подкожно, начиная с суточной дозы 75 МЕ в течение до 10 дней. При необходимости можно немного повышать дозу (на 12,5–37,5 МЕ) с интервалами 3–7 дней до тех пор пока не начнет повышаться уровень эстрадиола крови. Затем доза поддерживается до разрыва фолликула, который индуцируется путем подкожного введения рекомбинантного ХГЧ (250 мкг). Рост фолликула оценивают с помощью трансвагинального УЗИ и уровня эстрадиола крови, который служит биохимическим маркером массы гранулезных клеток в растущем фолликуле [228]. Этот режим в большинстве циклов вызывает развитие одного фолликула, и в ряде серий он позволяет снизить частоту многоплодной беременности до 6% [228]. Кроме того, низкие дозы безопасны в отношении синдрома гиперстимуляции яичника (СГЯ) [228]. Показатели наступления беременности сравнимы со стандартной терапией. Частота невынашивания немного выше, чем при спонтанном оплодотворении (20–25%).

Стандартные дозы гонадотропинов (начиная с 150 МЕ ФСГ ежедневно) не рекомендуются в качестве первой линии у женщин с СПКЯ, поскольку они вызывают тревожное число многоплодных беременностей (14–50% циклов лечения) и значительно повышают риск СГЯ (9,4% лечебных циклов) [277]. СГЯ чаще встречается при использовании стандартных доз гонадотропинов и представляет собой осложнение стимуляции яичников. Легкие формы встречаются достаточно часто и характеризуются набором массы тела, дискомфортом в области живота и увеличением яичников. При этой форме необходимы постельный режим и достаточный прием жидкостей. Тяжелый СГЯ наблюдается в 0,1–0,2% случаев стимуляции и сопровождается выраженным асцитом, гидротораксом, дисбалансом электролитов и гиповолемией с олигурией. Наиболее тяжелые осложнения — тромбоз глубоких вен и эмболизация. Этиология СГЯ до конца не изучена. Большое количество фолликулов, выброс эстрадиола более 2000 пг/мл, а также беременность связаны с высоким риском СГЯ. Для профилактики СГЯ не следует вводить большие дозы ХГЧ и рекомендуется соблюдать диету. Лечение тяжелого СГЯ включает госпитализацию, поддержание баланса жидкости и электролитов, профилактику тромбоэмболии гепарином и дренирование тяжелого асцита или гидроторакса. Зачастую для лечения СГЯ достаточно поддерживающих мероприятий.

Преждевременное истощение функции яичников

В среднем менопауза возникает в возрасте 50 лет, при этом 1% женщин продолжают менструировать до 60 лет, еще у 1% женщин менопауза возникает до 40 лет. Таким образом, определение преждевременной менопаузы или истощения яичников как отсутствия менструаций у женщин моложе 40 лет достаточно произвольно [278].

Преждевременное угасание функции яичников, которое ранее определяли как истощение яичниковых фолликулов до достижения 40 лет, является формой гипергонадотропного гипогонадизма. У этих пациентов диагностируют аменорею или олигоменорею. Они имеют нормальный пубертатный возраст и различный период циклических менструаций с последующей олигоменореей и аменореей. Следовательно, преждевременное истощение функции яичников всегда должно быть включено в дифференциальную диагностику хронической ановуляции. Анамнез и объективное

Медицинские книги
@medknigi

исследование могут выявить нерегулярность менструаций или вторичную аменорею, сопровождаемую симптомами дефицита эстрогенов, такими как приливы и урогенитальная атрофия [279].

Причина или генетическая основа преждевременной яичниковой недостаточности плохо изучена. Она связана с двумя генетическими синдромами — дисгенезией гонад с первичным мозаицизмом дефектов Х-хромосомы и премутацией гена *FMR-1*, вариантом синдрома ломкой Х-хромосомы [280]. Кроме того, преждевременная яичниковая недостаточность может развиваться при синдромах, обусловленных мутацией одного гена [блефарофимоз, птоз, обратный эпикантус синдром (мутация *FOXL2*), галактоземия (мутация *GALT*)] [280]. Однако в большинстве случаев причина состояния остается неизвестной.

Лежащий в основе дефект яичников может проявляться в различном возрасте в зависимости от количества фолликулов, оставшихся в яичнике. Симптомы могут рассматриваться как фазы в процессе менопаузальных изменений независимо от реального возраста пациентки. Если потеря фолликулов происходит быстро до пубертата, то возникает первичная аменорея и отсутствие вторичных половых признаков. Уровень, до которого разовьется фенотип взрослого и когда возникнет вторичная аменорея, зависит от того, когда произойдет потеря фолликулов: во время или после пубертата. В случае первичной аменореи, связанной с половым инфантилизмом, зачатки яичников выглядят как полоски; УЗИ обычно не определяет никаких яичников. Многие генетические дефекты (например, *FSHR, CYP17A1, CYP19A1*) вызывают недостаточность яичников во время ожидаемого пубертатного периода, и фенотип включает первичную аменорею и отсутствие вторичных половых признаков [280].

Преждевременное истощение яичников (ПИЯ) может происходить из-за аутоиммунного процесса, поскольку это состояние часто определяется одновременно с аутоиммунными полиэндокринными синдромами [281]. Другие причины преждевременной менопаузы могут быть обусловлены внезапной гибелью фолликулов под воздействием таких факторов, как химиотерапия, радиация или инфекция (оофорит, вызванный свинкой). Эффект радиации зависит от возраста и дозы рентгеновских лучей [282]. После радиационного облучения яичников уровень стероидов начинает падать, а уровень гонадотропинов растет в пределах 2 нед. Молодые женщины, подвергшиеся радиационному воздействию, в меньшей степени страдают истощением яичников в связи с большим количеством овоцитов, существующих в молодом возрасте. В ситуациях, когда поля радиации исключают малый таз или яичники выведены за пределы малого таза с помощью лапароскопической операции до облучения, риск ПИЯ значительно снижается [283]. Большинство химиотерапевтических лекарств, используемых для лечения опухолей, токсичны по отношению к яичникам и вызывают их истощение [284]. После завершения химио- или лучевой терапии описаны восстановление менструаций и беременность [285]. С другой стороны, ПИЯ может происходить через годы после химио- или радиотерапии [265].

ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ

Преждевременное истощение яичников может быть заподозрено у женщин моложе 40 лет, которые имеют аменорею, олигоменорею или другую форму нарушений менструального цикла. Менопаузальный уровень ФСГ в сыворотке (40 МЕ/мл и более), полученный по крайне мере два раза, существенен для диагноза ПИЯ.

Получено некоторое количество данных о беременностях у заболевших женщин, получавших ЗГТ [286, 287]. В частности, при регулярном эндокринологическом обследовании у молодых женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью могут выявляться периоды нормальной функции яичников с определением антральных фолликулов на УЗИ и овуляцией. Рандомизированное исследование роли ЗГТ в

Медицинские книги
@medknigi

такой ситуации показало, что фолликулогенез происходит часто, однако редко сопровождается овуляцией и еще реже — беременностью (до 14%); терапия эстрогенами не увеличивает частоту фолликулогенеза, овуляций или беременности [279]. В более поздних пилотных исследованиях или сериях случаев показано, что снижение уровня ФСГ ниже 15 МЕ/л при использовании высоких доз эстрогенов или антагонистов ГнРГ у молодых женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью позволяет в части случаев получить овуляцию или способствует наступлению овуляции и беременности [288, 289].

Следовательно, врач должен информировать пациенток с диагнозом ПИЯ о том, что имеется небольшая, но реальная вероятность спонтанной беременности в будущем. Женщины, желающие забеременеть, получают лучшие результаты от вспомогательных репродуктивных технологий, использующих донорские яйцеклетки, поскольку вероятность спонтанной беременности очень низка. Пациентке, которая желает самостоятельно выносить ребенка, предлагают использование донорских овоцитов с последующим оплодотворением спермой партнера и переносом эмбриона в полость матки после синхронизации эндометрия пациентки-реципиента с донорским циклом с использованием экзогенных эстрогена и прогестерона (см. рис. 1.23). Этот подход дает прекрасные шансы на беременность (более 50% на донорский овоцит-цикл искусственного оплодотворения).

Пациентки с ПИЯ находятся в группе повышенного риска аномального кариотипа [290]. Риск увеличивается по мере уменьшения возраста возникновения ПИЯ. Некоторым из таких пациенток рекомендуют хромосомный анализ, поскольку присутствие Y-хромосомы связано с увеличенным риском опухолей гонад [291]. Возрастная группа для хромосомного анализа включает женщин 30 лет и менее, поскольку чрезвычайно редко можно встретить опухоль гонад у пациенток с ПИЯ старше 30 лет [292].

Мозаицизм с включением Y-хромосомы ассоциируется с высокой частотой опухолей гонад [291]. Эти злокачественные опухоли возникают из зародышевых клеток и включают гонадобластому, дисгерминому, опухоль желточного мешка и хориокарциному. В действительности присутствие вторичной вирилизации у пациенток с аномальным кариотипом и ПИЯ значительно увеличивает риск дизонтогенетических опухолей гонад. Точные цифры риска опухоли в различных подгруппах этих пациенток неизвестны, поскольку значительное количество женщин носит Y-хромосому и не имеет симптомов вирилизации. Частота Y-хромосомы, определяемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), высока при синдроме Тернера (12,2%), но возникновение опухоли гонад среди Y-позитивных пациенток встречается в 7–10% случаев [293].

Нарушения, связанные с синдромом ломкой X-хромосомы, связаны с экспансией CGG-повтора в регионе промотора гена *FMR1*. Увеличение числа повторов до более чем 200 копий приводит к метилированию гена *FMR1* и снижению транскрипции [294]. Эта так называемая полная мутация связана с задержкой умственного развития или аутизмом. У пациентов, которые носят премутации (количество CGG-повторов от 55 до 200), повышен уровень мРНК *FMR1* и снижен уровень белка FMRP (fragile X mental retardation protein). Убедительные данные связывают премутацию *FMR1* с изменением функции яичников и бесплодием [295]. Естественные колебания функции яичников у женщин-носителей премутации *FMR1* до сих пор не изучены. Поскольку при преждевременной недостаточности яичников повышен риск премутации *FMR1*, необходимо информировать женщин о доступности анализа на синдром ломкой X-хромосомы.

ПИЯ может также встречаться и как изолированное аутоиммунное заболевание, и совместно с гипотиреозом, СД, надпочечниковой недостаточностью и гипопаратиреозом или системной красной волчанкой [296]. Исследования, перечисленные в табл.

Медицинские книги
@medknigi

1.7, должны проводиться каждые несколько лет, поскольку ПИЯ может быть частью аутоиммунного полиэндокринного синдрома [281]. Тиреоидная или адреналовая (надпочечниковая) недостаточность и СД — наиболее частые эндокринные заболевания, которые связаны с ПИЯ. В зависимости от клинической картины показано периодическое эндокринологическое обследование на толерантность к глюкозе, функцию надпочечников или паращитовидных желез и аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка) (табл. 1.6). Поскольку гипотиреоз встречается чаще других эндокринных расстройств, связанных с преждевременной недостаточностью яичников, автор предпочитает определять уровень ТТГ во время первичного обследования (см. табл. 1.6).

Таблица 1.6. Лабораторная оценка преждевременного истощения функции яичников

• ФСГ (для подтверждения диагноза преждевременного истощения яичников)
• Кариотип (возраст моложе 30 лет или сексуальный инфантилизм).
• Анализ на наличие мутации гена *FMR1*.
• ТТГ, антитиреоидные антитела (гипотиреоз)

Примечание. FMR1 — fragile X mental retardation 1.

Лечение ПИЯ по возможности должно быть направлено на специфическую причину. В большинстве случаев невозможно определить специфическую этиологию, если отсутствуют аномалии кариотипа. Кроме бесплодия, длительная недостаточность стероидов яичников имеет отдаленные последствия для здоровья. Ранняя менопауза связана с повышением риска ССЗ и инсульта, переломов костей и колоректального рака [280]. Несмотря на уменьшение риска развития рака молочной железы, при раннем наступлении менопаузы снижаются общее качество жизни и ожидаемая продолжительность жизни [280]. Гормональная терапия (комбинация эстрогенов и прогестина) или низкие дозы ОК представляют собой краеугольный камень лечения. Дополнительное значение заместительной терапии андрогенами не изучено [280].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНОВУЛЯТОРНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Ациклическая продукция эстрогенов во время ановуляторных циклов приводит к нерегулярному отслоению эндометрия. Эти кровотечения — проявления ановуляторных циклов при отсутствии внутриматочной патологии или системных заболеваний, в целом называемых дисфункциональными маточными кровотечениями. Ановуляторное маточное кровотечение — наиболее частая причина хронических нерегулярных менструаций и служит диагнозом исключения. Беременность, миома матки, эндометриальный полип и аденомиоз должны быть исключены, как и анатомические причины нерегулярных менструаций. Злокачественная опухоль влагалища, шейки, эндометрия, миометрия, фаллопиевых труб и яичников должны быть исключены до установления диагноза «ановуляторное маточное кровотечение». Кроме того, должны быть исключены аномалии коагуляции.

Ановуляторные маточные кровотечения могут быть вылечены без хирургического вмешательства либо через восстановление овуляции, либо путем искусственного создания овуляторного профиля назначением экзогенных стероидов. Логичным обоснованием использования экзогенных стероидов является информация о предсказуемом ответе эндометрия на эстрогены и прогестерон. Физиологический ответ эндометрия на естественные стероиды яичника был обнаружен по макро- и микроскопическим изменениям эндометрия во время тысяч нормальных овуляторных циклов у людей и

Медицинские книги
@medknigi

приматов [115, 116, 298]. Фармакологическое использование экзогенных эстрогенов и гестагенов у женщин с ановуляторными маточными кровотечениями направлено на коррекцию продукции локальных тканевых факторов, которые опосредуют физиологическое действие стероидов и таким образом прекращают избыточное и пролонгированное кровотечение, типичное для ановуляторных циклов.

Лечение нерегулярных маточных кровотечений с помощью экзогенных гормонов – проверенный метод, обладающий диагностической ценностью. Невозможность контролировать кровотечение из влагалища с помощью гормональной терапии, несмотря на соответствующее применение и использование, делает диагноз аномального маточного кровотечения менее вероятным. В этом случае внимание направлено на обнаружение патологического объекта внутри репродуктивной оси как на причину аномального кровотечения.

Обильные, но регулярные менструации (гиперменорея) могут происходить у женщин с овуляцией. Это может быть вызвано такими анатомическими причинами, как миома тела матки, деформирующая полость матки, или диффузное и патологическое присутствие доброкачественных эндометриальных желез в миометрии (аденомиоз). В отсутствие специфической патологической причины считается, что гиперменорея отражает легкие нарушения в механизмах эндометриальной ткани. Во всех случаях оценка и лечение – идентичные подходы, описанные в этом разделе.

Характеристика нормальных менструаций

Нормальные менструации происходят через 14 дней после каждого эпизода овуляции как следствие постовуляторного падения эстрогенов и прогестерона. Такая предсказуемость приводит к тому, что многие женщины ожидают схожие характеристики менструального кровотечения. Каждое незначительное отклонение (например, плюс или минус один день длительности или незначительное отклонение от ожидаемого количества используемых тампонов) является причиной беспокойства у пациенток. Большинство женщин репродуктивного возраста могут предсказать время своих менструаций так точно, что даже небольшие изменения могут потребовать оценки врача. Несмотря на то что вариабельность менструального цикла – обычное свойство в подростковые годы и перименопаузальном периоде, характеристики менструального кровотечения не подвергаются ощутимым изменениям у женщин 20–40 лет [299].

Для женщин с овуляторным циклом изменения в длительности менструальных циклов в течение репродуктивного периода предсказуемы. Между менархе и 20 годами продолжительность цикла для большинства женщин с овуляцией относительно увеличена. С 20 до 40 лет происходит увеличение регулярности, но цикл укорачивается. После 40 лет цикл снова удлиняется. Наибольшая частота ановуляторных циклов встречается до 20 и после 40 лет [300]. В этой возрастной группе средняя продолжительность цикла 25–28 дней. У женщин с овуляцией длительность цикла меньше 21 дня и более 35 дней встречается очень редко (менее 2% случаев) [301]. Вообще большинство женщин имеют циклы от 24 до 35 дней (рис. 1.33) [299]. Между 40 и 50 годами менструальный цикл удлиняется и начинает преобладать ановуляция [302].

Среднее постовуляторное кровотечение длится от 4 до 6 дней. Нормальный объем кровопотери составляет 30 мл. Кровопотеря более 80 мл считается аномальной. Большая часть кровопотери происходит в первые 3 дня, так что обильные выделения могут происходить без пролонгирования менструации.

При овуляторном цикле время от овуляции до менструации относительно постоянно и составляет 14 дней (см. рис. 1.1, А). Большая вариабельность в длительности

Медицинские книги
@medknigi

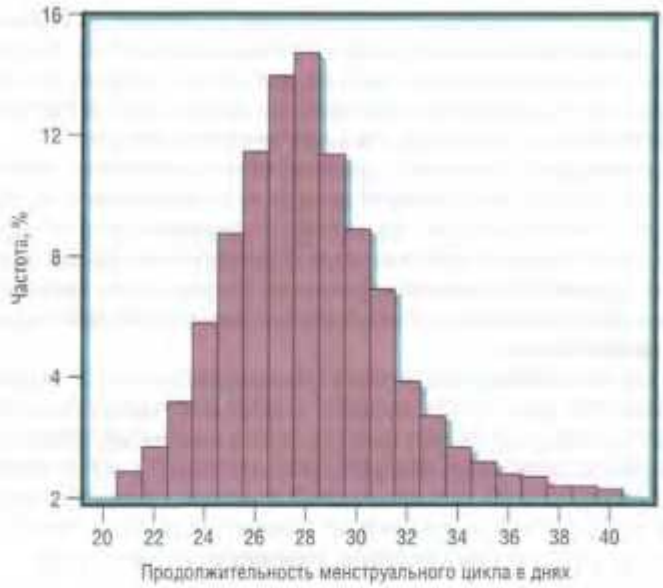


Рис. 1.33. Изменение длительности менструального цикла у женщин с регулярными циклами. [Из Cunningham F.G., MacDonald P.C., Gant N.F. et al. The endometrium and deciduas: menstruation and pregnancy // Williams Obstetrics. 19th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange. 1993. P. 81–109]

пролиферативной фазы создает распределение в длительности менструального цикла. Менструальное кровотечение, возникающее чаще чем раз в 24 дня или реже раза в 35 дней, требует оценки [299, 302]. Выделения, длящиеся более 7 дней, также требуют оценки. Выделения, составляющие более 80 мл в месяц, обычно приводят к анемии и должны быть медикаментозно корректированы [305]. В клинической практике, как правило, трудно измерить менструальные кровопотери, поскольку оценка и лечение базируются исключительно на ощущениях пациентки касательно длительности, количества и времени менструального кровотечения. Несмотря на сложности в подсчете менструальной кровопотери, врач должен оценить причину избыточного маточного кровотечения. Необходимо исключить анемию с помощью общего анализа крови [306]. Низкое значение гемоглобина, сопровождающееся микроцитозом, гипохромией эритроцитов, предполагает значительное кровотечение во время менструаций. Эти пациентки должны дополнительно получать препараты железа. Вероятность присутствия дефектов коагуляции, миомы матки или аденомиоза, лежащих в основе продолжительных менструаций, должна быть изучена у пациенток с анемией с помощью тщательного сбора анамнеза, объективного исследования с последующей лабораторной оценкой.

Терминология, описывающая аномальное маточное кровотечение

Олигоменорея — увеличение интервалов между маточными кровотечениями до 35 дней и более, а термин «*полименорея*» используют для описания интервалов менее 24 дней. *Гиперменорея* — регулярные (через 24–35 сут) маточные кровотечения с увеличением либо длительности, либо объема теряемой крови, либо и того, и другого. *Гипоменорея* — снижение показателей либо длительности, либо объема регулярных маточных кровотечений, либо обоих показателей.

Медицинские книги
@medknigi

Маточные кровотечения в ответ на воздействие стероидных гормонов

КРОВОТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ЭСТРОГЕНОВ

Маточное кровотечение следует за резким прекращением эстрогеновой поддержки эндометрия. Таким образом, этот тип кровотечения может возникать после двустороннего удаления яичников, облучения зрелых фолликулов или назначения, а затем отмены эстрогенов женщинам, у которых отсутствуют яичники. Кровотечение, которое возникает после стерилизации, может быть задержано назначением эстрогенов. Кровотечение возникает на отмену экзогенных эстрогенов. Таким образом, отмена эстрогенов сама по себе (в отсутствие прогестерона) практически всегда вызывает маточное кровотечение.

ЭСТРОГЕННЫЕ СПОНТАННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Продолжительное воздействие различных количеств эстрогенов постоянно стимулирует рост эндометрия в отсутствие прогестерона, например, при избыточном экстрагонадном синтезе эстрогенов у лиц с СПКЯ. После определенного времени количество эстрогенов, продуцируемых в экстраовариальных тканях, становится недостаточным для оказания поддержки эндометрия. Это приводит к непредсказуемым эпизодам поверхностного отслоения эндометрия. Относительно низкие дозы эстрогенов способствуют перемежающимся маточным выделениям, которые могут быть продолжительными, но обычно незначительны по количеству кровопотери. С другой стороны, высокий уровень эстрогенов и продолжительное воздействие приводят к продолжительным периодам аменореи, сменяющимся острыми, часто профузными эпизодами кровотечения с избыточной потерей крови.

КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ОТМЕНЕ ПРОГЕСТЕРОНА

Типичное кровотечение при отмене прогестерона происходит после овуляции при отсутствии беременности. Удаление желтого тела — другая причина, вызывающая десквамацию эндометрия. Фармакологически подобное событие может быть получено назначением и последующей отменой прогестерона или синтетического гестагена. Кровотечение после отмены прогестерона возникает, только если эндометрий первично подготовлен эндогенными или экзогенными эстрогенами. Если терапия эстрогенами продолжается, а прогестерон отменен, вскоре наступает кровотечение вследствие отмены прогестерона. Только в случае высокого уровня эстрогенов кровотечение, возникающее в ответ на отмену прогестерона, задерживается [307]. Таким образом, кровотечение после отмены прогестерона хорошо предсказуемо при предшествующем или одновременном воздействии эстрогенов.

ГЕСТАГЕНОВЫЕ СПОНТАННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Этот фармакологический феномен происходит в присутствии неблагоприятного высокого отношения гестагенов к эстрогенам. В отсутствие достаточного количества эстрогенов продолжающаяся терапия гестагенами приводит к эпизодическим кровотечениям различной длительности, похожим на прорывные кровотечения при стимуляции низкими дозами эстрогенов, как это было описано ранее. Этот тип кровотечения ассоциирован с приемом КОК, которые содержат низкодозированные эстрогены или продолжительно действующий гестаген, например норплант®, депо-провера* [308]. Гестагеновые спонтанные кровотечения непредсказуемы и характеризуются значительной вариабельностью.

Медицинские книги
@medknigi

Причины нерегулярных маточных кровотечений

Беременность и ее осложнения представляют одну из наиболее частых причин нерегулярных маточных кровотечений. Беременность и связанные с ней осложнения, включая эктопическую беременность или спонтанное прерывание, являются очень частыми причинами патологического маточного кровотечения (табл. 1.7). Необходимо исключить беременность по анализу мочи у любой женщины репродуктивного возраста, имеющей нерегулярные кровотечения (табл. 1.8).

Таблица 1.7. Причины нерегулярных маточных кровотечений

Осложнения беременности
• Угрожающий аборт. • Неполный аборт. • Эктопическая беременность
Ановуляция
• Физиологическая: – неосложненная беременность (аменорея); – пубертатная (постменархе) ановуляция; – перименопаузальная ановуляция. • Лекарственные средства (оральные контрацептивы, агонисты ГнРГ, даназол). • Гипоталамические (часто представлены как аменорея): – функциональные (диета, физические нагрузки, стресс). • Анатомические (опухоль, гранулематозное заболевание, инфекция). • Гиперпролактинемия, другие расстройства гипофиза: – пролактинома; – другие опухоли гипофиза, гранулематозные заболевания; – гипотиреоз; – медикаменты; – другое. • Избыток андрогенов: – СПКЯ, гипертекоз; – опухоли яичников (опухоль Сертоли–Лейдига); – неклассическая дисфункция коры надпочечников; – синдром Кушинга; – резистентность к глюкокортикоидам; – опухоли надпочечников (аденома, карцинома); – медикаменты (тестостерон, даназол); – другие. • Преждевременное прекращение функции яичников (часто представлено аменореей). • Хронические заболевания: – печеночная недостаточность; – почечная недостаточность; – СПИД. • Другие
Анатомические дефекты, затрагивающие матку
• Лейомиома матки. • Полипы эндометрия. • Аденомиоз (часто представлен гиперменореей). • Внутриматочные сращения (часто проявляются аменореей). • Эндометриты. • Гиперплазия эндометрия, рак эндометрия. • Хроническое воздействие эстрогенов (СПКЯ, лекарственные препараты, печеночная недостаточность). • Эстроген-секретирующая опухоль яичника (гранулезоклеточная опухоль). • Распространенный рак шейки матки. • Другое

Медицинские книги
@medknigi

Дефекты коагуляции (обычно представлены как гипермонорея)
• Болезнь фон Виллебранда. • Дефицит XI фактора. • Другие
Экстрагенитальные кровотечения (могут напоминать маточные кровотечения)
• Вагиниты. • Генитальная травма. • Инородные тела. • Влагалищные неоплазии. • Вульварная неоплазия. • Другое

Таблица 1.8. Диагностические тесты для оценки нерегулярных маточных кровотечений

Часто используемые тесты
• Определение уровня ХГЧ в моче. • Уровень ХГЧ в плазме крови (неполный аборт, внематочная беременность). • Трансвагинальное УЗИ (маточная и внематочная беременность, лейомиома матки, полип или неоплазия эндометрия, опухоль яичника). • Уровень ФСГ, ЛГ в плазме крови (ановуляция, прекращение функции яичников). • Уровень пролактина, ТТГ в сыворотке крови (ановуляция, гиперпролактинемия). • Развернутый общий анализ крови, протромбиновые тесты (дефект коагуляции). • Почечная и печеночная функции, ВИЧ [почечные и печеночные пробы (ановуляция, хронические заболевания)]. • Биопсия эндометрия (заболевания эндометрия: полип, неоплазия, эндометрит)
Реже используемые тесты
• Оценка СПКЯ, яичниковой или надпочечниковой опухоли, неклассической ВДКН, синдрома Кушинга и резистентности к глюкокортикоидам (избыток андрогенов). • КТ головы или МРТ (гипоталамическая ановуляция, гиперпролактинемия). • МРТ таза (аденомиоз, лейомиома матки). • Гистеросонография вместе с инстилляцией физиологического раствора (полип эндометрия, лейомиома матки). • Гистероскопия (полип эндометрия, лейомиома матки). • Дилатация и кюретаж (заболевание эндометрия, недиагностированное УЗИ и биопсией)

Ановуляторное маточное кровотечение — диагноз исключения по следующим причинам. Опухоли вульвы, влагалища и матки вызывают нерегулярные кровотечения. Более того, эстроген- или андроген-секретирующие опухоли яичников также могут способствовать появлению аномальных маточных кровотечений (см. табл. 1.7). Ановуляторное кровотечение, связанное с ответом эндометрия на неадекватную секрецию стероидов яичниками, также носит название дисфункционального маточного кровотечения, поскольку терапия, которая восстанавливает функцию яичников, позволяет устранить ациклические маточные кровотечения. Частые примеры ановуляторного кровотечения включают ановуляцию, связанную с нагрузкой, гиперпролактинемией, гипотиреозом или СПКЯ [309]. В этих случаях восстановление овуляторного цикла путем коррекции основного заболевания или гормональной терапии позволяет получить прогнозируемое маточное кровотечение.

Другая частая причина нерегулярных кровотечений у некоторых женщин — прием ОК. Гестагеновые спонтанные кровотечения распространены при проведении ЗГТ больным в постменопаузе. Пациентки могут использовать другие гормональные препараты, не осознавая влияния на эндометрий. Так, использование корня женьшеня связано с эстрогенной активностью и аномальным кровотечением [310]. Поскольку маточное кровотечение — частый побочный эффект продолжительных гормональных схем лечения, врач должен быть убежден в отсутствии иной патологии. Органическая

Медицинские книги
@medknigi

патология, приводящая к патологической менструальной кровопотере, включает гиперплазию эндометрия, рак, полипы эндометрия, миому матки, аденомиоз и эндометрит. Нерегулярные тяжелые кровотечения могут быть связаны с хроническими заболеваниями, такими как печеночная и почечная недостаточность, а также СПИД. Необходимо провести тщательное изучение для исключения повреждения гениталий или присутствия чужеродного объекта (см. табл. 1.7).

В пубертате наиболее частая причина нерегулярных маточных кровотечений — ановуляция. Около 20% таких подростков с массивным нерегулярным кровотечением имеют дефект свертывания крови [311, 312]. Среди всех женщин репродуктивного возраста с гиперменореей распространенность дефекта коагуляции составляет 17%. Самый частый дефект — болезнь Виллебранда, а дефицит XI фактора — вторая распространенная причина. Кровотечения, которые возникают вторично вследствие коагуляционного дефекта, представлены регулярными обильными кровотечениями (гиперменореей), причем подобная картина может также наблюдаться у пациенток, получавших антикоагулянты [313]. Кровотечения обычно ассоциируются с гиперменореей с возраста менархе, а также с кровотечениями после травм или хирургического вмешательства. Гиперменорея может быть и единственным признаком наследственного заболевания, проявляющегося кровотечением [314].

При жалобах на нерегулярные кровотечения в репродуктивном периоде в первую очередь должны быть исключены беременность раннего срока и ее осложнения с помощью измерения ХГЧ в моче. Угрожающий или неполный аборт и внематочная беременность — причины нерегулярных маточных кровотечений. При первичном клиническом исследовании при необходимости могут быть назначены другие тесты. Эти исследования предназначены для оценки расстройств различной этиологии, проявляющихся ановуляцией (см. табл. 1.8). У пациенток с продолжительными обильными менструациями (гиперменорея) пубертатного возраста в анамнезе необходимо провести исследования состояния коагуляции (например, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, время кровотечения), а также полный анализ крови.

УЗИ влагалищным датчиком исключительно полезно для оценки нормальной или аномальной беременности, лейомиомы матки, неоплазии эндометрия, а также опухоли яичников (см. табл. 1.8). Другие исследования могут быть использованы для исключения патологий гипоталамуса, гипофиза или надпочечников (см. выше). Известна польза МРТ таза для исключения аденомиоза, заболеваний матки, характеризующихся аномальным присутствием диффузной эндометриальной ткани в миометрии (см. табл. 1.8). Распространенный аденомиоз ассоциируется с диффузным увеличением матки, гиперменореей и анемией.

В отношении пациенток с риском развития гиперплазии или рака эндометрия (например, СПКЯ, печеночная недостаточность, СД, ЗГТ) необходимо провести биопсию эндометрия с последующим гистологическим исследованием биоптата. Доброкачественный полип эндометрия или миома матки, располагающиеся в полости, могут быть диагностированы гистеросонографией с помощью внутриматочного введения изотонического раствора натрия хлорида или гистероскопией. Гистеросонография или гистероскопия не являются достаточными исследованиями для оценки гиперплазии или рака эндометрия, поскольку эти процедуры могут вызывать диссеминацию злокачественных клеток. Подозрение на опухоль должно быть исключено амбулаторной биопсией эндометрия (см. табл. 1.8). Изредка амбулаторная биопсия не может быть проведена или не является информативной. В этих редких случаях для получения достаточного количества тканей необходимо проведение кюретажа эндометрия под анестезией.

Вновь тщательно собранный анамнез и объективное исследование уменьшают необходимость в большинстве этих диагностических исследований. До проведения диагностической процедуры врачу полезно спросить самого себя, изменит ли результат этого теста план клинического ведения.

Медицинские книги
@medknigi

Ведение ановуляторного маточного кровотечения

Если овуляторная функция может быть восстановлена, ановуляторные кровотечения сменяются циклически предсказуемыми. Поскольку восстановление овуляторной функции может быть невозможным у большого количества таких женщин, в различных целях назначают экзогенные эстрогены и гестагены. Показания для гормонального лечения маточных кровотечений — необходимость остановки маточного кровотечения, поддержка регулярности кровотечений или предупреждение гиперплазии эндометрия. Необходимо повторить, что ановуляторные маточные кровотечения — диагноз исключения. До назначения эстрогенов, прогестинов или аналогов ГнРГ следует исключить различные анатомические аномалии генитального тракта, представленные в табл. 1.7.

ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Использование ОК в кратковременном и длительном режимах — наиболее часто применяемое лечение нерегулярных маточных кровотечений. Эстрогеновый компонент комбинированного препарата стабилизирует эндометриальную ткань, снижает секрецию яичниками половых стероидов через подавление гонадотропинов в течение нескольких дней. Гестагеновый компонент препарата напрямую воздействует на эндометрий, отдаляя отслоение на несколько дней, и поддерживает супрессию яичников эстрогенами. Гестагены (в присутствии эстрогенов) индуцируют дифференцировку эндометрия в стабильную псевдодецидуальную форму. Обычно предпочитают монофазный ОК, содержащий 30 или 35 мкг этинилэстрадиола. Трехфазные ОК или иные с менее чем 30 мкг эстрадиола неприемлемы для лечения выраженного ановуляторного кровотечения. КОК в высоких дозах (2 или 3 таблетки в день) могут быть использованы для кратковременных интервалов (недели) лечения эпизодов выраженного маточного кровотечения. Обычная доза (1 таблетка в день) может назначаться годами для ведения хронических ановуляторных кровотечений, ассоциированных с СПКЯ или гиперпролактинемией.

Оральные контрацептивы и острые массивные маточные кровотечения, ассоциированные с анемией

Воздействие гиперэстрогении на женщин с ановуляторными маточными кровотечениями часто ассоциируется с хронической гиперплазией эндометрия и эпизодами профузных кровотечений. Назначаемая терапия — 1 таблетка дважды в день в течение одной недели. У женщин с ожирением ОК могут назначаться 3 раза в день. Эта терапия продолжается, несмотря на задержку прекращения выделений в течение 2 дней. Если кровотечение не уменьшается, целесообразно исключить другие причины (полипы, неполные аборты, неоплазию). В случае ановуляторного кровотечения оно уменьшается в течение 2 дней от начала высокодозной терапии (1 таблетка 2 или 3 раза в день). В течение последующих нескольких дней изучают возможные причины ановуляции и исключают коагулопатию. В это время врач также определяет необходимость использования компонентов крови или железосодержащих препаратов в лечении. Пациентка должна быть предупреждена о тошноте, вызываемой высокими дозами ОК.

Спустя неделю от начала лечения высокими дозами ОК проводится временная отмена ОК, вследствие чего в течение нескольких дней начинаются обильные выделения. На 3-й день этого кровотечения отмены вновь назначают прием КОК в стандартной дозе (1 таблетка в день) в течение 3 нед с перерывом на 1 нед. Ожидаемый результат — уменьшение объема выделений с каждым завершенным циклом. ОК снижает менструальную кровопотерю более чем в 2 раза у большинства женщин [315].

Медицинские книги
@medknigi

Поскольку ОК не воздействуют на причины, лежащие в основе ановуляции, но способствуют уменьшению проявлений через прямое воздействие на эндометрий, задержка в приеме ОК приводит к возобновлению патологического маточного кровотечения. Невзирая на критерии контрацепции, ОК представляют собой лучший выбор для гормонального лечения ановуляторных кровотечений и должны быть предложены в качестве одного из вариантов продолжительного лечения.

Оральные контрацептивы и хронические нерегулярные маточные кровотечения

СПКЯ — распространенная форма ановуляции, связанная с хронически установившимися уровнями гиперэстрогении, которые могут приводить к гиперплазии и раку эндометрия (см. выше). Гипоталамическая ановуляция и гиперпролактинемия, с другой стороны, связаны с низким уровнем эстрогенов, недостаточным для предупреждения потери костной ткани. КОК подходят для лечения обеих форм проявлений ановуляции. ОК представляют наиболее подходящее продолжительное симптоматическое лечение для любого варианта ановуляторного маточного кровотечения, включая олигоменорею.

До назначения ОК необходимо исключить беременность. ОК назначают по 1 таблетке в день в течение 3-недельного периода с последующим перерывом на 1 нед. Во время недельного перерыва происходит кровотечение отмены. Гестагеновый компонент способствует предупреждению гиперплазии эндометрия, которая связана с воздействием гиперэстрогении при СПКЯ. В случаях ановуляций, ассоциированных с гипоэстрогенией (например, гипоталамическая ановуляция, гиперпролактинемия), эстрогенный компонент препарата обеспечивает достаточное замещение для предупреждения потери костной ткани. Риск тромбоэмболии, инсульта или инфаркта миокарда, связанный с продолжительным назначением, чрезвычайно низок у некурящих и при отсутствии эпизодов тромбоэмболии. С учетом того, что ОК эффективно контролируют аномальные маточные кровотечения, женщины с хронической ановуляцией могут продолжать этот режим до менопаузы.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ГЕСТАГЕНЫ

Синтетические гестагены способствуют дифференцировке эндометрия и обладают антагонистическим действием по отношению к пролиферативному эффекту эстрогенов на эндометрий (см. рис. 1.22) [126, 316]. Эффекты натурального прогестерона или гестагенов включают ограничение индуцированного эстрогенами роста эндометрия и предупреждение гиперплазии эндометрия. Отсутствие естественно синтезированного прогестерона при ановуляторных состояниях — основание для назначения гестагенов.

Наиболее частым показанием для длительного циклического назначения гестагенов служит предупреждение малигнизации эндометрия у пациенток с СПКЯ и длительным неоппонированным воздействием эстрогенов на эндометрий. В таких случаях КОК — препараты выбора. Если пациентка не может использовать ОК по какой-то причине (например, эпизод тромбоэмболии), гестагены могут быть назначены в циклическом режиме для предупреждения гиперплазии эндометрия. До назначения гестагенов или ОК необходимо исключить беременность. При лечении олигоменореи, связанной с СПКЯ, назначение МПА 10 мг в день минимум 10 дней каждые 2 мес приводит к снижению кровотечения отмены. Альтернатива — норэтиндрон ацетат® 5 мг в день или мегестрол 20 мг в день каждые 2 мес в течение 10 дней. Отсутствие кровотечения отмены требует дальнейшего обследования.

При лечении массивного маточного кровотечения (гиперменореи или полименореи) эти гестагены в более высоких ежедневных дозах (МПА 20 мг в день, норэтиндрон ацетат® 10 мг в день или мегестрол 40 мг в день) назначают на 2 нед для индуцирования предецидуальных стромальных изменений в эндометрии. В ответ на отмену препарата в течение 3 дней после приема последней дозы происходит выраженное

Медицинские книги
@medknigi

кровотечение. Впоследствии для поддержания терапевтического эффекта повторное лечение гестагенами (медроксипрогестерон 10 мг в день, норэтиндрон ацетат* 5 мг в день, мегестрол 20 мг в день) назначают циклически по крайней мере первые 10 дней каждого следующего месяца. Если лечение гестагенами неэффективно, может потребоваться проведение биопсии эндометрия. С другой стороны, предсказуемое кровотечение отмены после каждого цикла назначения гестагенов предполагает отсутствие опухолей эндометрия.

ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ЭСТРОГЕНОВ ПРИ ОСТРОМ МАССИВНОМ МАТОЧНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

Как было описано ранее, ОК, назначаемые 2 или 3 раза в день, — препараты выбора для остановки сильных ановуляторных кровотечений. Высокодозный режим ОК должен быть назначен женщинам с выраженным маточным кровотечением и асимптоматической анемией после исключения иной патологии генитального тракта (см. табл. 1.7). С другой стороны, пациентка с острой и тяжелой формой ановуляторного кровотечения, с сопутствующей симптоматической анемией требует неотложной терапии. Такие пациентки должны быть немедленно госпитализированы, и им (по показаниям) должно быть проведено переливание крови. При исключении патологии гениталий с помощью анамнеза, объективного исследования, а также УЗИ препарат выбора для остановки кровотечения, угрожающего жизни, — внутривенное назначение высокой дозы эстрогенов. Хорошо зарекомендовал себя режим 25 мг КЭ, назначаемых каждые 4 ч до значительного уменьшения кровотечения или, по крайней мере, в течение 24 ч [317]. Эстрогены преимущественно оказывают влияние на капиллярном уровне, где индуцируют сгущение крови [318]. Прием ОК по схеме 3 раза в день начинается до того момента, как будет прекращено внутривенное введение эстрогенов. Лечение ОК продолжают по описанному выше режиму.

Поскольку высокие дозы эстрогенов — фактор риска для тромбоэмболии, прием двух или трех доз ОК в течение недели или высокие дозы КЭ в течение 24 ч рассматривают как фактор значительного риска. В настоящее время отсутствуют данные для оценки риска, связанного с использованием гормональной терапии для подобных коротких интервалов. Врач и пациентка должны принять решение относительно высокодозной гормональной терапии с учетом известных рисков и преимуществ. Пациенткам с выраженными факторами риска могут быть предложены альтернативные методы лечения. У женщин с эпизодами идиопатического венозного тромбоза в прошлом назначение высоких доз эстрогенов должно быть отменено. Высокие дозы гормонального лечения не должны применяться женщинами с тяжелыми формами заболеваний, такими как недостаточность печени и почек. Единственным альтернативным методом лечения для этих пациенток служит дилатация и кюретаж с последующим назначением ОК по 1 таблетке в день до тех пор, пока маточное кровотечение не будет взято под контроль.

АНАЛОГИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЫРАЖЕННОГО МАТОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО АНОВУЛЯЦИЕЙ

Аналог ГнРГ может быть назначен женщинам с выраженным ановуляторным кровотечением или гиперменореей, вызванной тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как печеночная недостаточность или коагулопатия. Необходимо отметить, что ежемесячные инъекции депо-агониста ГнРГ неэффективны для лечения выраженного маточного кровотечения, они могут даже увеличить маточное кровотечение первые 2 нед. Антагонист ГнРГ, с другой стороны, снижает ФСГ и ЛГ без задержки и быстрее приводит к аменорее. Агонист ГнРГ депо лепролид ацетат* 3,75 мг может назначаться внутримышечно ежемесячно в течение 6 мес и более для контроля маточных кровотечений, связанных с хроническим заболеванием на долговременной основе. Антагонисты ГнРГ могут быть использованы для остановки

Медицинские книги
@medknigi

острого или хронического ановуляторного кровотечения; однако в настоящее время не опубликовано ни одной значимой работы, определяющей эффективную дозу. Отдаленный побочный эффект лечения аналогами ГнРГ — остеопороз, что делает нежелательным выбор этого препарата для продолжительного лечения. При выборе длительного лечения аналогами ГнРГ необходимо дополнительно назначить норэтиндрон ацетат℞ в дозе 2,5 мг ежедневно. Данного назначения обычно достаточно для предупреждения остеопороза, при этом, как правило, отсутствует усиление маточного кровотечения.

ГОРМОНОЗАВИСИМЫЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эндометриоз

Эндометриоз определяют как присутствие ткани, напоминающей эндометрий, за пределами полости матки, наиболее часто на поверхности брюшины и яичников и связывают с хронической болью, болью при половом акте и бесплодием [319]. Эти воспалительные заболевания, зависимые от эстрогенов, встречаются у 5–10% женщин США репродуктивного возраста [319]. Классическая клиническая картина представляет распространенный фенотип, связанный с различными анатомическими или биохимическими нарушениями функции матки. Поскольку клеточные и молекулярные механизмы эндометриоза не изучены, он рассматривается как системное и хроническое сложное заболевание наподобие СД или бронхиальной астмы [320]. Эндометриоз может быть врожденным и иметь полигенную основу, поскольку его распространенность выше в 7 раз у родственников больных женщин [321].

МОРФОЛОГИЯ

Существует три клинически различные формы эндометриоза: очаги на поверхности брюшины и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичника, покрытые эндометриоидной слизистой (эндометриомы), и сложные, солидные образования, которые состоят из эндометриоидной ткани, смешанной с жировой и фиброзно-мышечной тканью и располагаются между прямой кишкой и влагалищем (ректовагинальные узелки). Эти три типа могут быть вариантами фенотипа одного патологического процесса или же они связаны с различными механизмами [322, 323]. Основные гистологические характеристики включают эндометриоидную строму или эпителиальные клетки наряду с хроническим кровотечением и воспалительными изменениями. Эти очаги могут развиваться по отдельности или в комбинации, и они связаны со значительным повышением риска бесплодия и хронической тазовой боли [322, 323]. Воспалительный процесс при эндометриозе может стимулировать нервные окончания в тазу и вызывать боль, нарушать функцию маточных труб, снижать рецептивность эндометрия и отрицательно влиять на развитие овоцита и эмбриона. Кроме того, эндометриоз может приводить к механической обструкции маточных труб. Эндометриома яичника снижает качество яйцеклеток или становится достаточно большой по размеру и препятствует овуляции. Клинические данные указывают на влияние непрерывного овуляторного цикла на развитие и сохранение эндометриоза [320]. Во-первых, симптомы эндометриоза, как правило, появляются после менархе и проходят после менопаузы. В редких случаях ректовагинальные узелки остаются симптоматическими в постменопаузальном возрасте, свидетельствуя о том, что их сохранение не зависит от выработки эстрогенов. Во-вторых, большое количество беременностей связано со снижением риска эндометриоза. В-третьих, прерывание

Медицинские книги
@medknigi

овуляции на фоне аналогов ГнРГ, ОК или прогестинов уменьшает очаги в тазу и боль. Наряду с этими наблюдениями базовые и клинические исследования показывают важную роль стероидных эстрогенов яичника в патогенезе эндометриоза. У людей и в моделях приматов эстрогены стимулируют рост эндометриоидной ткани, а ингибиторы ароматазы, которые блокируют образование эстрогенов, и антигестагены имеют лечебный эффект [320]. Уровень ядерных рецепторов эстрогена и прогестерона в эндометриоидной ткани разительно отличается от нормального эндометрия [320]. В-четвертых, патологически активный стероидогенный каскад, включая ароматазу, приводит к локальной выработке биологически значимых количеств прогестерона и эстрогенов [320].

МЕХАНИЗМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Предложены различные гипотезы по гистологическому происхождению эндометриоза. Sampson предположил, что фрагменты эндометрия во время менструаций ретроградным путем попадают через маточные трубы в брюшную полость и имплантируются на поверхности брюшины [324]. Этот механизм показан в модели приматов и у людей и подтверждается тем фактом, что спонтанный эндометриоз развивается только при наличии менструаций. В качестве альтернативы предложена гипотеза метаплазии целомического эпителия, которая описывает генез эндометриоидных изменений в брюшной полости путем дифференциации мезотелиальных клеток в эндометрий-подобную ткань. Согласно третьей гипотезе, менструальная ткань из полости эндометрия достигает других областей тела по венозным и лимфатическим сосудам [320]. Наконец, предполагается, что циркулирующие клетки крови, происходящие из костного мозга, дифференцируются в различных областях в эндометриоидную ткань [325]. Гипотеза имплантации Sampson предлагает правдоподобный механизм для большинства эндометриоидных очагов, но не объясняет, почему эндометриоз развивается не у всех женщин. Хотя в большинстве случаев у лиц репродуктивного возраста происходит рефлюкс крови в брюшную полость, частота эндометриоза в этой популяции составляет всего 5–10%.

Два возможных механизма могут объяснять имплантацию эндометрия на поверхности брюшины или в геморрагической кисте желтого тела яичника. Во-первых, эктопический эндометрий у женщин с эндометриозом имеет различные небольшие, но важные молекулярные изменения, включая активацию онкогенных путей или каскадов биосинтеза, способствующих выработке эстрогенов, цитокинов, простагландинов и металлопротеиназ [320]. Когда биологически отличная ткань прикрепляется к клеткам мезотелия, выраженность этих изменений значительно увеличивается для повышения выживаемости имплантированного эндометрия [320]. Второй механизм предполагает, что дефектная иммунная система не препятствует имплантации клеток на брюшину [320]. Возможно, что оба механизма обусловливают один фенотип.

Между эндометриоидной тканью и эндометрием отчетливо определяются различия, включая гиперпродукцию эстрогенов, простагландинов и цитокинов (рис. 1.34) [320]. В эндометрии больных с эндометриозом эти изменения менее выражены, чем у здоровых женщин. Воспаление является ключевым признаком эндометриоидной ткани, и оно сопровождается избыточным синтезом простагландинов, металлопротеиназ, цитокинов и хемокинов [320]. Повышенный уровень цитокинов острого воспаления, включая интерлейкин-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО), вероятно, усиливает адгезию слущенных фрагментов эндометриоидной ткани на поверхности брюшины, а протеолитические мембранные металлопротеиназы обеспечивают их имплантацию [320]. Белок-хемоаттрактант моноцитов 1, ИЛ-8 и RANTES (фактор, регулируемый при активации нормальных Т-клеток) привлекают гранулоциты, натуральные киллеры и макрофаги, которые, как правило, выявляются

Медицинские книги
@medknigi

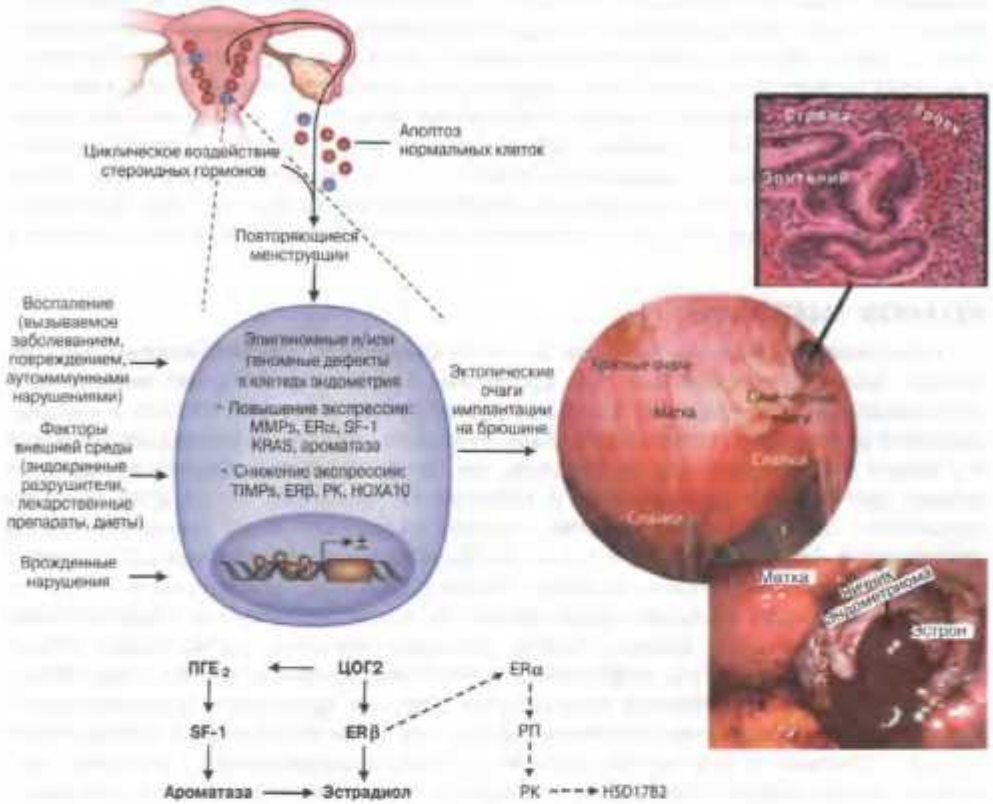


Рис. 1.34. Молекулярные механизмы при эндометриозе. Эндометриоз определяется как наличие подобной эндометрию ткани на тазовой брюшине (красные и сине-черные образования) или в яичнике (кисты, заполненные кровью, эндометриомы). Эти образования, как считается, развиваются из патологических стволовых клеток эндометриоидной ткани (синего цвета), которые попадают ретроградным путем во время менструаций. Нормальные клетки эндометрия (красного цвета) не имеют такой способности к выживанию и при попадании на брюшину или в яичник подвергаются апоптозу. Вероятно, что у женщин с эндометриозом в эктопической ткани эндометрия содержится больше патологических клеток. Таким образом, повторяющиеся менструации считаются фактором риска для развития эндометриоза. Такие патологические клетки (синие) имеют полногеномные эпигенетические изменения, включая метилирование ДНК, которые влияют на экспрессию большого числа генов. Эпигенетические изменения могут быть врожденными или развиваться под влиянием окружающих факторов, включая воспаление и эндокринные разрушители. Важную роль в патогенезе эндометриоза играют два ядерных рецептора, стероидогенный фактор 1 (SF-1) и эстрогеновый рецептор-β (ERβ). В нормальных клетках эндометрия островки цитозин-фосфат-гуанин на промотерах SF-1 и ERβ подвергаются метилированию и находятся в состоянии «покоя». Отсутствие метилирования связано с активацией промотера и наличием значительного количества этих ядерных рецепторов в стромальных клетках эндометрия. Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) индуцирует различные стероидогенные гены, включая ароматазу, а также образование эстрадиола из холестерина. SF-1 является медиатором стероидогенного действия ПГЕ2. ERβ подавляет ERα и рецепторы прогестерона (РП). Это приводит к нарушению выработки и действия ретиноевой кислоты (РК) и вызывает недостаточность 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (HSD17B2) и снижение метаболизма эстрадиола. ERβ также индуцирует циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) и образование $ПГЕ_2$. Эстрадиол и $ПГЕ_2$ вырабатываются в больших количествах и увеличивают выживаемость клеток и усиливают воспаление в эндометриоидной ткани. MMPs — матриксные металлопротеиназы; KRAS — V-Ki-ras2 гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен; TIMPs — тканевые ингибиторы металлопротеиназ; HOXA10 — гомеобокс A10

Медицинские книги
@medknigi

при эндометриозе [326]. Ауторегуляторная петля обратной связи способствует дальнейшему накоплению иммунных клеток, цитокинов и хемокинов.

Основные биологические функции, такие как воспаление, иммунный ответ, ангиогенез и апоптоз, изменены в пользу выживаемости и восполнения эндометриоидной ткани [320]. Эти функции зависят отчасти от действия эстрогенов или прогестерона. Избыточная выработка эстрогенов и простагландинов и развитие устойчивости к прогестерону становятся клинически полезной концепцией, поскольку воздействие на ароматазу в пути биосинтеза эстрогенов, циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) в пути простагландинов или рецепторы прогестерона позволяет значительно уменьшить размер видимых при лапароскопии очагов и выраженность тазовой боли (см. рис. 1.34) [320]. Эти три критических механизма связаны со специфическими эпигенетическими (гипометилирование) дефектами, которые вызывают гиперэкспрессию ядерных рецепторов SF-1 и ERβ [320]. Эпигенетический поиск геномных ассоциаций методом отпечатков при эндометриозе свидетельствует о том, что метилирование ДНК является интегральным компонентом заболевания, и предполагает новую роль семейства GATA в качестве ключевого регулятора физиологии матки; нарушение метилирования ДНК в клетках эндометриомы коррелирует со сдвигом экспрессии изоформы GATA, которая способствует устойчивости к эстрогенам и прогрессированию заболевания [327].

ДИАГНОСТИКА

Анамнез менструаций с выраженным болевым синдромом в подростковом возрасте, которые в последующем перешли в хроническую тазовую боль, испытываемую во время цикла и между менструациями, указывает на эндометриоз. Достоверный диагноз перитонеального эндометриоза можно установить только путем прямой визуализации изменений при лапароскопии или лапаротомии. Трансвагинальное УЗИ позволяет диагностировать эндометриоидные кисты яичника, заполненные плотной кровянистой жидкостью (эндометриомы).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение бесплодия, вызванного эндометриозом, включает хирургическое удаление очагов и, возможно, ВРТ. Для купирования болевого синдрома используют комбинацию медикаментозной супрессии функции яичников и хирургического лечения. Перитонеальные очаги удаляют или вапоризируют электроинструментом или лазером. Для удаления эндометриомы яичника и ректовагинальных узелков эффективна только полная диссекция. Эпидемиологические и лабораторные данные свидетельствуют о связи между эндометриозом яичников и различными типами рака яичников [320].

Хотя эффективность современной гормональной терапии бесплодия, связанного с эндометриозом, не является окончательно доказанной, подобное лечение может быть полезно при тазовых болях, связанных с эндометриозом. Большинство современных схем лечения были созданы либо с целью снижения секреции эстрогенов яичниками (например, агонисты ГнРГ, ОК, даназол или гестагены), либо с целью снижения эффектов эстрогенов на эндометриоидные имплантаты (например, ОК, даназол и гестагены). Возможные альтернативные механизмы воздействия с использованием андрогенного стероида даназола или гестагенов имеют прямое антипролиферативное воздействие на эндометриальную ткань.

Многие пациентки и врачи относятся к даназолу настороженно в связи с его анаболическим и андрогенным побочным эффектом (набор массы тела, судороги мышц, редкая необратимая вирилизация, клиторомегалия, изменение голоса) [328]. Действительно, почти половина женщин с эндометриозом не завершают 6-месячный курс лечения даназолом [329]. Оставшиеся гормональные препараты — ОК,

Медицинские книги
@medknigi

гестагены, а также агонисты ГнРГ — показывают сопоставимую эффективность контроля болей, связанных с эндометриозом [330–332]. 6-месячный курс применения одного из этих препаратов приводит к значительному снижению болей у 50% пациенток и более [330–332]. Лечение болей назначением ОК или гестагенов в непрерывном режиме занимает больше времени, чем использование агониста ГнРГ.

Уровень персистенции заболевания остается значительным после завершения лекарственной терапии [333]. Таким образом, эффективное купирование боли требует длительного подавления функции яичников в течение нескольких лет. Поскольку с практической точки зрения нецелесообразно использовать депо-формы агонистов ГнРГ в течение более 6 мес, наиболее оптимальным вариантом длительной терапии остаются КОК [30].

Наука далека от излечения эндометриоза, а современные методы лечения не дают удовлетворительного контроля боли. Радикальное лечение — удаление обоих яичников, причем даже этот вариант не считается эффективным в ряде случаев постменопаузального эндометриоза [334]. Необходимы новые решения, которые можно было бы предложить женщинам с эндометриозом, чтобы дать реальный шанс жить без страданий от хронических тазовых болей в течение десятилетий.

Существуют два важных предупреждения, которые не адресованы лечению агонистами ГнРГ. Во-первых, большие количества эстрогенов могут продуцироваться локально внутри эндометриоидных клеток, что представляет интракринный механизм эстрогенной активности в противоположность секреции яичниками, которые, согласно представлениям об эндокринной функции, снабжают этими стероидами ткани мишени (см. рис. 1.19) [93, 331]. Во-вторых, эстрадиол, продуцируемый в периферических тканях, например, в жировой ткани или в фибробластах кожи, может приводить к патологически значимому увеличению концентрации эстрадиола у части женщин. Агонисты ГнРГ не ингибируют периферическое формирование эстрогенов или локальную продукцию эстрогенов внутри эстроген-чувствительного образования. Как было отмечено выше, эндометриоз устойчив к определенным эффектам прогестерона и используемым сегодня гестагенам [320].

Ингибиторы ароматазы и селективные модуляторы рецепторов прогестерона рассматриваются в качестве возможных вариантов лечения эндометриоза, рефрактерного к стандартным методам. Экспрессия ароматазы и локальный эстрогеновый биосинтез в эндометриоидных имплантатах подсказывает пилотные исследования для определения ароматаз в эндометриоидных гетеротопиях с использованием третьего поколения ингибиторов. Назначение ингибиторов третьего поколения — анастрозола и летрозола — было успешным при лечении эндометриоза у женщин в пре- и постменопаузальном возрасте [329, 335–338]. Ингибиторы ароматазы — препараты выбора для лечения персистирующего эндометриоза в постменопаузе. Использование ингибиторов ароматазы у женщин в пременопаузе с эндометриозом требует супрессии яичников через добавление аналогов ГнРГ, гестагенов или КОК.

Для лечения боли у пациенток пременопаузального возраста с эндометриозом автор рекомендует следующий алгоритм. При отсутствии противопоказаний препаратами первой линии являются КОК. Необходимо убедить женщину, что в большинстве случаев после 6 мес непрерывной терапии кровотечения прекратятся или будут минимальными. При адекватном купировании боли этот режим можно сохранять в течение нескольких лет. Если после 6 мес терапии сохраняется болевой синдром, следует дополнительно назначить ежедневный прием перорального ингибитора ароматазы (анастрозола 1 мг/сут или летрозола 2,5 мг/сут). Длительность комбинированной терапии должна составлять не менее 1 года. При сохранении болевого синдрома показана лапароскопическая консервативная гистерэктомия.

Медицинские книги
@medknigi

Лейомиома матки

Лейомиома матки происходит из миометрия и является наиболее частой солидной опухолью таза [339]. Эти образования нарушают функцию матки и вызывают обильные кровотечения, анемию, нарушение имплантации эмбриона, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, обструкцию родов, дискомфорт в тазу и недержание мочи. Кроме того, они могут напоминать или маскировать злокачественную опухоль. К 50 годам примерно у 70% женщин европеоидной расы и более 80% женщин афроамериканской расы развивается не менее одной миомы; в 15–30% случаев симптомы имеют тяжелую степень. Миомы матки у лиц афроамериканской расы при диагностике по размеру значительно больше, чем у пациенток европеоидной расы; они выявляются в более молодом возрасте и характеризуются более тяжелыми симптомами и длительным периодом устойчивого роста. В связи с лейомиомой ежегодно в США проводится более 200 тыс. гистероэктомий. Ежегодно в США 30 000 больным выполняются миомэктомии, а тысячам проводится селективная эмболизация маточных артерий и HIFU-терапия (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук) для удаления или разрушения миомы матки [339].

Каждая миома развивается вследствие трансформации и моноклонального роста одной соматической клетки миометрия под влиянием гормонов яичников. Миома матки у человека содержит меньше стволовых клеток, чем нормальный миометрий. Однако стволовые клетки из фиброидной ткани (не миометрия) имеют мутацию *MED12*, что свидетельствует не менее чем об одной генетической мутации, приводящей к исходной трансформации стволовой клетки миометрия, которая в последующем взаимодействует с окружающей тканью миометрия с образованием миомы [339]. Эстрогены стимулируют рост миомы матки через рецепторы ERα. Основная роль эстрогенов и ERα в росте миомы является пермиссивной в том, что они допускают влияние прогестерона на ткани путем индукции экспрессии рецепторов, которое является необходимым и достаточным для роста опухоли. Подтверждение этому — стимуляция пролиферации клеток, накопление внеклеточного матрикса и гипертрофия клеток [339]. Поскольку популяция стволовых клеток намного слабее экспрессирует рецепторы прогестерона, чем зрелые клетки, но служит ключевым источником роста ткани, паракринные сигналы от дифференцированных клеток, богатых рецепторами прогестерона, могут опосредовать пролиферативные эффекты прогестерона в стволовых клетках миомы [339].

Диагноз может быть подтвержден с помощью трансвагинального или абдоминального УЗИ. Трансвагинальное УЗИ — чувствительный метод для определения размера, локализации и количества лейомиом матки.

Терапевтическая тактика зависит от цели терапии, причем гистерэктомия чаще всего используется для окончательного лечения, а миомэктомия — при необходимости сохранения способности к вынашиванию беременности. Лапароскопическая миомэктомия в настоящее время технически доступна, но имеется значительный риск разрыва матки во время беременности. Частота рецидивов после миомэктомии различен (10–50%). Другие методы, одобренные FDA, включают селективную эмболизацию маточных артерий и экстракорпоральную абляцию миомы матки методом HIFU-терапии под МРТ-наведением [340].

Индуцированный агонистом ГнРГ гипогонадизм, способствующий уменьшению общего объема матки с лейомиомами и снижению кровоснабжения опухоли, с одной стороны, и тяжелые побочные эффекты и быстрые рецидивы, с другой, делают использование агонистов ГнРГ полезным только для получения кратковременных эффектов, таких как уменьшение анемии, связанной с маточным кровотечением, или снижение кровоснабжения опухоли до гистероскопической резекции. В исследованиях убедительно показано, что антигестагены, включая мифепристон или улипристал

Медицинские книги
@medknigi

(улипристала ацетат®) (УПА), снижают размер миомы [329]. Это наблюдение подчеркивает роль прогестерона в развитии миомы матки и открывает новую область для исследований [339].

ВЕДЕНИЕ МЕНОПАУЗЫ

Последствия менопаузы

КЛИМАКТЕРИЙ

Под менопаузой понимается прекращение менструаций как результат необратимой потери определенного количества яичниковых функций, включая овуляцию и продукцию эстрогенов. Климактерий — критический период жизни, в котором на пути к менопаузе происходят волнующие изменения в эндокринной, соматической и психологической сферах. Климактерий также называется перименопаузой; он включает изменения циклов от овуляторных до задержки менструаций и характеризуется нерегулярностью менструальных выделений.

Наиболее чувствительный клинический признак климактерия — прогрессивно увеличивающиеся задержки менструаций. Менструальный цикл у большинства женщин с овуляцией длится от 24 до 35 дней, тогда как 20% всех женщин репродуктивного возраста имеют нерегулярные циклы [299]. Когда возраст женщины достигает 40 лет, начинает преобладать ановуляция; до ановуляции длительность менструального цикла возрастает в течение нескольких лет до менопаузы [302]. Медиана возраста начала климактерических изменений составляет 47,5 года [341]. Невзирая на возраст начала, менопаузе предшествует период удлинения интервалов между менструациями [342]. Увеличенная концентрация ФСГ определяет изменения менструального цикла до менопаузы и сопровождается уменьшением уровней ингибинов, нормальным уровнем ЛГ, а также слегка повышенным уровнем эстрадиола [343]. Эти изменения уровня гормонов в плазме отражают сниженный овариальный резерв фолликулов и могут быть определены более точно на 2-й или 3-й день менструального цикла.

Уровень эстрадиола в климактерии начинает снижаться за год до менопаузы. В связи с усиленным ответом фолликулов на повышение ФСГ средний уровень эстрадиола выше у женщин в перименопаузе, чем у молодых женщин [344]. Уменьшение продукции ингибина фолликулом, способствующее повышению ФСГ в позднем репродуктивном периоде, отражает уменьшение фолликулярного резерва и возможностей фолликулов. Снижение выработки ингибина фолликулами яичников начинается после 30 лет, причем это снижение становится более ощутимым после 40 лет. Гормональные изменения происходят параллельно снижению фертильности, которое начинается в возрасте 35 лет.

Климактерий — переходный период, во время которого может быть определен уровень ФСГ, характерный для постменопаузы, несмотря на продолжающиеся менструации; в то же время уровень ЛГ остается в пределах нормы. У женщин в перименопаузе сохраняется способность к беременности, поскольку могут происходить редкие овуляции и формирование функционирующего желтого тела. Следовательно, для предупреждения нежелательных беременностей необходимо рекомендовать контрацепцию до тех пор, пока не произойдет полного прекращения менструаций или уровень ФСГ будет определен выше 40 МЕ/л двумя независимыми исследованиями.

Климактерий представляет оптимальный период для оценки общего состояния здоровья зрелой женщины и для разработки мероприятий, цель которых — подготовка женщины к тем физиологическим изменениям, которые придут с менопаузой. Пациентка и ее врач должны попытаться достичь несколько важных целей во время

Медицинские книги
@medknigi

климактерия. Отдаленная цель — поддержка оптимального качества физической и социальной жизни. Другая непосредственная цель — определение любых значительных хронических заболеваний, которые могут возникнуть с возрастом. В общем, врач должен рассказать женщине в перименопаузе о симптомах и отдаленных последствиях менопаузы. Необходимо уделить достаточное внимание риску и пользе ЗГТ.

МЕНОПАУЗА

Средний возраст менопаузы около 51 года [345]. Возраст постменопаузы, вероятно, частично определяется генетическими факторами, поскольку у матерей и дочерей менопауза возникает приблизительно в одно время [346–348]. Определенные факторы окружения могут изменять возраст менопаузы, например, курение связано с ранней менопаузой, а употребление алкоголя отдаляет менопаузу [345]. Использование ОК не изменяет возраст менопаузы.

Симптомы, часто наблюдаемые и относящиеся к сниженному синтезу эстрогенов в менопаузе, включают нерегулярную частоту менструаций, за которыми следуют аменорея, вазомоторная нестабильность, проявляющаяся горячими приливами и потами, урогенитальной атрофией, которая делает болезненными половые контакты, и разнообразными урологическими симптомами, также впоследствии появляются остеопороз и сердечно-сосудистая патология. Комбинация и продолжительность этих симптомов различна для каждой женщины. У некоторых развивается множество симптомов, которые приводят к недееспособности, тогда как у других симптомы либо отсутствуют, либо умеренно выражены.

БИОСИНТЕЗ ЭСТРОГЕНОВ И ДРУГИХ СТЕРОИДОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

После менопаузы в яичнике невозможно обнаружить гистологические фолликулярные единицы. У женщин в репродуктивном возрасте гранулезные клетки овуляторного фолликула — основной источник ингибина и эстрадиола. В отсутствие этих факторов, ингибирующих секрецию гонадотропинов, уровни ФСГ и ЛГ резко возрастают после менопаузы. Они максимальны в течение нескольких лет после менопаузы, после чего постепенно и медленно снижаются [349]. Уровень гонадотропинов в плазме крови в постменопаузе может быть выше 100 МЕ/л. Уровень ФСГ обычно выше, чем ЛГ, потому что ЛГ исчезает из крови значительно быстрее, а также, возможно, потому, что низкий уровень ингибина селективно повышает секрецию ФСГ. Тем не менее высокий уровень ЛГ — основной фактор, поддерживающий значительные количества андростендиона и секрецию тестостерона яичником, так как общий уровень продукции обоих стероидов снижается после менопаузы.

Главные стероидные продукты постменопаузального яичника — андростендион и тестостерон [93]. Уровень продукции андростендиона в перименопаузе, составляющий в среднем 3 мг в день, снижается в 2 раза — до 1,5 мг в день [93]. Это снижение обусловлено значительным снижением овариального андростендиона. У женщин в постменопаузе основное количество андростендиона секретируется надпочечниками и только небольшая часть — яичниками [93]. ДГЭА и ДГЭА-С практически полностью вырабатываются в надпочечниках, и их уровень постепенно снижается с возрастом независимо от менопаузы. И ДГЭА, и ДГЭА-С в постменопаузе составляют четверть концентрации у молодых женщин [350].

После менопаузы продукция тестостерона сокращается на $^1/_3$ [93]. Общая продукция тестостерона может быть рассчитана суммированием яичниковой секреции и периферического формирования из андростендиона (см. рис. 1.26). У женщин в перименопаузе значительное количество тестостерона образуется из андростендиона в экстраовариальных тканях. Поскольку секреция андростендиона яичниками значительно снижается после менопаузы, снижение продукции тестостерона в постменопаузе определяется снижением относительного вклада из экстраовариальных источников

Медицинские книги
@medknigi

[93]. По мере исчезновения фолликулов и снижения эстрогенов повышенный уровень гонадотропинов стимулирует оставшуюся стромальную ткань яичника для поддержания секреции тестостерона на уровне пременопаузального возраста. Таким образом, вклад постменопаузального яичника в общую продукцию тестостерона увеличивается в присутствии внешне не измененной яичниковой секреции.

Наиболее выраженное эндокринное изменение в климактерии включает снижение концентрации эстрадиола в плазме крови, а также его общего уровня продукции. Средний уровень циркулирующего эстрадиола в менопаузе составляет менее 20 пг/мл. Уровень эстрадиола и эстрона у женщин в постменопаузе обычно несколько ниже, чем у взрослого мужчины. Эстрадиол, определяемый в плазме крови у женщин (и мужчин) в постменопаузе, получается путем периферической конверсии андростендиона в эстрон, который далее периферически превращается в эстрадиол (см. рис. 1.19) [93]. Средний уровень циркулирующего эстрона (37 пг/мл) у женщин в постменопаузе выше, чем эстрадиола. Средний постменопаузальный уровень продукции эстрона приблизительно составляет 42 мг в течение 24 ч. После менопаузы практически весь эстрон и эстрадиол получаются путем периферической ароматизации андростендиона. Таким образом, имеется существенное изменение в соотношении андрогены–эстрогены вследствие острого снижения уровня эстрадиола и небольшого снижения тестостерона. Частое появление умеренного гирсутизма после менопаузы отражает этот сдвиг в гормональном балансе. Во время постменопаузы уровни ДГЭА-С и ДГЭА продолжают снижаться по мере старения, тогда как андростендион, тестостерон, эстрон и эстрадиол существенно не изменяют своей концентрации в плазме крови [349].

Ароматизация андростендиона в эстрон в экстраовариальных тканях положительно коррелирует с массой тела и увеличивающимся возрастом (см. рис. 1.19 и 1.31) [93]. Масса тела находится в положительной корреляции с уровнями циркулирующего эстрона и эстрадиола. Поскольку ферментная активность ароматазы присутствует в значительных количествах в жировой ткани, повышенная ароматизация андростендиона у тучных женщин может отражать увеличенное количество ткани, содержащей этот фермент [93]. Дополнительно определяется от 2- до 4-кратного увеличения специфической активности ароматазы на клетку с учетом увеличивающегося возраста [93]. Увеличение общего количества фибробластов жировой ткани и уменьшение уровней ГСПГ вызывают увеличение уровня свободного эстрадиола, а также является фактором высокого риска развития рака эндометрия у тучных женщин [93].

У женщин постменопаузального возраста рост рака молочной железы стимулируют эстрогены, синтезированные из андростендиона в периферической жировой ткани и коже и локально в клетках опухоли (рис. 1.35) [93]. Клиническое значение этих находок было продемонстрировано успешным использованием ингибиторов ароматазы как в первой, так и во второй линии лечения постменопаузального рака груди [93].

Маточное кровотечение в постменопаузе и его ведение

Перименопаузальное или постменопаузальное кровотечение может быть связано с назначением гормонов или избыточным экстраовариальным формированием эстрогенов. Нерегулярное маточное кровотечение часто наблюдается во время перименопаузального перехода овуляторных циклов в ановуляторные. Маточное кровотечение после менопаузы встречается менее часто, если пациентка не принимает ЗГТ. Пациенты с ожирением чаще имеют постменопаузальное кровотечение в связи с увеличенной периферической ароматизацией андростендиона из надпочечников. У женщин, получающих длительно комбинированный режим ЗГТ, может развиваться неожиданное маточное кровотечение. При таких обстоятельствах главной целью является исключение рака эндометрия. Это может быть легко достигнуто исследо-

Медицинские книги
@medknigi

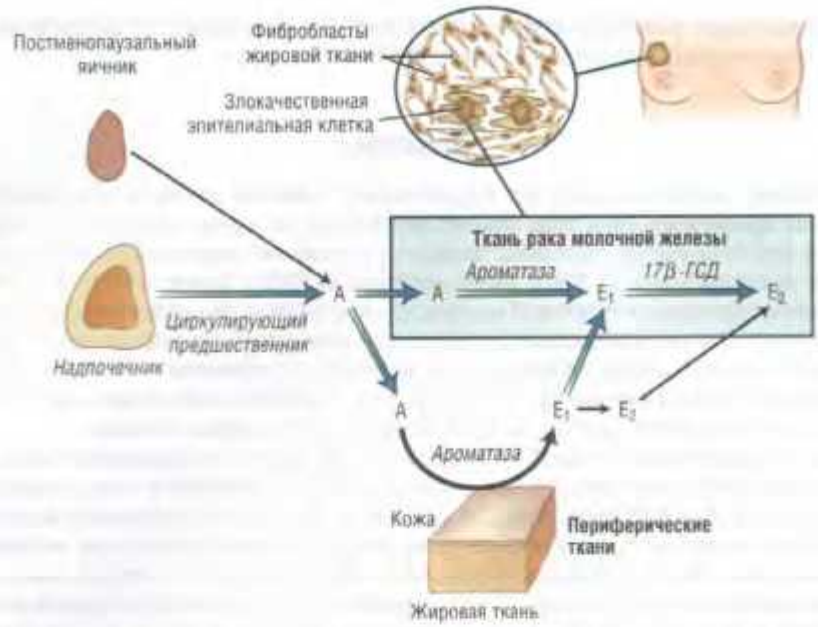


Рис. 1.35. Тканевый источник эстрогенов при раке молочной железы в постменопаузе. Рисунок показывает патологическую роль экстраовариального и локального биосинтеза эстрогена при эстрогензависимом заболевании у постменопаузальных женщин. Предшественник эстрогена андростендион (А) первично происходит из надпочечников постменопаузальных женщин. Экспрессия ароматазы и активность ферментов в экстраовариальных тканях, например жировой, нарастает с возрастом. Активность ароматазы в коже и подкожно-жировых фибробластах способствует формированию системно-активного эстрона (E_1) и в меньшей степени — эстрадиола (E_2). Конверсия циркулирующего А в E_1 в недифференцированных фибробластах жировой ткани груди, концентрирующихся вокруг злокачественных эпителиальных клеток, и последующая конверсия E_1 в E_2 в злокачественных эпителиальных клетках способствуют высокой концентрации в тканях E_2, необходимого для роста опухоли. Клиническое значение этих данных подтверждено успешным использованием ингибиторов ароматазы для лечения рака груди

ванием ткани, полученной с помощью биопсии, проведенной пластиковой канюлей в офисе врача. Для уменьшения числа ненужных биопсий возможно использование ультразвукового измерения толщины эндометрия у женщин в постменопаузе [131]. Биопсия требуется, если толщина эндометрия больше или равна 5 мм.

Неожиданные нерегулярные маточные кровотечения наблюдаются приблизительно у 20% женщин в постменопаузе, получающих длительную комбинацию эстроген-гестагеновых препаратов (>1 года). До использования УЗИ или биопсии эндометрия для изучения этиологии кровотечения из полости матки врач должен исключить заболевания вульвы, влагалища и шейки матки как потенциальные источники кровотечения [131]. Внимательное исследование этих органов, а также нормальный мазок шейки матки по Папаниколау в течение последнего года имеют важное значение для исключения этих органов как источников кровотечения. Причины постменопаузального маточного кровотечения включают в основном доброкачественные состояния. Рак эндометрия среди пациенток с кровотечением выявляется в 1–2% биопсий эндометрия в постменопаузе [351]. В ходе примерно $^3/_4$ этих биопсий выявляют либо отсутствие патологии, либо атрофический эндометрий. Другие гистологические заключения включают гиперплазию (15%) или полипы эндометрия (3%). Постоянно

Медицинские книги
@medknigi

рецидивирующие маточные кровотечения требуют повторного исследования, биопсии, гистероскопии, а также выскабливания полости матки.

Приливы

Наиболее частый и наиболее выраженный симптом климактерия представлен горячими приливами. Приливы обычно возникают во время перехода от перименопаузы к постменопаузе. Приливы являются главными симптомами постменопаузы и могут продолжаться до 5 лет после менопаузы [352]. Более чем $^4/_5$ всех женщин испытывают приливы в течение 3 мес после прекращения функции яичников, произошедшего естественным образом или хирургическим путем. Из этих женщин более чем три четверти испытывают приливы 1 год, а примерно половина — более 5 лет [352]. С увеличением возраста приливы уменьшаются по частоте и интенсивности, в то время как другие проявления менопаузы прогрессируют с течением времени.

Прилив представляет собой субъективное ощущение интенсивного потепления верхней половины туловища, которое обычно длится в течение 4 мин, но может быть в пределах от 30 с до 5 мин. Вслед за приливом возникает продрома в виде сердцебиения или головной боли, которая часто сопровождается слабостью, общим недомоганием или головокружением. Эпизод обычно заканчивается профузными потами или ощущением холода. Частота может варьировать от чрезвычайно редкой до одного раза каждые несколько минут. Ночами приливы возникают намного чаще и тяжелее, приводя к пробуждению женщины во время сна. Они также более интенсивны во время стресса. В прохладном помещении приливы встречаются реже, менее интенсивны и коротки по сравнению с помещением с высокой температурой [353].

Приливы возникают вследствие резкого снижения уровня эстрогенов, большем, чем при развитии гипоэстрогении. Следовательно, несмотря на причину менопаузы (естественная, хирургическая либо связанная с использованием длительно действующего агониста ГнРГ), приливы всегда связаны с резким и значительным падением уровня эстрогенов. Связь между началом приливов и острой отменой эстрогенов доказывается эффективностью терапии эстрогенами и отсутствием приливов при пролонгированных гипоэстрогенных состояниях, таких как дисгенезия гонад. Женщины с гипогонадизмом имеют приливы, только если эстроген был назначен, а затем отменен [354]. Чем выше индекс массы тела (ИМТ), и особенно масса жировой ткани, тем выше частота вазомоторных симптомов, преимущественно приливов [355].

Не все приливы связаны с дефицитом эстрогенов. Неожиданные эпизоды потоотделения и приливов могут быть связаны с катехоламин- или гистаминсекретирующими опухолями (феохромоцитома, карциноид), гипертиреозом или хронической инфекцией (например, туберкулезом). Приливы могут быть психосоматическими по происхождению и не связанными с отменой эстрогенов. При таких сомнительных обстоятельствах врач должен исследовать уровень ФСГ в плазме для подтверждения климактерия или менопаузы до начала ЗГТ.

Урогенитальная атрофия

Урогенитальный синус трансформируется в нижнюю треть влагалища, вульву и уретру во время развития эмбриона, и эти ткани эстрогензависимы. Снижение уровня эстрогенов во время менопаузы вызывает побледнение стенок влагалища в связи со снижением васкуляризации и уменьшением толщины до 3–4 клеток. Клетки эпителия влагалища у постменопаузальных женщин содержат меньше гликогена, который до менопаузы метаболизировался лактобациллами, создающими кислую реакцию среды и, таким образом, обеспечивающими защиту влагалища от роста бактериальной

Медицинские книги
@medknigi

флоры. Потеря этого защитного механизма делает ткань чувствительной к инфекции и изъязвлениям. Влагалище может потерять свои складки, а также стать короче и неэластичнее. Женщины в постменопаузе могут жаловаться на симптомы, вторичные по отношению к сухости влагалища, такие как боли во время полового контакта, влагалищные выделения, жжение, зуд или кровотечение. Урогенитальная атрофия приводит к различным симптомам, которые влияют на качество жизни.

Уретриты с дизурией, стрессовое недержание мочи, учащение мочеиспускания и диспареуния являются следствием истончения слизистой оболочки уретры и пузыря. Внутривлагалищное введение эстрогенов пациенткам в постменопаузе может быть эффективно использовано при лечении влагалищных симптомов и периодически повторяющихся инфекций мочевыводящих путей [356].

Постменопаузальный остеопороз

Остеопороз – заболевание, характеризующееся низкой массой кости и микроархитектурным повреждением ее ткани, что в итоге приводит к увеличению хрупкости и, таким образом, повышает риск развития переломов. Стандартным критерием для определения и диагностики остеопороза и использования кода МКБ-9 733.0 является показатель Т –2,5 и ниже в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости или бедренной кости в целом при анализе минеральной плотности костной ткани [357]. Остеопороз стал глобальной мировой проблемой. В США он находится в ряду эпидемических заболеваний, затрагивая более 20 млн людей [357]. Наиболее частые места перелома – тела позвонков, дистальная часть лучевой кости и шейка бедра. Большинство пациенток, страдающих остеопорозом, – женщины постменопаузального возраста.

Остеопороз у женщин в постменопаузе является результатом увеличения возраста и дефицита эстрогенов. 75% и более потери костной ткани у женщин в течение первых 15 лет после менопаузы является проявлением дефицита эстрогенов в большей степени, чем старение [358, 359]. В течение первых 20 лет после прекращения секреции эстрогенов яичниками постменопаузальный остеопороз приводит к 50% уменьшению трабекулярной кости и 30% потере кортикальной костной ткани [358, 359]. Особенно уязвим позвоночник, поскольку трабекулярные кости тел позвонков метаболически активны и в ответ на дефицит эстрогенов значительно уменьшаются в количестве. Масса позвонков значительно уменьшается у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе, когда происходит повышение ФСГ и снижение уровня эстрогенов, при этом потеря костной ткани лучевой кости не определяется, как минимум, год после менопаузы [359].

Риск переломов зависит от двух факторов: пика костной массы, достигаемой в зрелости (в возрасте 30 лет), и последующего уровня потери кости. Увеличение скорости потери костной ткани после менопаузы гарантированно предсказывает увеличение риска переломов. Женщины с низкой массой костной ткани в пременопаузе и ускоренной потерей костной ткани в менопаузе имеют самый высокий риск возникновения переломов. Ускоренная потеря костной массы во время менопаузы – индикатор низкого эндогенного уровня эстрогенов; это может быть объяснено тем, что постменопаузальная потеря костной ткани происходит в меньшей степени у женщин с большим количеством жировой ткани и, следовательно, увеличенным периферическим формированием эстрогенов [223].

Многочисленные исследования показали, что ЗГТ, начатая в климактерии, предупреждает постменопаузальную потерю костной ткани [360]; начатая в любом возрасте в постменопаузе, она имеет потенциальный положительный эффект, как минимум, предупреждая дополнительную потерю костной массы. Недавно резуль-

Медицинские книги
@medknigi

таты исследования Инициативы по охране здоровья женщин (WHI) подтвердили уменьшение количества переломов позвонков и бедренной кости в группе пациенток в постменопаузе, получавших комбинацию эстроген/гестаген или только эстроген [361]. В обоих исследованиях снижение риска переломов после лечения было менее выражено; однако статистически значимое уменьшение риска перелома бедренной кости у женщин, получавших конъюгированные лошадиные эстрогены в комбинации с МПА, сохранялось в течение более 13 лет [361].

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ключевым и сложным вопросом у женщин постменопаузального возраста является использование гормональной терапии. Она очень эффективна для лечения вазомоторных симптомов менопаузы. Женщины постменопаузального возраста, которым выполнена гистерэктомия, обычно получают монотерапию эстрогенами (ЗГТ-Э). В случае сохраненной матки для профилактики гиперплазии эндометрия к эстрогенам добавляют гестагены (ЗГТ-ЭП). Хотя обе формы гормональной терапии изначально использовали для лечения вазомоторных симптомов, начиная с 1950-х годов ЗГТ-Э и в последующем ЗГТ-ЭП привлекают интерес в качестве способа профилактики хронических заболеваний, развивающихся с возрастом, включая ССЗ, когнитивные расстройства и остеопоротические переломы. Примерно 40% женщин постменопаузального возраста в США получали короткий курс гормональной терапии перед публикаций первых результатов WHI [361, 362]. В различных обсервационных исследованиях показано преимущество гормональной терапии для ССЗ, включая смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и по всем причинам смертности, а также общий благоприятный профиль преимуществ/риска [363]. При этом не проводилось крупных рандомизированных исследований по профилактике, в которых бы оценивали риски и преимущества гормональной терапии. В обсервационных исследованиях преимущества гормональной терапии отчасти могли быть связаны с различиями женщин, которые получали лечение в постменопаузальном возрасте, и контрольной группы; пациентки, принимающие гормональную терапию, как правило, более здоровы, и у них лучше доступ к медицинской помощи [364].

До конца 1990-х гг. наиболее частой практикой лечения женщин, страдающих от дефицита гормонов (приливов), было назначение эстрогенов и использование продолжительной гормональной профилактики остеопороза. Предположение, что ЗГТ обладает кардиопротективным действием, поддерживало убеждение женщин оставаться на этом режиме [365]. С 2000 г. после публикации основных результатов двух больших рандомизированных исследований «Сердце и ЗГТ эстроген/гестаген» (HERS) в 1998 г., а также WHI серьезно изменили эту тенденцию [366–368]. Результаты WHI стали причиной прекращения ЗГТ у 30% женщин в постменопаузе [368]. Активно обсуждается применимость результатов WHI и HERS ко всем или отдельным группам женщин в постменопаузе [365]. В то время как использование ЗГТ значительно снизилось, эти влиятельные исследования подняли определенное количество важных вопросов, которые требуют дополнительного изучения [365, 369].

В исследовании WHI авторы пытались определить преимущества и риски гормональной терапии в отношении профилактики хронических заболеваний у практически здоровых женщин постменопаузального возраста (50–79 лет на момент включения) [361, 362]. В исследования WHI были включены наиболее популярные в то время режимы терапии в США, конъюгированные лошадиные эстрогены (0,625 мг/сут) в комбинации с МПА (2,5 мг/сут) и конъюгированные лошадиные эстрогены (0,625 мг/

Медицинские книги
@medknigi

сут) в режиме монотерапии [361, 362]. Начиная с 2002 г. по результатам исследований опубликовано большое количество оригинальных и обзорных статей. Совсем недавно представлен полный интегрированный обзор результатов двух исследований с расширенным постинтервенционным периодом наблюдения (медиана 13 лет) [361]. В нем описаны основные показатели и результаты, стратифицированные по возрасту и времени с начала менопаузы [361]. Далее представлено обсуждение результатов исследований и то, как они изменили практику назначения гормональной терапии.

Фундаментальные результаты исследований WHI

Результаты исследований WHI и других рандомизированных исследований дают ясную картину преимуществ и рисков гормональной терапии и облегчают выбор тактики лечения в клинической практике [361, 362, 365–368]. С целью определения женщин постменопаузального возраста, у которых преимущества гормональной терапии превышают риски, описаны различные клинические характеристики [361]. Возраст и время с начала менопаузы являются сильными прогностическими факторами риска гормональной терапии [361]. Роль возраста имеет особенно важное значение в исследованиях ЗГТ-Э (только эстрогены для женщин с удаленной маткой) [361]. У молодых пациенток (50–59 лет), которые принимали ЗГТ-Э, отмечались более благоприятные показатели смертности по всем причинам заболевания, снижение риска смерти от инфаркта миокарда, глобального индекса смерти, но не снизился риск смерти от инсульта и венозных тромбозов [361]. Влияние возраста менее выражено для ЗГТ-ЭП (женщины с сохраненной маткой, принимающие эстрогены и препараты прогестагенового ряда) из-за повышенного риска рака молочной железы, инсульта и венозного тромбоза во всех возрастных группах. В целом риск нежелательных явлений ниже у молодых, чем у пожилых женщин, вне зависимости от режима терапии [361].

В табл. 1.9 представлены последние и полные результаты двух исследований WHI (ЗГТ-ЭП и ЗГТ-Э) в интервенционной фазе, включая абсолютные риски на 10 000 женщин в год, различия по показателям и относительные риски различных хронических заболеваний. У пациенток, получавших ЗГТ-ЭП, отношение риска (ОР) хронических заболеваний сердца в интервенционную фазу составило 1,18 (95% ДИ 0,95–1,45) с повышением риска инвазивного рака молочной железы, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и глобального индекса (см. табл. 1.9) [361, 362]. Другие риски включают повышенную частоту деменции (у женщин 65 лет и старше), заболеваний желчного пузыря и недержания мочи [361, 362]. С другой стороны, к преимуществам относятся снижение риска переломов бедренной кости, СД и вазомоторных симптомов [361, 362]. В целом риски терапии ЗГТ-ЭП превышают ее преимущества. После завершения терапии большая часть осложнений и преимуществ уменьшаются по выраженности или исчезают, хотя сохраняется некоторое повышение риска рака молочной железы (кумулятивное ОР 1,28, 95% ДИ 1,11–1,48) [361, 362]. Во время терапии ЗГТ-Э риски и преимущества более сбалансированы с ОР для хронических заболеваний сердца 0,94 (95% ДИ 0,78–1,14), статистически значимо более высоким риском инсульта и венозного тромбоза, снижением риска переломов бедренной кости и СД и, при длительном наблюдении, снижением риска рака молочной железы (ОР 0,79, 95% ДИ 0,65–0,97, см. Nilas and Christiansen [359]) [361, 362]. Ни один из режимов гормональной терапии не влияет на показатели смертности. Примечательно, что данные по раку молочной железы различаются в двух исследованиях. Для ЗГТ-Э получены более благоприятные результаты по раку и ССЗ, чем для ЗГТ-ЭП [361, 362]. При этом отмечается убедительное и значительное снижение частоты вазомоторных симптомов; показатели других аспектов качества жизни значительно варьируют [361, 362].

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 1.9. Результаты исследований «Инициатива по охране здоровья женщин» (WHI) по комбинированной терапии эстрогенами/прогестагенами (Э+П) и монотерапии эстрогенами (ЕА) в интервенционную фазу[a]

Показатель	Исследование Э+П (*n*=16 608)[b]				Исследование ЕА (*n*=10 739)[c]			
	Э+П	Плацебо	Различие[d]	ОР (95% ДИ)[e]	ЕА	Плацебо	Различие[d]	ОР (95% ДИ)
Преимущество (кроме улучшения менопаузальных симптомов)								
Перелом бедренной кости	11	17	–6	0,67 (0,47–0,95)	13	19	–6	0,67 (0,46–0,96)
Сахарный диабет 2-го типа	72	88	–16	0,81 (0,70–0,94)	134	155	–21	0,86 (0,76–0,98)
Риски								
Инсульт	33	24	+8	1,37 (1,07–1,76)	45	34	+11	1,35 (1,07–1,70)
Тромбоэмболия легочной артерии	18	9	+9	1,98 (1,36–2,87)	14	10	+4	1,35 (0,89–2,05)
Тромбоз глубоких вен	25	14	+11	1,87 (1,37–2,54)	23	15	+8	1,48 (1,06–2,07)
Рак молочной железы[f]	43	35	+8	1,24 (1,01–1,53)	28	35	–7	0,79 (0,61–1,02)
Заболевания желчного пузыря	131	84	+47	1,54 (1,36–1,80)	164	106	+58	1,55 (1,34–1,79)
Нейтральные или неопределенные риски и преимущества[g]								
Ишемическая болезнь сердца[h]	41	35	+6	1,18 (0,95–1,45)	55	58	–3	0,94 (0,78–1,14)
Инфаркт миокарда	35	29	+6	1,24 (0,98–1,56)	44	45	–1	0,97 (0,79–1,21)
Рак яичника	5	4	+1	1,41 (0,75–2,66)	–	–	–	Нет данных
Колоректальный рак	10	17	–7	0,62 (0,43–0,89)	17	15	+2	1,15 (0,81–1,64)
Деменция (возраст ≥65 лет)	46	23	+23	2,01 (1,19–3,42)	44	29	+15	1,47 (0,85–2,52)
Общая смертность	52	53	–1	0,97 (0,81–1,16)	80	77	+3	1,03 (0,88–1,21)
Глобальный индекс[i,j]	189	168	+21	1,12 (1,02–1,24)	208	204	+4	1,03 (0,93–1,13)

[a] Преимущества и абсолютные риски на 10 000 женщин в год, показатели различий и относительные риски гормональной терапии в менопаузальном возрасте в отношении хронических заболеваний в общей популяции женщин в возрасте 50–79 лет.

[b] В группе Э+П исследования WHI сравнивали конъюгированные лошадиные эстрогены (0,625 мг/сут) в комбинации с МПА (2,5 мг/сут) и плацебо с медианой наблюдения 5,6 года.

[c] В группе эстрогенов исследования WHI сравнивали конъюгированные лошадиные эстрогены (0,625 мг/сут) и плацебо с медианой наблюдения 7,2 года.

[d] Показатели различий – показатель в группе гормональной терапии минус показатель в группе плацебо.

[e] Различные результаты для двух режимов.

[f] Также включает показатели с различными результатами для двух режимов.

[g] Ишемическая болезнь сердца определяется как нелетальный инфаркт миокарда или коронарная смерть.

[h] Глобальный индекс представляет собой совокупный показатель, который является первым явлением из следующего для каждого испытуемого: ишемическая болезнь сердца, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, рак молочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия (только в исследовании Э+П), перелом бедренной кости и смерть. Поскольку у пациентов может развиваться более одного типа явлений, глобальный индекс нельзя получить путем простого сложения компонентов.

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Из Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // JAMA. 2013. Vol. 310. P. 1353–1368; с изменениями из Manson J.E. Current recommendations: what is the clinician to do? // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. P. 916–921. © 2014 by American Society for Reproductive Medicine.

Медицинские книги
@medknigi

Возраст женщины и интервал времени после менопаузы являются ключевыми факторами, которые влияют на большую часть результатов WHI [361, 362]. В исследовании ЗГТ-Э у женщин в возрасте 50–59 лет показаны более благоприятные результаты в отношении смертности по всем причинам заболевания, инфаркту миокарда, колоректальному раку и общему индексу [361]. При этом возраст не влияет на риск инсульта, венозного тромбоза, заболеваний желчного пузыря или недержания мочи вне зависимости от режима гормональной терапии. У пациенток, получавших ЗГТ-ЭП, дополнительным нежелательным явлением является рак молочной железы.

Хотя риск инфаркта миокарда варьировал в зависимости от времени после менопаузы, общие риски хронических заболеваний перевешивают преимущества во всех возрастных группах женщин, получавших ЗГТ-ЭП [361]. В целом вариации в отношении риска по возрасту более выражены в группе ЗГТ-Э, чем в группе ЗГТ-ЭП [361, 362]. Однако в обоих исследованиях риск неблагоприятных исходов был намного ниже у молодых, чем у пожилых женщин. Абсолютные риски, измеряемые по глобальному индексу на 10 000 женщин в год в группе ЗГТ-ЭП, варьировали от 12 дополнительных случаев у женщин в возрасте 50–59 лет до 38 случаев у женщин в возрасте 70–79 лет, а для ЗГТ-Э – от снижения на 19 случаев у женщин в возрасте 50–59 лет до 51 дополнительного случая у пациенток 70–79 лет [362]. Результаты обоих исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии гормональной терапии на риск хронических заболеваний сердца у женщин пожилого возраста и при исходно высоком риске, но при этом у молодых пациенток и женщин с низким риском терапия ЗГТ-ЭП не оказывала никакого влияния, а терапия ЗГТ-Э позволяла снизить риски [362]. Гормональная терапия отрицательно влияет на когнитивную функцию у женщин старше 65 лет, но не снижает ее у больных моложе 55 лет [362, 370].

Риски и противопоказания к заместительной гормональной терапии

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

По данным литературы, начало гормональной терапии через несколько лет после менопаузы связано с высоким риском хронических заболеваний сердца, чего не наблюдается при назначении терапии через некоторое время после менопаузы. И ЗГТ-ЭП, и ЗГТ-Э не предупреждают ИБС, как полагали ранее. Наоборот, имеется слабое и достоверное повышение ИБС у пациенток, получавших ЗГТ в режиме ЗГТ-ЭП [361, 371]. Обе женщины – и с ИБС, и здоровая – находятся в группе риска. С другой стороны, ЗГТ-Э не увеличивает риск для здоровых женщин [361].

ИНСУЛЬТ

Другой результат, полученный в результате трех исследований, – возросший риск развития инсульта у женщин при назначении ЗГТ-Э и ЗГТ-ЭП. Увеличенный риск инсульта, возможно, связан с эстрогенным компонентом данных гормональных препаратов, поскольку это единственный статистически достоверный неблагоприятный побочный эффект ЗГТ-Э и ЗГТ-ЭП [361, 362, 371].

ТРОМБОЗМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Увеличенный риск ТЭЛА наблюдали во всех исследованиях, причем в WHI ЗГТ-Э риск был слабым и статистически недостоверным [361, 362, 371].

Медицинские книги
@medknigi

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Результаты WHI ЗГТ-Э значительно отличались от результатов HERS и WHI ЗГТ-ЭП в отношении рака груди [362]. Результаты исследования WHI ЗГТ-Э показали статистически незначимую тенденцию к снижению риска рака молочной железы в интервенционную фазу. Этот протективный эффект был статистически значимым во время общего периода наблюдения (интервенционная и постинтервенционная фазы) (ОР 0,79, ДИ 0,65–0,97) [361]. Такие результаты противоречат данным обсервационных исследований, в которых, как правило, описывалось умеренное повышение риска на фоне монотерапии эстрогенами [372]. Однако после поправки на предыдущую гормональную терапию в постменопаузальном периоде и дополнительном учете интервала времени между менопаузой и назначением гормональной терапии, отношение риска в обсервационных и рандомизированном исследованиях стало сопоставимым [372]. При этом более высокий риск рака молочной железы в исследованиях ЗГТ-ЭП, возможно, представляет собой дополнительный отрицательный эффект медроксипрогестерона ацетата, используемого в качестве гестагена [361]. В исследовании WHI ЗГТ-ЭП повышение риска рака молочной железы было статистически значимым, с показателями 9 случаев на 10 000 пациентов/лет в течение 5,6 года в интервенционную фазу [361]. Этот риск сохранялся и оставался статистически значимым в постинтервенционную фазу с общим риском 9 случаев на 10 000 пациентов/лет в течение 13 лет [361]. Эти результаты соответствуют тенденции такого же уровня в исследовании HERS и были подтверждены большими обсервационными наблюдениями, предполагавшими, что добавление МПА или другого гестагена к эстрогену может значительно увеличивать риск развития рака груди (см. табл. 1.9) [373].

РАК ЯИЧНИКОВ

Ретроспективное когортное исследование 44 241 женщины в постменопаузе выявило, что ЗГТ-Э, особенно проводимое в течение 10 лет и более, существенно увеличивает риск развития рака яичников. Относительный риск 10–19 лет и 20 лет и более был 1,8 (95%, ДИ 1,1–3,0) и 3,2 (95% ДИ 1,7–5,7) соответственно (значение p для тренда <0,001). Это исследование не показало повышенного риска для женщин, использующих кратковременную ЗГТ-ЭП, но есть предположение, что риск ассоциирован с более длительным применением ЗГТ-ЭП (это требует дальнейших исследований) [374]. Результаты исследования WHI ЗГТ-Э по раку яичников не описаны вследствие небольшого числа опухолей [361]. Исследование WHI ЗГТ-ЭП выявило тенденцию к увеличению риска рака яичников [361].

ДЕМЕНЦИЯ

У женщин 65 лет или старше ЗГТ-ЭП значительно увеличивало риск и приводило к дополнительным 23 случаям деменции на 10 000 женщин в год [375]. Болезнь Альцгеймера — наиболее распространенное проявление деменции. Похожая тенденция, однако без статистической достоверности, наблюдалась в группе ЗГТ-Э [375]. Когда данные были объединены, оказалось, что ЗГТ достоверно увеличивает риск развития деменции [375].

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Этот редкий побочный эффект наблюдали у пациенток с тяжелой наследственной гиперлипидемией. Прием эстрогенов перорально может ускорять тяжелую гиперлипидемию или панкреатит у женщин с увеличенным уровнем триглицеридов [376]. Именно поэтому повышенный уровень триглицеридов служит относительным противопоказанием для назначения эстрогенов с заместительной целью.

Медицинские книги
@medknigi

ЗАБОЛЕВАНИЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Оба исследования WHI (ЗГТ-Э и ЗГТ-ЭП) показали повышенный риск развития заболеваний желчного пузыря или операции, связанной с эстрогенами [377]. Оба исследования выявили высокий риск развития холецистита или холелитиаза. Кроме того, женщины, получавшие любой из режимов ЗГТ, чаще подвергались холецистэктомии [361, 362]. Эти данные свидетельствуют в пользу увеличения рисков болезней билиарного тракта среди женщин в постменопаузе, принимающих лечение эстрогенами. Заболеваемость и стоимость лечения, связанные с данными исходами, должны быть обоснованы относительно терапии эстрогенами. Заболевания желчного пузыря – относительное противопоказание к ЗГТ эстрогенами.

Показания к заместительной гормональной терапии

ПРИЛИВЫ

ЗГТ-Э и ЗГТ-ЭП надежно избавляют от приливов большинство женщин. В настоящее время приливы – самое частое показание для короткого курса ЗГТ (<5 лет).

ПЕРЕЛОМЫ

ЗГТ-Э и ЗГТ-ЭП значительно уменьшают количество переломов бедренной кости, тел позвонков, а также других переломов, связанных с остеопорозом [361]. На сегодня результаты обсервационных исследований связи эстрогенов с риском переломов, а также исследования, использующие суррогатные показатели (минеральная плотность кости), совпадают с результатами клинических исследований о предупреждении переломов.

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Рак толстой кишки по непонятным причинам встречается достоверно реже при гормональном лечении в исследовании ЗГТ-ЭП, но не в исследовании ЗГТ-Э (WHI) [361, 362]. Вполне вероятно, что гестаген оказывает протективное действие на кишечник.

Рекомендации для заместительной гормональной терапии после исследования WHI

Врачам доступны различные публикации с алгоритмами принятия решения по гормональной терапии [362]. В этой главе предлагаются полезные принципы для врача и пациента с целью оптимального планирования, которое будет соответствовать ближайшим и отдаленным потребностям и ожиданиям. Тактика для женщин, заинтересованных в гормональной терапии, включает балансирование возможных преимуществ и рисков [362, 379]. Гормональная терапия является крайне эффективной при приливах, и по этому показанию женщины с сохраненной маткой должны получать ЗГТ-ЭП, а с удаленной маткой – ЗГТ-Э, поскольку единственным известным преимуществом гестагенов остается профилактика рака эндометрия. ЗГТ-Э сопровождается более низкими рисками, чем ЗГТ-ЭП [378]. Однако ЗГТ-Э также имеет нежелательные эффекты, поэтому для всех режимов гормональной терапии целесообразно ограничивать дозу и длительность лечения [378].

Многие врачи и эпидемиологи согласны, что краткосрочная терапия эстрогенами с использованием наименьшей эффективной дозы является оптимальным вариантом для женщины с недавно наступившей менопаузой и умеренными/тяжелыми симптомами, у которых не было в анамнезе и не повышен риск хронических заболеваний

Медицинские книги
@medknigi

сердца, инсульта, рака молочной железы или венозной тромбоэмболии [362, 379]. Гормональная терапия, как правило, назначается на 2–3 года, редко больше чем на 5 лет, поскольку симптомы менопаузы проходят через несколько лет, а риск рака молочной железы коррелирует с длительностью лечения [378].

Небольшому числу женщин при сохранении тяжелых симптомов после прекращения гормональной терапии может потребоваться длительное лечение. Вначале им можно рекомендовать негормональные препараты, включая ингибиторы обратного захвата серотонина; эстрогены следует назначать только при неэффективности альтернативных препаратов [378]. При изолированных симптомах атрофии мочеполовых органов высокой эффективностью обладают низкие дозы вагинальных эстрогенов с минимальным всасыванием в кровоток и влиянием на эндометрий [379].

В отсутствие доказательств об общей пользе использования в постменопаузе ЗГТ-Э и при наличии доказательств о побочном действии ЗГТ-ЭП ни одна из схем лечения не должна использоваться для профилактики ССЗ или для улучшения интеллектуальных функций.

Целевые группы для заместительной гормональной терапии

У женщин с дисгенезией гонад или хирургической постменопаузой время отсутствия эстрогенов продолжительно. Этим пациенткам рекомендуется ЗГТ эстрогенами с целью уменьшения приливов и длительной профилактики ССЗ, остеопороза и атрофии органов-мишеней. Некурящим женщинам в возрасте до 45 лет могут быть назначены низкодозированные ОК. После этого возраста более подходящими будут дозы эстрогенов, эквивалентные 0,625 мг в день КЭ, определенные в зависимости от связанного с возрастом повышения риска тромбоэмболических событий. Врач должен рекомендовать режим непрерывного приема комбинации Э+П пациенткам с сохраненной маткой и режим только эстрогенами женщинам с удаленной маткой.

Во время климактерия приливы могут быть подавлены комбинацией эстрогенов с гестагенами. Дополнительное преимущество заключается в том, что ЗГТ предотвращает наряду с приливами начало остеопороза, которое также имеет эстроген-дефицитный характер [380]. При необъяснимых маточных кровотечениях у женщин в климактерии необходима биопсия эндометрия до начала ЗГТ.

Расчет и полезная доза эстрогенов

ОРАЛЬНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ: КОМБИНИРОВАННЫЕ КОНЪЮГИРОВАННЫЕ ЛОШАДИНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ

Эффективные в отношении приливов дозы эстрогенов различны. Для подавления приливов разумно начать с 0,3 мг КЭ в день (или трансдермальный эстрадиол 0,025 мг в день) и постепенно увеличивать эту дозу до 0,625 мг в день (эквивалентно дозе трансдермального эстрадиола 0,05 мг в день), а затем 1,25 мг в день (эквивалентно трансдермальному эстрадиолу 0,1 мг в день). Если приливы не исчезли при 1,25 мг в день КЭ или эквивалентной дозе трансдермального эстрадиола, маловероятно, что большие дозы будут эффективными. В этом случае необходимо исключить другие заболевания (туберкулез, депрессия, заболевания щитовидной железы).

Низкие дозы эстрогенов (0,3 мг КЭ в день или 0,025 мг в день трансдермальных эстрогенов) поддерживают уровень эстрадиола крови между 17 и 32 пг/мл (в среднем 22 нг/мл) и могут быть достаточными для сохранения плотности кости и снижения симптомов менопаузы [381]. Для оценки остеопороза и риска переломов необходимо периодически выполнять двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию.

Медицинские книги
@medknigi

особенно учитывая, что низкие дозы эстрогенов не всегда эффективен для профилактики потери костной ткани. Эффект эстрогенов на артериальный тромбоз дозозависим [438]. Для примера: ОК с высокими дозами эстрогенов чаще ассоциируются с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта, особенно у курящих. Таким образом, при выборе дозы для ЗГТ необходимо достигать и поддерживать минимальный уровень циркулирующего эстрадиола и избегать более высокого уровня для того, чтобы минимизировать риск тромбозов.

Добавление к принимаемому эстрогену циклических или непрерывных гестагенов не только снижает риск развития эстрогензависимой гиперплазии и рака эндометрия, но и приносит дополнительные проблемы [382]. Эти проблемы включают регулярное кровотечение отмены у 90% женщин, получающих циклическую терапию, нерегулярные кровянистые выделения у 20% получающих непрерывную терапию комбинацией эстрогенов и гестагенов. Более того, гестагены снижают положительный эффект эстрогенов на ЛПНП, холестерин и повышают риски ТЭЛА, ССЗ и рака груди [361, 362, 371].

Хорошо известный режим представлен назначением 0,625 мг КЭ или эквивалентными дозами доступных препаратов с 1-го по 25-й день каждого месяца (рис. 1.36). Ежедневная доза МПА в 10 мг добавляется с 12-го по 25-й день цикла или с 16-го по 25-й день каждого месяца. Кровотечение отмены ожидают на 26-й день каждого месяца. Другой распространенный циклический режим включает непрерывный

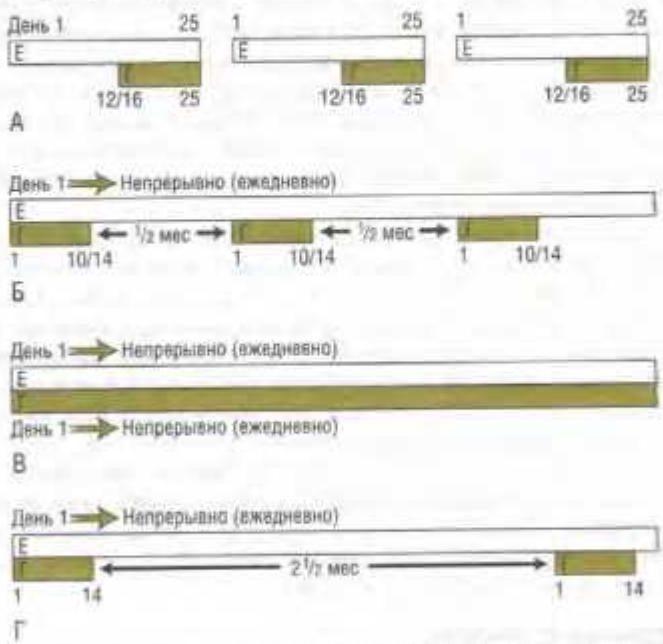


Рис. 1.36. Режимы заместительной гормональной терапии [403]. Эстроген (Е) назначают женщинам в постменопаузе для предупреждения урогенитальной атрофии, остеопороза и приливов. У постменопаузальных женщин с сохраненной маткой к эстрогенам необходимо добавлять гестагены (Г), чтобы предупредить развитие гиперплазии и рака эндометрия. Е и Г могут быть назначены разными путями. А и Б — женщины в постменопаузе, получающие заместительную гормональную терапию, имеют предсказуемые кровотечения после каждого курса гестагенов. В — эти женщины получают Е и Г непрерывно. После года непрерывной терапии уровень кровяных мажущих выделений составляет 20%. Г — для минимизации неблагоприятных эффектов гестагенов предложен относительно новый режим. В настоящее время неизвестны результаты долговременного изучения безопасности относительно возникновения гиперплазии эндометрия и рака. Предсказуемые кровотечения каждые 3 мес после курса гестагенов считают нормальным явлением

Медицинские книги
@medknigi

прием 0,625 мг в день КЭ или эквивалентную ежедневную дозу (см. рис. 1.36). Ежедневная доза МПА 5–10 мг в день добавляется с 10-го по 14-й день каждого месяца. Одногодичное рандомизированное исследование показало, что доза 5 мг защищает эндометрий так же, как и доза 10 мг [383]. Кровотечение отмены возникает у 90% женщин, получающих непрерывный или циклический режим [384, 385]. Эти режимы также могут вызывать побочные симптомы, связанные с высокими дозами гестагенов, такими как болезненность молочных желез, задержка жидкости и депрессия. Именно поэтому рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу гестагенов.

Непрерывный комбинированный метод лечения, с другой стороны, имеет потенциальное преимущество в виде снижения кровотечений и возникновения аменореи, но изредка осложняется прорывными кровотечениями (см. рис. 1.36) [384, 385]. При подобном режиме пациентке назначают перорально комбинацию 0,625 мг КЭ и 2,5 мг МПА ежедневно. Непрерывный комбинированный режим прост, удобен и связан с высокой частотой аменореи у 80% пациенток после 6 мес использования. У оставшейся части пациенток изредка возникают неожиданные кровотечения. Таким образом, общая переносимость гораздо выше у пациенток, использующих непрерывный комбинированный режим. Более того, низкая ежедневная доза МПА связана с низкой частотой возникновения нагрубания груди. Возможны и другие комбинации эстрогенов и гестагенов для подобного непрерывного использования.

Помимо непрерывного ежедневного и циклического добавления, гестагены могут быть использованы еще реже — 1 раз в 3–6 мес. При добавлении к стандартной дозе эстрогенов 10 мг МПА каждые 3 мес на 14 дней гиперплазия эндометрия определяется в 1,5% случаев (такой низкий уровень интерпретируется как защита эндометрия), а длительное использование МПА с 6-месячными интервалами ассоциируется с низким уровнем возникновения рака эндометрия [386, 387]. Несмотря на это, врачи не определили оптимальную дозировку гестагена и график для совместного использования с низкими дозами эстрогенов. Низкие дозы эстрогенов могут потребовать меньшей дозы гестагенов для защиты эндометрия.

Большинство женщин в постменопаузе могут изменить режим ЗГТ со стандартного на низкодозированный с добавлением МПА каждые 3 мес или начать ЗГТ с низких доз [381]. Поскольку отдаленная безопасность по отношению к гиперплазии эндометрия не подтверждена, следующие режимы представляются разумными компромиссами для лечения приливов и предупреждения остеопороза при минимизации побочных эффектов гестагенов и высоких доз эстрогенов [381]. КЭ 0,3 мг в день или трансдермальный эстрадиол в дозе 0,025 мг назначают непрерывно. Каждые 3 мес к данному режиму должен быть добавлен 14-дневный курс 5 мг МПА (см. рис. 1.36, Г). Биопсия эндометрия не требуется при кровотечениях отмены по завершении каждого курса гестагенов, а также в отсутствие нерегулярных кровотечений. Этот режим может быть продолжен в течение 5 лет. После прекращения ЗГТ женщинам для защиты костной ткани в постменопаузе может быть рекомендован бисфосфонат или селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР).

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ

Трансдермальные формы дозирования эстрогенов не уступают по эффективности пероральным в лечении приливов и поддержании минеральной плотности костной ткани, но они имеют различный метаболический профиль. Пероральные эстрогены легче принимать, и они имеют более благоприятное влияние на липопротеиновый профиль. При этом они обладают рядом недостатков, включая изменения уровня триглицеридов, С-реактивного белка, фибриногена, фактора VII и ингибитора активатора плазминогена типа 1 [379]. В метаанализе исследований показан более высокий риск тромбоэмболических осложнений при использовании пероральных гормонов по сравнению с трансдермальной формой [379]. В литературе представлено небольшое

Медицинские книги
@medknigi

число исследований, в которых оценивали влияние трансдермальных эстрогенов на хронические болезни сердца и риск инсульта [379].

Ежедневная доза трансдермальных эстрогенов 0,05 мг сопоставима с дозой пероральных конъюгированных лошадиных эстрогенов 0,625 мг или 1 мг перорального микронизированного эстрадиола. Доступна более низкая доза трансдермального эстрадиола (доза 0,025 мг эквивалентна 0,3 мг конъюгированных лошадиных эстрогенов). Кроме того, имеется трансдермальный эстрадиол с ультранизкой дозой (0,014 мг). При неэффективности более низких доз можно назначить высокую дозу трансдермального эстрадиола (доза 0,1 мг/сут эквивалентна 1,25 мг/сут конъюгированных лошадиных эстрогенов). В среднем женщине менопаузального возраста с приливами целесообразно начинать лечение с дозы 0,025 мг/сут с дополнительным приемом гестагенов при сохраненной матке.

ВАГИНАЛЬНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ

Вагинальные формы дозирования являются первой линией для лечения симптомов вагинальной атрофии, связанных с менопаузой. Влагалищные таблетки, кольца и крема с низкими дозами эстрогенов обладают сопоставимой эффективностью для снятия вульвовагинальных симптомов. Стандартная начальная доза составляет 0,625 мг конъюгированных лошадиных эстрогенов (в 1 г крема). Она вводится ежедневно в течение 1 нед; в последующем 2 раза в неделю вводят поддерживающую дозу. В 12-недельном исследовании, в котором авторы хотели определить наименьшую эффективную дозу эстрадиола в виде крема для снятия вагинальных симптомов, показана 100% эффективность самой низкой исследуемой дозы (10 пг ежедневно). При использовании высокочувствительного метода уровень циркулирующего эстрадиола остается в постменопаузальных пределах (3–10 пг/мл, 13,6–36,7 пмоль/л), при этом отмечались значительные улучшения цитологической картины и снижение pH влагалища. В течение исследования не наблюдалось развития гиперплазии эндометрия [388].

Ведение кровотечений отмены во время заместительной гормональной терапии в постменопаузе

Около 90% женщин, получающих эстрогены плюс циклические гестагены, демонстрируют предсказуемое ежемесячное кровотечение отмены, тогда как непрерывный прием комбинации Э+П-препаратов приводит к кровотечению ориентировочно у 40% женщин во время первых месяцев (оставшаяся часть пациенток, использующих этот режим, имеют аменорею). Возникновение влагалищного кровотечения при непрерывном режиме плохо предсказуемо и вызывает состояние тревожности у большинства пациенток. К счастью, частота спонтанных кровотечений при непрерывном комбинированном режиме снижается на 20% за год лечения [384, 385, 389]. Прорывные кровотечения при непрерывном комбинированном режиме остаются наиболее важным фактором для прекращения режима. Большинство пациенток находят его малоприемлемым и предпочитают переключиться на циклический режим приема гестагенов или вовсе прекратить ЗГТ. Не существует эффективного фармакологического метода для остановки прорывных кровотечений, связанных с непрерывным комбинированным Э+П-режимом. Можно только убедить пациентку, что кровотечение прекратится в течение года от начала ЗГТ. Если спонтанные кровотечения продолжаются более года, то режим должен быть заменен на ежедневный прием эстрогена плюс циклический прием гестагена.

У пациенток с аменореей ЗГТ можно начать в любое время. Пациенткам в перименопаузе с олигоменореей, приливами и другими связанными симптомами также

Медицинские книги
@medknigi

может быть назначена ЗГТ. Пациенткам с олигоменореей ЗГТ рекомендуют на 3-й день одной из нечастых менструаций. Если кандидатка на ЗГТ не имеет нерегулярных менструаций, нет необходимости в проведении биопсии эндометрия до начала лечения. Исследованиями показано, что асимптомные женщины в постменопаузе редко имеют аномалии эндометрия [334, 389, 390]. Биопсия до начала лечения с использованием тонкой пластиковой биопсийной канюли может быть ограничена пациентками с высоким риском гиперплазии эндометрия (непредсказуемые маточные кровотечения, СПКЯ или хроническая ановуляция в анамнезе, ожирение, заболевания печени и СД).

Назначение женщинам комбинированной эстроген-гестагеновой терапии не предотвращает развития рака эндометрия [391]. Именно поэтому очень важно исключить злокачественную опухоль эндометрия у женщин, получающих ЗГТ и имеющих нерегулярные маточные кровотечения. Важная задача — дифференцировка прорывных кровотечений от кровотечений, вызванных гиперплазией или раком. В связи с тем что прорывные кровотечения достаточно часты, для выявления относительно редких случаев рака эндометрия необходимо провести биопсию. Для того чтобы уменьшить количество биопсий эндометрия, рекомендуется использовать трансвагинальное УЗИ [131]. Толщина эндометрия, измеренная в постменопаузе, коррелирует с отсутствием или присутствием патологии [131]. Пациентки, получающие любой из циклического или ежедневного комбинированного режима ЗГТ и имеющие толщину эндометрия меньше 5 мм, требуют консервативного ведения [392–394]. Толщина эндометрия, равная или больше 5 мм, требует биопсии. Следуя этому алгоритму, считают, что от 50 до 75% пациенток с кровотечениями, которые получают ЗГТ, показана биопсия [131].

Заместительная гормональная терапия после диагноза рака молочной железы

Вазомоторные симптомы представляют собой основную проблему для женщин, переживших рак молочной железы. Примерно у 65% пациенток после лечения рака молочной железы появляются симптомы (приливы, в основном тяжелой степени) [395]. Они чаще встречаются при использовании тамоксифена и проведении химиотерапии. Вазомоторные симптомы развиваются у 90% больных, которые получали тамоксифен и химиотерапию [395].

Женщины, пережившие рак молочной железы, часто обращаются за лечением приливов. В таких случаях, как правило, не назначается гормональная терапия из-за опасений того, что эстрогены могут стимулировать рецидив. В одном рандомизированном исследовании с длительным наблюдением показано статистически значимое увеличение числа случаев рака молочной железы на фоне гормональной терапии в этих условиях [396]. В этом рандомизированном исследовании без плацебо-контроля [442] женщин рандомизировали в группу ЗГТ-ЭП/ЗГТ-Э или оптимального симптоматического лечения. Медиана наблюдения составила 4 года. Новые случаи рака молочной железы диагностированы у 39 из 221 женщины в группе гормональной терапии и у 17 из 221 пациентки в контрольной группе (ОР 2,4, 95% ДИ 1,3–4,2). Кумулятивные 5-летние показатели встречаемости рака молочной железы в группе гормональной терапии составили 22,2% по сравнению с 8,0% в контрольной группе. При этом не выявлено различий в показателях канцер-специфической смертности [396].

Поскольку гормональная терапия повышает риск рецидива рака молочной железы, многие женщины ищут негормональные препараты, включая другие фармацевтические вещества, травяные или диетические вещества, психосоматическую или поведенческую терапию [395]. Последние два варианта особенно привлекательны для

Медицинские книги
@medknigi

лечения приливов, поскольку у них нет побочных эффектов, хотя их эффективность не доказана [378, 395].

В случае если женщина отказывается или не может получать гормональную терапию, доступно несколько негормональных препаратов, используемых по нерецептурным показаниям. Среди них наиболее высокой эффективностью обладают ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина/норадреналина: клонидин и габапентин [379].

Хотя эти нестероидные препараты могут уменьшать количество эпизодов приливов в день, их положительное влияние значительно уступает эстрогенам, и они имеют значимые побочные эффекты, которые ограничивают их применение в ряде стран. Экстракты черного клопогона кистевидного или красного клевера неэффективны, а по экстрактам изофлавонов сои получены противоречивые результаты [379]. При приливах эффективная доза пароксетина (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) составляет 10–20 мг/сут, пароксетина с контролируемым высвобождением — 12,5–25 мг/сут, венлафаксина (селективный ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина) — 75 мг/сут, десвенлафаксина® (селективный ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина) — 100 мг/сут, а габапентина — 900 мг/сут [378]. Габапентин начинают применять с более низкой дозы, которую принимают на ночь, после чего дозу постепенно повышают. Пароксетин снижает метаболизм тамоксифена* в его наиболее активный метаболит, эндоксифен®, и его нельзя назначать женщинам с раком молочной железы, получающим тамоксифен [379].

Для длительной профилактики остеопороза у женщин, переживших рак молочной железы, можно использовать тамоксифен, ралоксифен или бисфосфонаты. При этом тамоксифен и ралоксифен усиливают приливы.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и бисфосфонаты как альтернатива заместительной гормональной терапии

Женщинам постменопаузального возраста с риском развития остеопороза необходимо хотя бы однократно проводить скрининг с выполнением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В зависимости от первых результатов и других факторов риска для оценки эффективности лечения и профилактики остеопороза следует периодически повторять двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, предпочтительно ежегодно или 1 раз в 2 года [397].

СМЭР созданы таким образом, что, действуя как эстрогены в некоторых тканях-мишенях, они одновременно оказывают антагонистический эффект в других [398]. Одним из первых СМЭР является тамоксифен, для которого агонистическая эстрогеноподобная активность по отношению к костной ткани была показана с одновременным антагонистическим эффектом по отношению к молочной железе [398]. Нежелательный эффект тамоксифена состоит в эстрогеноподобном действии на эндометрий. Со временем было разработано второе поколение СМЭР, наиболее известным представителем которого является ралоксифен. Эти препараты характеризуются эстрогеноподобным действием на костную ткань, липиды и на систему коагуляции крови и антагонистическим эффектом на молочную железу, при этом отсутствует заметное влияние на эндометрий [399]. В 2007 г. FDA одобрила ралоксифен для снижения риска инвазивного рака молочной железы у женщин постменопаузального возраста с остеопорозом и лиц постменопаузального возраста с высоким риском инвазивного рака молочной железы. Ралоксифен чаще всего используют для профилактики и лечения остеопороза у женщин постменопаузального возраста.

Медицинские книги
@medknigi

В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что он снижает частоту переломов позвоночника, а тамоксифен уменьшает риск переломов других костей [399]. По данным рандомизированного исследования с прямым сравнением, тамоксифен и ралоксифен имеют аналогичное влияние на переломы различных локализаций [399]. При этом ни один из препаратов не снижает риск перелома бедра. Тамоксифен или ралоксифен уменьшает риск развития инвазивного рака молочной железы по сравнению с плацебо примерно на 7–10 случаев на 1000 женщин в год [399]. Оба препарата снижают частоту ER-позитивного рака молочной железы, но не ER-негативного рака, неинвазивного рака или показателей смертности [399]. Кроме того, они повышают риск тромбоэмболических осложнений на 4–7 случая на 1000 больных в год; показатели ниже для ралоксифена, чем для тамоксифена. Тамоксифен повышает риск развития рака эндометрия по сравнению с плацебо до 4 случаев на 1000 женщин в год, а также вызывает катаракту [399]. Ралоксифен не увеличивает риск рака эндометрия или катаракты [399]. Самые частые побочные эффекты тамоксифена включают приливы и другие вазомоторные симптомы и выделения, зуд или сухость во влагалище.

При приеме ралоксифена чаще всего наблюдаются вазомоторные симптомы и спазмы нижних конечностей. В исследованиях с прямым сравнением в группе ралоксифена чаще отмечались скелетно-мышечные проблемы, диспареуния, увеличение массы тела, а в группе тамоксифена — гинекологические проблемы, вазомоторные симптомы и нарушения функции мочевого пузыря [399]. Тамоксифен и ралоксифен используют для снижения частоты переломов позвонков и инвазивного рака молочной железы у женщин постменопаузального возраста. К основным недостаткам относятся приливы и повышение частоты тромбоэмболических осложнений для обоих препаратов и рака эндометрия для тамоксифена.

СМЭР эффективны для коррекции определенных аспектов дефицита эстрогенов у женщин постменопаузального возраста, но последние данные свидетельствуют о том, что комбинация СМЭР с эстрогенами имеет более оптимальный терапевтический профиль для женщин с сохраненной маткой. В 2013 г. FDA одобрила комбинацию базедоксифена[®]/конъюгированных лошадиных эстрогенов для лечения менопаузальных симптомов и постменопаузального остеопороза. Препарат содержит фиксированные дозы базедоксифена[®] и конъюгированных лошадиных эстрогенов [400]. Он эффективен у женщин постменопаузального возраста с сохраненной маткой, позволяет избежать приема гестагенов и их нежелательных эффектов [400].

Основной целью лечения при постменопаузальном остеопорозе является профилактика переломов костей путем сохранения или увеличения минеральной плотности костной ткани и уменьшения избыточного метаболизма костной ткани [401]. Бисфосфонаты подавляют резорбцию за счет ингибирования фиксации остеокластов к матриксу и стимуляции в них программируемой клеточной смерти. В многочисленных исследованиях показано, что они повышают минеральную плотность костной ткани и снижают риск остеопоротических переломов [401]. FDA одобрила несколько бисфосфонатов. Пероральная форма алендроновой кислоты (Алендронат*) и ризедроновая кислота (ризедронат[®]) одобрены в 1995 г. и 2000 г. соответственно.

В 2003 г. зарегистрирован пероральный ибандронат[®], а в 2006 г. — ибандронат[®] для внутривенного введения. В 2007 г. появилась золендроновая кислота для внутривенного введения. Доза золендроновой кислоты 5 мг вводится в течение 15 мин 1 раз в год. Алендронат* принимается 1 раз в неделю в дозе 35 или 70 мг или 1 раз в сутки в дозе 5 мг; ризедронат[®] — 1 раз в сутки в дозе 5 мг, 1 раз в неделю в дозе 35 мг или 1 раз в месяц в дозе 150 мг, а ибандроновая кислота (ибандронат[®]) — 1 раз в месяц в дозе 150 мг внутрь или внутривенно в дозе 3 мг 1 раз в 3 мес [402].

По сравнению с группами плацебо все одобренные к применению бисфосфонаты снижают относительный риск новых переломов позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом в среднем на 50% [402, 403]. Алендронат*, ризедронат[®]

Медицинские книги
@medknigi

и золендроновая кислота снижают относительный риск новых переломов других костей, кроме позвонков и бедра [401]. При наблюдении в группе алендроната* до 10 лет и группе ризедроната* до 7 лет показано сохранение эффективности при длительном применении [401]. Кроме того, через 3–5 лет после прекращения длительной терапии алендронатом* (≥5 лет) наблюдается минимальная потеря костной ткани [404]. Как и в случае с СМЭР, отсутствуют убедительные данные по оптимальной дозе, длительности, времени терапии, отдаленным эффектам и влиянию у лиц неевропеоидной расы. Инфузии золендроновой кислоты 1 раз в год являются привлекательным выбором из-за более высокой комплаентности и отсутствия эзофагита, побочного эффекта пероральных бисфосфонатов.

Остеонекроз челюсти представляет собой редкое, но серьезное осложнение терапии бисфосфонатами. При планировании удаления зубов на фоне приема бисфосфонатов необходимо обсудить это осложнение со стоматологом-хирургом, поскольку удаление предрасполагает к остеонекрозу челюсти [405]. У пациенток пременопаузального возраста с эстрогенчувствительным раком молочной железы на ранней стадии добавление золендроновой кислота к адъювантной гормональной терапии снижает частоту рецидивов любой локализации и повышают безрецидивную выживаемость [406]. Для изучения потенциала бисфосфонатов в профилактике развития рака молочной железы у женщин пременопаузального возраста требуются дополнительные исследования.

Отдельные наблюдения и недавно проведенное ретроспективное исследование свидетельствуют о повышении риска рака пищевода при использовании пероральных бисфосфонатов в течение более 5 лет.

В западных странах распространенность рака пищевода у пациентов старше 60 лет возраставет от 1 до 2 на 1000 женщин после 5 лет терапии бисфосфонатами [407, 408]. При этом в другом ретроспективном исследовании не выявлено такой связи [409]. До получения более точных данных необходимо избегать назначения бисфосфонатов больным с пищеводом Барретта, доказанным фактором риска рака пищевода [407].

ТИБОЛОН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

Тиболон, синтетический стероид с эстрогенными, андрогенными и гестагенными свойствами, одобрен во многих странах для лечения менопаузальных симптомов и профилактики остеопороза. Тиболон позволяет сохранить минеральную плотность костной ткани, снижает частоту приливов и может повышать либидо и лубрикацию влагалища у женщин постменопаузального возраста [410]. В рандомизированном исследовании показано, что тиболон снижает риск переломов и рака молочной железы и, возможно, толстой кишки, но повышает риск инсульта у пожилых женщин с остеопорозом [410]. Его нельзя назначать женщинам, пережившим рак молочной железы, поскольку он увеличивает риск рецидива [411]. Тиболон не доступен в США.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cheng C.K., Leung P.C. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26. P. 283–306.

2. Seeburg P.H., Mason A.J., Stewart T.A., Nikolics K. The mammalian GnRH gene and its pivotal role in reproduction // Recent Prog. Horm. Res. 1987. Vol. 43. P. 69–98.

3. Nikolics K., Mason A.J., Szonyi E. et al. A prolactin-inhibiting factor within the precursor for human gonadotropin-releasing hormone // Nature. 1985. Vol. 316. P. 511–517.

4. Ackland J., Nikolics K., Seeburg P. et al. Molecular forms of gonadotropin-releasing hormone associated peptide (GAP): changes within the rat hypothalamus and release from hypothalamic cells in vitro // Neuroendocrinology. 1988. Vol. 48. P. 376–386.

5. Kim H.G., Bhagavath B., Layman L.C. Clinical manifestations of impaired GnRH neuron development and function // Neurosignals. 2008. Vol. 16. P. 165–182.

Медицинские книги
@medknigi

6. Costa-Barbosa F.A., Balasubramanian R., Keefe K.W. et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. E943–E953.

7. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle // Recent Prog. Horm. Res. 1980. Vol. 36. P. 53–88.

8. Van Vugt D.A., Diefenbach W.D., Alston E., Ferin M. Gonadotropin-releasing hormone pulses in third ventricular cerebrospinal fluid of ovariectomized rhesus monkeys: correlation with luteinizing hormone pulses // Endocrinology. 1985. Vol. 117. P. 1550–1558.

9. Gross K.M., Matsumoto A.M., Southworth M.B., Bremner W.J. Evidence for decreased luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in men with selective elevations of follicle-stimulating hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 60. P. 197–202.

10. Haisenleder D.J., Dalkin A.C., Ortolano G.A. et al. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo // Endocrinology. 1991. Vol. 128. P. 509–517.

11. Reame N., Sauder S., Case G. et al. Pulsatile gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frequency of gonadotropin secretion is the mechanism of persistent anovulation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. P. 851–858.

12. Goodman R.L., Parfitt D.B., Evans N.P. et al. Endogenous opioid peptides control the amplitude and shape of gonadotropin-releasing hormone pulses in the ewe // Endocrinology. 1995. Vol. 136. P. 2412–2420.

13. Herbison A.E. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion // Rev. Reprod. 1997. Vol. 2. P. 1–6.

14. Gindoff P.R., Ferin M. Endogenous opioid peptides modulate the effect of corticotropin-releasing factor on gonadotropin release in the primate // Endocrinology. 1987. Vol. 121. P. 837–842.

15. Rabinovici J., Rothman P., Monroe S. et al. Endocrine effects and pharmacokinetic characteristics of a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist (Ganirelix) with minimal histamine-releasing properties: studies in postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75. P. 1220–1225.

16. Wildt L., Leyendecker G., Sir-Petermann T., Waibel-Treber S. Treatment with naltrexone in hypothalamic ovarian failure: induction of ovulation and pregnancy // Hum. Reprod. 1993. Vol. 8. P. 350–358.

17. Petersen S.L., Ottem E.N., Carpenter C.D. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol // Biol. Reprod. 2003. Vol. 69. P. 1771–1778.

18. Yilmaz M.B., Wolfe A., Cheng Y.H. et al. Aromatase promoter I.f is regulated by estrogen receptor alpha (ESR1) in mouse hypothalamic neuronal cell lines // Biol. Reprod. 2009. Vol. 81. P. 956–965.

19. Casper R.F. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2007. Vol. 106. P. 71–75.

20. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1614–1627.

21. de Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 10 972–10 976.

22. Colledge W.H. Kisspeptins and GnRH neuronal signalling // Trends Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 20. P. 115–121.

23. Popa S.M., Clifton D.K., Steiner R.A. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction // Annu. Rev. Physiol. 2008. Vol. 70. P. 213–238.

24. Handelsman D.J., Swerdloff R.S. Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone and its analogs // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7. P. 95–105.

25. Karten M.J., Rivier J.E. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7. P. 44–66.

26. Lemay A., Maheux R., Faure N. et al. Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist (buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis // Fertil. Steril. 1984. Vol. 41. P. 863–871.

27. Carr B.R., Breslau N.A., Givens C. et al. Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 1169–1178.

Медицинские книги
@medknigi

28. Cann C., Martin M., Genant H., Jaffe R. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women // JAMA. 1984. Vol. 251. P. 626–629.

29. Matta W.H., Shaw R.W., Hesp R., Evans R. Reversible trabecular bone density loss following induced hypo-oestrogenism with the GnRH analogue buserelin in premenopausal women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1988. Vol. 29. P. 45–51.

30. Surrey E. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group // Fertil Steril. 1999. Vol. 71. P. 420–424.

31. Pavlou S., Debold C., Island D. et al. Single subcutaneous doses of a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist suppress serum gonadotropin and testosterone levels in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. P. 303–308.

32. Pavlou S.N., Wakefield G., Schlechter N.L. et al. Mode of suppression of pituitary and gonadal function after acute or prolonged administration of a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 68. P. 446–454.

33. Edelstein M.C., Gordon K., Williams R.F. et al. Single dose long-term suppression of testosterone secretion by a gonadotropin-releasing hormone antagonist (Antide) in male monkeys // Contraception. 1990. Vol. 42. P. 209–214.

34. Behre H.M., Kliesch S., Puhse G. et al. High loading and low maintenance doses of a gonadotropin-releasing hormone antagonist effectively suppress serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 1403–1408.

35. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Aboulghar M. et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 5. CD001750.

36. Childs G.V., Hyde C., Naor Z., Catt K. Heterogeneous luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone storage patterns in subtypes of gonadotropes separated by centrifugal elutriation // Endocrinology. 1983. Vol. 113. P. 2120–2128.

37. Childs G.V. Functional ultrastructure of gonadotropes: a review // Curr. ToP. Neuroendocrinol. 1986. Vol. 7. P. 49–97.

38. Millar R.P., Lu Z.L., Pawson A.J. et al. Gonadotropin-releasing hormone receptors // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. P. 235–275.

39. Gharib S.D., Wierman M.E., Shupnik M.A., Chin W.W. Molecular biology of the pituitary gonadotropins // Endocr. Rev. 1990. Vol. 11. P. 177–199.

40. Talmadge K., Vamvakopoulos N.C., Fiddes J.C. Evolution of the genes for the beta subunits of human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone // Nature. 1984. Vol. 307. P. 37–40.

41. Jameson J.L., Becker C.B., Lindell C.M., Habener J.F. Human follicle-stimulating hormone beta-subunit gene encodes multiple messenger ribonucleic acids // Mol. Endocrinol. 1988. Vol. 2. P. 806–815.

42. Jameson L., Chin W.W., Hollenberg A.N. et al. The gene encoding the beta-subunit of rat luteinizing hormone. Analysis of gene structure and evolution of nucleotide sequence // J. Biol. Chem. 1984. Vol. 259. P. 15 474–15 480.

43. Themmen A.P.N., Huhtaniemi I.T. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 551–583.

44. Shupnik M. Gonadotropin gene modulation by steroids and gonadotropin-releasing hormone // Biol. Reprod. 1996. Vol. 54. P. 279–286.

45. Edson M.A., Nagaraja A.K., Matzuk M.M. The mammalian ovary from genesis to revelation // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. P. 624–712.

46. Abbud R.A., Ameduri R.K., Rao J.S. et al. Chronic hypersecretion of luteinizing hormone in transgenic mice selectively alters responsiveness of the alpha-subunit gene to gonadotropin-releasing hormone and estrogens // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13. P. 1449–1459.

47. Thackray V.G., Mellon P.L., Coss D. Hormones in synergy: regulation of the pituitary gonadotropin genes // Mol. Cell. Endocrinol. 2009. Vol. 314. P. 192–203.

48. Bernard D.J., Fortin J., Wang Y., Lamba P. Mechanisms of FSH synthesis: what we know, what we don't, and why you should care // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93. P. 2465–2485.

49. de Leeuw R., Mulders J., Voortman G. et al. Structure-function relationship of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) // Mol. Hum. Reprod. 1996. Vol. 2. P. 361–369.

50. Choi Y., Rajkovic A. Genetics of early mammalian folliculogenesis // Cell. Mol. Life Sci. 2006. Vol. 63. P. 579–590.

Медицинские книги
@medknigi

51. Di Pasquale E., Beck-Peccoz P., Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene // Am. J. Hum. Genet. 2004. Vol. 75. P. 106–111.

52. Witschi E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds // Contrib. Embryol. 1948. Vol. 32. P. 67.

53. Chuva S., van den Driesche S., Carvalho S. et al. Altered primordial germ cell migration in the absence of transforming growth factor signaling via ALK5 // Dev. Biol. 2005. Vol. 284, N 1. P. 194–203.

54. Farini D., La Sala G., Tedesco M., De Felici M. Chemoattractant action and molecular signaling pathways of Kit ligand on mouse primordial germ cells // Dev. Biol. 2007. Vol. 306, N 2. P. 572–583.

55. Oktem O., Oktay K. The ovary: anatomy and function throughout human life // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. Vol. 1127. P. 1–9.

56. Himelstein-Braw R., Byskov A.G., Peters H., Faber M. Follicular atresia in the infant human ovary // J. Reprod. Fertil. 1976. Vol. 46. P. 55–59.

57. Simon A.M., Goodenough D.A., Li E., Paul D.L. Female infertility in mice lacking connexin 37 // Nature. 1997. Vol. 385. P. 525–529.

58. Espey L. Ovarian proteolytic enzymes and ovulation // Biol. Reprod. 1974. Vol. 10. P. 216–235.

59. Zoller L.C., Weisz J. A quantitative cytochemical study of glucose-6-phosphate dehydrogenase and delta 5-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in the membrana granulosa of the ovulable type of follicle of the rat // Histochemistry. 1979. Vol. 62. P. 125–135.

60. Magnusson C., Billig H., Eneroth P. et al. Comparison between the progestin secretion responsiveness to gonadotrophins of rat cumulus and mural granulosa cells in vitro // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1982. Vol. 101. P. 611–616.

61. Hu Y., Ghosh S., Amleh A. et al. Modulation of aromatase expression by BRCA1: a possible link to tissue-specific tumor suppression // Oncogene. 2005. Vol. 24. P. 8343–8348.

62. Lu M., Chen D., Lin Z. et al. BRCA1 negatively regulates the cancer-associated aromatase promoters I.3 and II in breast adipose fibroblasts and malignant epithelial cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 4514–4519.

63. Erickson G., Magoffin D., Dyer C., Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships // Endocr. Rev. 1985. Vol. 6. P. 371–399.

64. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses // Endocr. Rev. 1996. Vol. 17. P. 121–155.

65. Schipper I., Hop W., Fauser B. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 1292–1298.

66. Peters H., McNatty K.P. The Ovary: a Correlation of Structure and Function in Mammals. Berkeley, CA : University of California Press, 1980. P. 12–34.

67. Tilly J.L., Kowalski K.I., Johnson A.L., Hsueh A.J. Involvement of apoptosis in ovarian follicular atresia and postovulatory regression // Endocrinology. 1991. Vol. 129. P. 2799–2801.

68. Bauminger S., Lindner H. Periovulatory changes in ovarian prostaglandin formation and their hormonal control in the rat // Prostaglandins. 1975. Vol. 9. P. 737–751.

69. Tsafriri A., Lindner H.R., Zor U., Lamprecht S.A. Physiological role of prostaglandins in the induction of ovulation // Prostaglandins. 1972. Vol. 2. P. 1–10.

70. Bjersing L., Cajander S. Ovulation and the mechanism of follicle rupture. IV. Ultrastructure of membrana granulosa of rabbit graafian follicles prior to induced ovulation // Cell Tissue Res. 1974. Vol. 153. P. 1–14.

71. Beers W.H., Strickland S., Reich E. Ovarian plasminogen activator: relationship to ovulation and hormonal regulation // Cell. 1975. Vol. 6. P. 387–394.

72. Frederick J.L., Shimanuki T., diZerega G.S. Initiation of angiogenesis by human follicular fluid // Science. 1984. Vol. 224. P. 389–390.

73. Kamat B.R., Brown L.F., Manseau E.J. et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development // Am. J. Pathol. 1995. Vol. 146. P. 157–165.

74. Ohara A., Mori T., Taii S. et al. Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature human corpora lutea of menstrual cycle // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965. Vol. 65. P. 1192–1200.

Медицинские книги
@medknigi

75. Carr B., MacDonald P., Simpson E. The role of lipoproteins in the regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum // Fertil. Steril. 1982. Vol. 38. P. 303–311.

76. Duncan W.C., McNeilly A.S., Fraser H.M., Illingworth P.J. Luteinizing hormone receptor in the human corpus luteum: lack of down-regulation during maternal recognition of pregnancy // Hum. Reprod. 1996. Vol. 11. P. 2291–2297.

77. Strauss J.F. 3rd, Christenson L.K., Devoto L., Martinez F. Providing progesterone for pregnancy: control of cholesterol flux to the side-chain cleavage system // J. Reprod. Fertil. Suppl. 2000. Vol. 55. P. 3–12.

78. Casper R., Yen S. Induction of luteolysis in the human with a long acting analog of luteinizing hormone-releasing factor // Science. 1979. Vol. 205. P. 408–410.

79. Schoonmaker J.N., Victery W., Karsch F.J. A receptive period for estradiolinduced luteolysis in the rhesus monkey // Endocrinology. 1981. Vol. 108. P. 1874–1877.

80. O'Grady J.P., Kohorn E.I., Glass R.H. et al. Inhibition of progesterone synthesis in vitro by prostaglandin F2 // J. Reprod. Fertil. 1972. Vol. 30. P. 153–156.

81. Shikone T., Yamoto M., Kokawa K. et al. Apoptosis of human corpora lutea during cyclic luteal regression and early pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 2376–2380.

82. Bortolussi M., Marini G., Dal Lago A. Autoradiographic study of the distribution of LH (hCG) receptors in the ovary of untreated and gonadotrophin-primed immature rats // Cell Tissue Res. 1977. Vol. 183. P. 329–342.

83. Nimrod A., Erickson G.F., Ryan K.J. A specific FSH receptor in rat granulosa cells: properties of binding in vitro // Endocrinology. 1976. Vol. 98. P. 56–64.

84. Nimrod A., Bedrak E., Lamprecht S.A. Appearance of LH-receptors and LH-stimulable cyclic AMP accumulation in granulosa cells during follicular maturation in the rat ovary // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1977. Vol. 78. P. 977–984.

85. Zeleznik A.J., Midgley A.R. Jr, Reichert L.E. Jr. Granulosa cell maturation in the rat: increased binding of human chorionic gonadotropin following treatment with follicle-stimulating hormone in vivo // Endocrinology. 1974. Vol. 95. P. 818–825.

86. Richards J., Ireland J., Rao M. et al. Ovarian follicular development in the rat: hormone receptor regulation by estradiol, follicle-stimulating hormone and luteinizng hormone // Endocrinology. 1976. Vol. 99. P. 1562–1570.

87. Couse J.F., Korach K.S. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? // Endocr. Rev. 1999. Vol. 20. P. 358–417.

88. Brandenberger A.W., Tee M.K., Jaffe R.B. Estrogen receptor alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNAs in normal ovary, ovarian serous cystadenocarcinoma and ovarian cancer cell lines: down-regulation of ER-beta in neoplastic tissues // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 1025–1028.

89. Simpson E.R., Mahendroo M.S., Means G.D. et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. P. 342–355.

90. Richards J.S., Pangas S.A. The ovary: basic biology and clinical implications // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120. P. 963–972.

91. Barlow J.J., Emerson K. Jr, Saxena B.N. Estradiol production after ovariectomy for carcinoma of the breast // N. Engl. J. Med. 1969. Vol. 280. P. 633–637.

92. Baird D.T., Fraser I.S. Concentrations of oestrone and oestradiol in follicular fluid and ovarian venous blood of women // Clin. Endocrinol. 1975. Vol. 4. P. 259–266.

93. Bulun S.E., Lin Z., Imir G. et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment // Pharmacol. Rev. 2005. Vol. 57. P. 359–383.

94. Mahendroo M., Russell D. Male and female isoenzymes of steroid 5alpha-reductase // Rev. Reprod. 1999. Vol. 4. P. 179–183.

95. Miller W.L., Strauss J.F. 3rd. Molecular pathology and mechanism of action of the steroidogenic acute regulatory protein, StAR // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1999. Vol. 69. P. 131–141.

96. Pollack S.E., Furth E.E., Kallen C.B. et al. Localization of the steroidogenic acute regulatory protein in human tissues // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 4243–4251.

97. Leers-Sucheta S., Morohashi K., Mason J.I., Melner M.H. Synergistic activation of the human type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase promoter by the transcription factor steroidogenic factor-1/adrenal 4-binding protein and phorbol ester // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 7960–7967.

98. Hanley N.A., Ikeda Y., Luo X., Parker K.L. Steroidogenic factor 1 (SF-1) is essential for ovarian development and function // Mol. Cell. Endocrinol. 2000. Vol. 163. P. 27–32.

Медицинские книги
@medknigi

99. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer // Endocr. Rev. 2013. Vol. 34. P. 130–162.
100. Bulun S.E. Aromatase and estrogen receptor alpha deficiency // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. P. 323–329.
101. Peltoketo H., Luu-The V., Simard J., Adamski J. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)/17-ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17HSD/KSR enzymes // J. Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 23. P. 1–11.
102. Makanji Y., Zhu J., Mishra R. et al. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review // Endocr. Rev. 2014. Vol. 35, N 5. P. 747–794.
103. Peng N., Kim J.W., Rainey W.E. et al. The role of the orphan nuclear receptor, liver receptor homologue-1, in the regulation of human corpus luteum 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 6020–6028.
104. Adashi E.Y., Resnick C.E., D'Ercole A.J. et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function // Endocr. Rev. 1985. Vol. 6. P. 400–420.
105. Kwintkiewicz J., Giudice L.C. The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function // Semin. Reprod. Med. 2009. Vol. 27. P. 43–51.
106. Groome N.P., Illingworth P.J., O'Brien M. et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 1401–1405.
107. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // Endocr. Rev. 1997. Vol. 18. P. 774–800.
108. Franks S., Stark J., Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. P. 367–378.
109. Konkle A.T., McCarthy M.M. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain // Endocrinology. 2011. Vol. 152. P. 223–235.
110. Lin Z., Reierstad S., Huang C.C., Bulun S.E. Novel estrogen receptor-alpha binding sites and estradiol target genes identified by chromatin immunoprecipitation cloning in breast cancer // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 5017–5024.
111. Azziz R., Carmina E., Sawaya M.E. Idiopathic hirsutism // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 347–362.
112. Diedrich K., Fauser B.C., Devroey P. et al. The role of the endometrium and embryo in human implantation // Hum. Reprod. Update. 2007. Vol. 13. P. 365–377.
113. Dallenbach-Hellweg G. Normal endometrium // Atlas of Histopathology / ed. G. Dallenbach-Hellweg. Berlin : Springer-Verlag, 2010.
114. Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M. et al. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium // Biol. Reprod. 2009. Vol. 80. P. 1136–1145.
115. Markee J. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey // Contrib. Embryol. 1940. Vol. 28. P. 219.
116. Markee J. Morphological basis for menstrual bleeding: relation of regression to the initiation of bleeding // Bull. N. Y. Acad. Med. 1948. Vol. 36. P. 153.
117. Noyes R.W., Hertig A.T., Rock J. Dating the endometrial biopsy // Fertil. Steril. 1950. Vol. 1. P. 3–25.
118. Sauer M., Paulson R., Lobo R. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age // JAMA. 1992. Vol. 268. P. 1275–1279.
119. Rosenwaks Z. Donor eggs: their application in modern reproductive technologies // Fertil. Steril. 1987. Vol. 47. P. 895–909.
120. Cooke P.S., Buchanan D.L., Young P. et al. Stromal estrogen receptors mediate mitogenic effects of estradiol on uterine epithelium // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 6535–6540.
121. Matsuzaki S., Fukaya T., Suzuki T. et al. Oestrogen receptor alpha and beta mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle // Mol. Hum. Reprod. 1999. Vol. 5. P. 559–564.
122. Cooke P., Buchanan D., Lubahn D., Cunha G. Mechanism of estrogen action: lessons from the estrogen receptor-alpha knockout mouse // Biol. Reprod. 1998. Vol. 59. P. 470–475.
123. Carroll J.S., Liu X.S., Brodsky A.S. et al. Chromosome-wide mapping of estrogen receptor binding reveals long-range regulation requiring the fork-head protein FoxA1 // Cell. 2005. Vol. 122, N 1. P. 33–43.
124. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 2897–2902.

Медицинские книги
@medknigi

125. Yin P., Roqueiro D., Huang L. et al. Genome-wide progesterone receptor binding: cell type-specific and shared mechanisms in T47D breast cancer cells and primary leiomyoma cells // PLoS One. 2012. Vol. 7. Article ID e29021.

126. Tseng L., Gurpide E. Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975. Vol. 41. P. 402–404.

127. Tseng L., Liu H. Stimulation of acylsulfotransferase activity by progestin in human endometrium in vitro // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981. Vol. 53. P. 418–421.

128. Yang S., Fang Z., Gurates B. et al. Stromal progesterone receptors mediate induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human endometrial epithelium: a paracrine mechanism for inactivation of estradiol // Mol. Endocrinol. 2001. Vol. 15. P. 2093–2105.

129. Bergh P.A., Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation // Fertil. Steril. 1992. Vol. 58. P. 537–542.

130. Hertig A., Rock J., Adams E. A description of 34 human ova within the first 17 days of development // Am. J. Anat. 1956. Vol. 98. P. 435.

131. Langer R.D., Pierce J.J., O'Hanlan K.A. et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 1792–1798.

132. Sheehan H.L. The recognition of chronic hypopituitarism resulting from postpartum pituitary necrosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1971. Vol. 111. P. 852–854.

133. Simpson J., Christakos A., Horwith M. et al. Gonadal dysgenesis in individuals with apparently normal chromosomal complements: tabulation of cases and compilation of genetic data // Birth Defects Orig. Artic. Ser. 1971. Vol. 7, N 6. P. 215–228.

134. Hague W.M., Adams J., Reeders S.T., Jacobs H.S. 45 X Turner's syndrome in association with polycystic ovaries. Case report // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1989. Vol. 96. P. 613–618.

135. Asherman J.G. Amenorrhoea traumatica (atretica) // J. Obstet. Gynaecol. Br. EmP. 1948. Vol. 55. P. 23–30.

136. Marshall W., Tanner J.M. Variations in patterns of pubertal changes in girls // Arch. Dis. Child. 1969. Vol. 44. P. 291–303.

137. Filicori M., Santoro N., Merriam G.R., Crowley W.F. Jr. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 62. P. 1136–1144.

138. Liu J.H., Bill A.H. Stress-associated or functional hypothalamic amenorrhea in the adolescent // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. Vol. 1135. P. 179–184.

139. Klinefelter H.J., Albrigh F., Griswold G.C. Experience with a quantitative test for normal or decreased amounts of follicle-stimulating hormone in urine in endocrinological diagnosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1943. Vol. 3. P. 529–544.

140. Khoury S.A., Reame N.E., Kelch R.P., Marshall J.C. Diurnal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea: reproducibility and responses to opiate blockade and an alpha 2-adrenergic agonist // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 64. P. 755–762.

141. Yen S., Rebar R., Vandenberg G. Hypothalamic amenorrhea and hypogonadotropism: responses to synthetic LRF // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973. Vol. 36. P. 811.

142. Han S.K., Herbison A.E. Norepinephrine suppresses gonadotropin-releasing hormone neuron excitability in the adult mouse // Endocrinology. 2008. Vol. 149. P. 1129–1135.

143. Grachev P., Li X.F., Kinsey-Jones J.S. et al. Suppression of the GnRH pulse generator by neurokinin B involves a kappa-opioid receptor-dependent mechanism // Endocrinology. 2012. Vol. 153. P. 4894–4904.

144. Ropert J., Quigley M., Yen S. Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981. Vol. 52. P. 583–585.

145. Genazzani A.D., Petraglia F., Gastaldi M. et al. Naltrexone treatment restores menstrual cycles in patients with weight loss-related amenorrhea // Fertil. Steril. 1995. Vol. 64. P. 951–956.

146. Selye H. The stress syndrome // Nature. 1936. Vol. 138. P. 32.

147. Suh B.Y., Liu J.H., Berga S.L. et al. Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic-amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 66. P. 733–739.

148. Xiao E., Luckhaus J., Niemann W., Ferin M. Acute inhibition of gonadotropin secretion by corticotropin-releasing hormone in the primate: are the adrenal glands involved? // Endocrinology. 1989. Vol. 124. P. 1632–1637.

149. Rivier C., Vale W. Influence of corticotropin-releasing factor on reproductive functions in the rat // Endocrinology. 1984. Vol. 114. P. 914–921.

Медицинские книги
@medknigi

150. Matteri R., Moberg G., Watson J. Adrenocorticotropin-induced changes in ovine pituitary gonadotropin secretion in vitro // Endocrinology. 1986. Vol. 118. P. 2091–2096.
151. Kamel F., Kubajak C.L. Modulation of gonadotropin secretion by corticosterone: interaction with gonadal steroids and mechanism of action // Endocrinology. 1987. Vol. 121. P. 561–568.
152. Welt C.K., Chan J.L., Bullen J. et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 987–997.
153. Schneider L.F., Monaco S.E., Warren M.P. Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. P. 121–128.
154. Morley J.E., Levine A.S. Stress-induced eating is mediated through endogenous opiates // Science. 1980. Vol. 209. P. 1259–1261.
155. Rigotti N.A., Neer R.M., Skates S.J. et al. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass // JAMA. 1991. Vol. 265. P. 1133–1138.
156. Frisch R.E., Wyshak G., Vincent L. Delayed menarche and amenorrhea in ballet dancers // N. Engl. J. Med. 1980. Vol. 303. P. 17–19.
157. Frisch R.E., Gotz-Welbergen A.V., McArthur J.W. et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training // JAMA. 1981. Vol. 246. P. 1559–1563.
158. Drinkwater B.L., Nilson K., Chesnut C.H. 3rd et al. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 311. P. 277–281.
159. Willi J., Grossmann S. Epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland // Am. J. Psychiatry. 1983. Vol. 140. P. 564–567.
160. Schwartz D.M., Thompson M.G. Do anorectics get well? Current research and future needs // Am. J. Psychiatry. 1981. Vol. 138. P. 319–323.
161. Swift W.J. The long-term outcome of early onset anorexia nervosa. A critical review // J. Am. Acad. Child Psychiatry. 1982. Vol. 21. P. 38–46.
162. Boyar R.M., Hellman L.D., Roffwarg H. et al. Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa // N. Engl. J. Med. 1977. Vol. 296. P. 190–193.
163. Gold P.W., Gwirtsman H., Avgerinos P.C. et al. Abnormal hypothalamicpituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 314. P. 1335–1342.
164. Kaye W.H., Gwirtsman H.E., George D.T. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to state of nutrition, adrenal function, and intensity of depression // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 64. P. 203–208.
165. Moshang T. Jr, Utinger R.D. Low triiodothyronine euthyroidism in anorexia nervosa // Anorexia Nervosa / ed. R.S. Vigersky. New York, NY : Raven Press, 1977. P. 263–270.
166. Gold P.W., Kaye W., Robertson G.L., Ebert M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa // N. Engl. J. Med. 1983. Vol. 308. P. 1117–1123.
167. Berga S.L., Loucks T.L. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1092. P. 114–129.
168. Soyka L.A., Grinspoon S., Levitsky L.L. et al. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 4489–4496.
169. Liu J.H., Yen S.S. The use of gonadotropin-releasing hormone for the induction of ovulation // Clin. Obstet. Gynecol. 1984. Vol. 27. P. 975–982.
170. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1961. Vol. 21. P. 1440–1447.
171. Tagatz G.E., Kopher R.A., Nagel T.C., Okagaki T. The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation // Obstet. Gynecol. 1979. Vol. 54. P. 562–564.
172. Bardin C.W., Lipsett M.B. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries // J. Clin. Invest. 1967. Vol. 46. P. 891–902.
173. Mowszowicz I., Melanitou E., Doukani A. et al. Androgen binding capacity and 5 alpha-reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983. Vol. 56. P. 1209–1213.
174. Schwartz U., Moltz L., Brotherton J., Hammerstein J. The diagnostic value of plasma free testosterone in non-tumorous and tumorous hyperandrogenism // Fertil. Steril. 1983. Vol. 40. P. 66–72.
175. Miller K.K., Rosner W., Lee H. et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 525–533.

Медицинские книги
@medknigi

176. Carmine E., Rosato F., Janni A. et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 2–6.

177. Paulson R.J., Serafini P.C., Catalino J.A., Lobo R.A. Measurements of 3 alpha,17 beta-androstanediol glucuronide in serum and urine and the correlation with skin 5 alpha-reductase activity // Fertil. Steril. 1986. Vol. 46. P. 222–226.

178. Kennedy L., Traub A.I., Atkinson A.B., Sheridan B. Short term administration of gonadotropin-releasing hormone analog to a patient with a testosterone-secreting ovarian tumor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 64. P. 1320–1322.

179. Bavdekar S.B., Kasla R.R., Parmar R.C., Hathi G.S. Selective testosterone secreting adrenocortical carcinoma in an infant // Indian J. Pediatr. 2001. Vol. 68. P. 95–97.

180. Derksen J., Nagesser S.K., Meinders A.E. et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 968–973.

181. Friedman C.I., Schmidt G.E., Kim M.H., Powell J. Serum testosterone concentrations in the evaluation of androgen-producing tumors // Am. J. Obstet. Gynecol. 1985. Vol. 153. P. 44–49.

182. Taylor L., Ayers J.W., Gross M.D. et al. Diagnostic considerations in virilization: iodomethylnorcholesterol scanning in the localization of androgen secreting tumors // Fertil. Steril. 1986. Vol. 46. P. 1005–1010.

183. Bricaire C., Raynaud A., Benotmane A. et al. Selective venous catheterization in the evaluation of hyperandrogenism // J. Endocrinol. Invest. 1991. Vol. 14. P. 949–956.

184. Azziz R., Hincapie L.A., Knochenhauer E.S. et al. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study // Fertil. Steril. 1999. Vol. 72. P. 915–925.

185. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P. et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency // Am. J. Hum. Genet. 1985. Vol. 37. P. 650–667.

186. New M.I., Lorenzen F., Lerner A.J. et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983. Vol. 57. P. 320–326.

187. Stratakis C.A., Karl M., Schulte H.M., Chrousos G.P. Glucocorticosteroid resistance in humans. Elucidation of the molecular mechanisms and implications for pathophysiology // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 746. P. 362–374, discussion 374–376.

188. Koulouri O., Conway G.S. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 68. P. 800–805.

189. Lobo R.A., Shoupe D., Serafini P. et al. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women // Fertil. Steril. 1985. Vol. 43. P. 200–205.

190. Evron S., Shapiro G., Diamant Y.Z. Induction of ovulation with spironolactone (Aldactone) in anovulatory oligomenorrheic and hyperandrogenic women // Fertil. Steril. 1981. Vol. 36. P. 468–471.

191. Mowszowicz I., Wright F., Vincens M. et al. Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate // J. Steroid Biochem. 1984. Vol. 20. P. 757–761.

192. Rittmaster R.S. Finasteride // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 120–125.

193. Wong I.L., Morris R.S., Chang L. et al. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 233–238.

194. Castello R., Tosi F., Perrone F. et al. Outcome of long-term treatment with the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism: clinical and hormonal effects during a 1-year course of therapy and 1-year follow-up // Fertil. Steril. 1996. Vol. 66. P. 734–740.

195. Diamanti-Kandarakis E., Mitrakou A., Raptis S. et al. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 2699–2705.

196. Moghetti P., Castello R., Negri C. et al. Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes, and androgen receptor behavior // Fertil. Steril. 1995. Vol. 64. P. 511–517.

197. Wysowski D.K., Freiman J.P., Tourtelot J.B., Horton M.L. 3rd. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide // Ann. Intern. Med. 1993. Vol. 118. P. 860–864.

198. Hoeger K., Davidson K., Kochman L. et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 4299–4306.

199. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 165–169.

Медицинские книги
@medknigi

200. Urbanek M., Legro R.S., Driscoll D.A. et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 8573–8578.

201. Legro R.S., Driscoll D., Strauss J.F. 3rd et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 14 956–14 960.

202. Stein I., Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries // Am. J. Obstet. Gynecol. 1935. Vol. 29. P. 181–191.

203. Tamura M., Deb S., Sebastian S. et al. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. P. 1351–1356.

204. Zawadzki J.K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach // Polycystic Ovary Syndrome / eds A. Dunaif, J.R. Givens, F.P. Haseltine, G.R. Merriam. Boston : Blackwell Scientific Publications, 1992. P. 377–384.

205. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop GrouP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. P. 19–25.

206. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 781–785.

207. Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1993. Vol. 687. P. 60–64.

208. Hoffman D., Klove K., Lobo R. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women // Fertil. Steril. 1980. Vol. 42. P. 853–861.

209. Franks S. Polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 853–861.

210. Kletzky O.A., Davajan V., Nakamura R.M. et al. Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels // Am. J. Obstet. Gynecol. 1975. Vol. 121. P. 695–703.

211. Venturoli S., Porcu E., Fabbri R. et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1988. Vol. 28. P. 93–107.

212. Imse V., Holzapfel G., Hinney B. et al. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74. P. 1053–1061.

213. Hayes F.J., Taylor A.E., Martin K.A., Hall J.E. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 2343–2349.

214. Barnes R.B., Lobo R.A. Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. P. 779–782.

215. Morales A.J., Laughlin G.A., Butzow T. et al. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 2854–2864.

216. Taylor A.E., McCourt B., Martin K.A. et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 2248–2256.

217. Nagamani M., Van Dinh T., Kelver M.E. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries // Am. J. Obstet. Gynecol. 1986. Vol. 154. P. 384–389.

218. Dorn C., Mouillet J.F., Yan X. et al. Insulin enhances the transcription of luteinizing hormone-beta gene // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. P. 132–137.

219. Adashi E.Y., Hsueh A.J., Yen S.S. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells // Endocrinology. 1981. Vol. 108. P. 1441–1449.

220. Lawson M.A., Jain S., Sun S. et al. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 2089–2096.

221. Chang R.J. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease // Semin. Reprod. Endocrinol. 1984. Vol. 2. P. 244.

222. Wajchenberg B.L., Achando S.S., Mathor M.M. et al. The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization // Fertil. Steril. 1988. Vol. 49. P. 56–61.

Медицинские книги
@medknigi

223. Chen D., Reierstad S., Lu M. et al. Regulation of breast cancer-associated aromatase promoters // Cancer Lett. 2009. Vol. 273. P. 15–27.
224. Reed M.J., Singh A., Ghilchik M.W. et al. Regulation of oestradiol 17 beta hydroxysteroid dehydrogenase in breast tissues: the role of growth factors // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1991. Vol. 39. P. 791–798.
225. Nestler J.E. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000. Vol. 24, suppl. 2. P. S71–S73.
226. Fauser B.C. Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome // Gynecol. Endocrinol. 1994. Vol. 8. P. 75–82.
227. Mason H.D., Margara R., Winston R.M. et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. P. 1275–1279.
228. Homburg R., Howles C.M. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements // Hum. Reprod. Update. 1999. Vol. 5. P. 493–499.
229. Judd H.L., Scully R.E., Herbst A.L. et al. Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease // Am. J. Obstet. Gynecol. 1973. Vol. 117. P. 976–982.
230. Cooper H.E., Spellacy W.N., Prem K.A., Cohen W.D. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 1968. Vol. 100. P. 371–387.
231. Ferriman D., Purdie A.W. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1979. Vol. 11. P. 291–300.
232. Kent S.C., Gnatuk C.L., Kunselman A.R. et al. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 1662–1669.
233. Diamanti-Kandarakis E., Kandarakis H., Legro R.S. The role of genes and environment in the etiology of PCOS // Endocrine. 2006. Vol. 30. P. 19–26.
234. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 3. P. 103–111.
235. Shi Y., Zhao H., Shi Y. et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome // Nat. Genet. 2012. Vol. 44. P. 1020–1025.
236. Dunaif A., Green G., Phelps R.G. et al. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. P. 590–595.
237. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 374–381.
238. Mather K.J., Kwan F., Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity // Fertil. Steril. 2000. Vol. 73. P. 150–156.
239. Talbott E., Guzick D., Clerici A. et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995. Vol. 15. P. 821–826.
240. Ehrmann D.A., Liljenquist D.R., Kasza K. et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 48–53.
241. Dunaif A., Finegood D.T. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 942–947.
242. Reddy S.S., Kahn C.R. Epidermal growth factor receptor defects in leprechaunism. A multiple growth factor-resistant syndrome // J. Clin. Invest. 1989. Vol. 84. P. 1569–1576.
243. Bremer A.A., Miller W.L. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. P. 1039–1048.
244. Kirschner M.A., Samojlik E., Drejka M. et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 70. P. 473–479.
245. Schapira D.V., Kumar N.B., Lyman G.H., Cox C.E. Abdominal obesity and breast cancer risk // Ann. Intern. Med. 1990. Vol. 112. P. 182–186.
246. Kumar N., Cantor A., Allen K., Cox C. Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma // Cancer. 2000. Vol. 88. P. 2751–2757.

Медицинские книги
@medknigi

247. Anderson K.E., Sellers T.A., Chen P.L. et al. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa // Cancer. 1997. Vol. 79. P. 494–499.

248. Campbell P.J., Gerich J.E. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 70. P. 1114–1118.

249. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1223–1236.

250. Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T. et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy // Metabolism. 1994. Vol. 43. P. 647–654.

251. Nestler J., Jakubowicz D. Decreases in ovarian cytochrome P450c 17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 617–623.

252. Velazquez E., Acosta A., Mendoza S.G. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome // Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 90. P. 392–395.

253. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 551–566.

254. Palomba S., Falbo A., Zullo F., Orio F. Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. P. 1–50.

255. Tang T., Lord J.M., Norman R.J. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 1. CD003053.

256. Dunaif A., Scott D., Finegood D. et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 3299–3306.

257. Ehrmann D.A., Schneider D.J., Sobel B.E. et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 2108–2116.

258. Azziz R., Ehrmann D., Legro R.S. et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 1626–1632.

259. Ghazeeri G., Kutteh W.H., Bryer-Ash M. et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2003. Vol. 79. P. 562–566.

260. Belli S.H., Graffigna M.N., Oneto A. et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. P. 624–629.

261. Romualdi D., Guido M., Ciampelli M. et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. P. 1210–1218.

262. Wild R.A., Alaupovic P., Parker I.J. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance // Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 166. P. 1191–1196, discussion 1196–1197.

263. Kiddy D.S., Hamilton-Fairley D., Bush A. et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1992. Vol. 36. P. 105–111.

264. Guzick D.S., Wing R., Smith D. et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women // Fertil. Steril. 1994. Vol. 61. P. 598–604.

265. Clark A.M., Ledger W., Galletly C. et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women // Hum. Reprod. 1995. Vol. 10. P. 2705–2712.

266. Gitsch G., Hanzal E., Jensen D., Hacker N.F. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger // Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 85. P. 504–508.

267. Kjos S.L., Peters R.K., Xiang A. et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 533–538.

268. Diamanti-Kandarakis E., Mitrakou A., Hennes M.M. et al. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome // Metabolism. 1995. Vol. 44. P. 525–531.

269. Lanzone A., Fulghesu A.M., Cucinelli F. et al. Preconceptional and gestational evaluation of insulin secretion in patients with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. 1996. Vol. 11. P. 2382–2386.

Медицинские книги
@medknigi

270. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. P. 1876–1880.

271. Regan L., Owen E.J., Jacobs H.S. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage // Lancet. 1990. Vol. 336. P. 1141–1144.

272. Adashi E.Y. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update // Semin. Reprod. Endocrinol. 1986. Vol. 4. P. 225–276.

273. Mitwally M.F., Casper R.F. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate // Fertil. Steril. 2001. Vol. 75. P. 305–309.

274. Badawy A., Mosbah A., Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. P. 1209–1212.

275. Legro R.S., Brzyski R.G., Diamond M.P. et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. P. 119–129.

276. Tulandi T., Martin J., Al-Fadhli R. et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate // Fertil. Steril. 2006. Vol. 85. P. 1761–1765.

277. Hamilton-Fairley D., Franks S. Common problems in induction of ovulation // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 1990. Vol. 4. P. 609–625.

278. Conway G.S. Premature ovarian failure // Br. Med. Bull. 2000. Vol. 56. P. 643–649.

279. Taylor A.E., Adams J.M., Mulder J.E. et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 3615–3621.

280. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. P. 465–493.

281. Myhre A.G., Halonen M., Eskelin P. et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2001. Vol. 54. P. 211–217.

282. Wallace W.H., Shalet S.M., Crowne E.C. et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 1989. Vol. 1, N 2. P. 75–79.

283. Morice P., Thiam-Ba R., Castaigne D. et al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy // Hum. Reprod. 1998. Vol. 13. P. 660–663.

284. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 14. P. 1718–1729.

285. Byrne J., Mulvihill J.J., Myers M.H. et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 317. P. 1315–1321.

286. Rebar R.W., Connolly H.V. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea // Fertil. Steril. 1990. Vol. 53. P. 804–810.

287. Nelson L.M., Anasti J.N., Kimzey L.M. et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. P. 1470–1475.

288. Check J.H., Katsoff B. Ovulation induction and pregnancy in a woman with premature menopause following gonadotropin suppression with the gonadotropin releasing hormone antagonist, cetrorelix: a case report // Clin. ExP. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 35. P. 10–12.

289. Tartagni M., Cicinelli E., De Pergola G. et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial // Fertil. Steril. 2007. Vol. 87. P. 858–861.

290. Dewald G., Spurbeck J. Sex chromosome anomalies associated with premature gonadal failure // Semin. Reprod. Endocrinol. 1983. Vol. 1. P. 79–92.

291. Giltay J.C., Ausems M.G., van Seumeren I. et al. Short stature as the only presenting feature in a patient with an isodicentric (Y)(q11.23) and gonadoblastoma. A clinical and molecular cytogenetic study // Eur. J. Pediatr. 2001. Vol. 160. P. 154–158.

292. Manuel M., Katayama P.K., Jones H.W. Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome // Am. J. Obstet. Gynecol. 1976. Vol. 124. P. 293–300.

293. Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W., Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 3199–3202.

Медицинские книги
@medknigi

294. Peprah E., He W., Allen E. et al. Examination of FMR1 transcript and protein levels among 74 premutation carriers // J. Hum. Genet. 2010. Vol. 55. P. 66–68.
295. Wittenberger M.D., Hagerman R.J., Sherman S.L. et al. The FMR1 premutation and reproduction // Fertil. Steril. 2007. Vol. 87. P. 456–465.
296. Nelson L.M. Autoimmune ovarian failure: comparing the mouse model and the human disease // J. Soc. Gynecol. Investig. 2001. Vol. 8. P. S55–S57.
297. Wheatcroft N.J., Salt C., Milford-Ward A. et al. Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure // Hum. Reprod. 1997. Vol. 12. P. 2617–2622.
298. Ramathal C.Y., Bagchi I.C., Taylor R.N., Bagchi M.K. Endometrial decidualization: of mice and men // Semin. Reprod. Med. 2010. Vol. 28. P. 17–26.
299. Belsey E.M., Pinol A.P. Menstrual bleeding patterns in untreated women. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation // Contraception. 1997. Vol. 55. P. 57–65.
300. Chiazze L. Jr, Brayer F.T., Macisco J.J. Jr et al. The length and variability of the human menstrual cycle // JAMA. 1968. Vol. 203. P. 377–380.
301. Munster K., Schmidt L., Helm P. Length and variation in the menstrual cycle: a cross-sectional study from a Danish county // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1992. Vol. 99. P. 422–429.
302. Treloar A.E., Boynton R.E., Behn B.G., Brown B.W. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life // Int. J. Fertil. 1967. Vol. 12. P. 77–126.
303. Rybo G. Menstrual blood loss in relation to parity and menstrual pattern // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1966. Vol. 45, suppl. 7. P. 25–45.
304. Haynes P.J., Hodgson H., Anderson A.B., Turnbull A.C. Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1977. Vol. 84. P. 763–768.
305. Higham J.M., O'Brien P.M., Shaw R.W. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1990. Vol. 97. P. 734–739.
306. Fraser I.S., McCarron G., Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume // Am. J. Obstet. Gynecol. 1984. Vol. 149. P. 788–793.
307. de Ziegler D., Bergeron C., Cornel C. et al. Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74. P. 322–331.
308. Belsey E.M. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception // Contraception. 1988. Vol. 38. P. 181–206.
309. Wilansky D.L., Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia // Am. J. Obstet. Gynecol. 1989. Vol. 160. P. 673–677.
310. Hopkins M.P., Androff L., Benninghoff A.S. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding // Am. J. Obstet. Gynecol. 1988. Vol. 159. P. 1121–1122.
311. Claessens E.A., Cowell C.A. Acute adolescent menorrhagia // Am. J. Obstet. Gynecol. 1981. Vol. 139. P. 277–280.
312. Smith Y.R., Quint E.H., Hertzberg R.B. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 1998. Vol. 11. P. 13–15.
313. van Eijkeren M.A., Christiaens G.C., Haspels A.A., Sixma J.J. Measured menstrual blood loss in women with a bleeding disorder or using oral anticoagulant therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 162. P. 1261–1263.
314. Edlund M., Blomback M., von Schoultz B., Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders // Am. J. Hematol. 1996. Vol. 53. P. 234–238.
315. Nilsson L., Rybo G. Treatment of menorrhagia // Am. J. Obstet. Gynecol. 1971. Vol. 110. P. 713–720.
316. Kirkland J.L., Murthy L., Stancel G.M. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus // Endocrinology. 1992. Vol. 130. P. 3223–3230.
317. DeVore G.R., Owens O., Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a double-blind randomized control study // Obstet. Gynecol. 1982. Vol. 59. P. 285–291.
318. Livio M., Mannucci P.M., Vigano G. et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 315. P. 731–735.
319. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 1789–1799.
320. Bulun S.E. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 268–279.
321. Simpson J.L., Elias S., Malinak L.R., Buttram V.C. Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies // Am. J. Obstet. Gynecol. 1980. Vol. 137. P. 327–331.

Медицинские книги
@medknigi

322. Garry R. Is insulin resistance an essential component of PCOS? The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19, N 4. P. 760–768.

323. Brosens I. Endometriosis rediscovered? // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. P. 1679–1680, author reply 1680–1681.

324. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // Am. J. Obstet. Gynecol. 1927. Vol. 14. P. 422–469.

325. Sasson I.E., Taylor H.S. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. Vol. 1127. P. 106–115.

326. Hornung D., Ryan I.P., Chao V.A. et al. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 1621–1628.

327. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D. et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis // PLoS Genet. 2014. Vol. 10, N 3. Article ID e1004158.

328. Shaw R.W. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Zoladex Endometriosis Study Team // Fertil. Steril. 1992. Vol. 58. P. 265–272.

329. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of the North American Menopause Society // Menopause. 2000. Vol. 7. P. 76–86.

330. Vercellini P., Cortesi I., Crosignani P.G. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence // Fertil. Steril. 1997. Vol. 68. P. 393–401.

331. Takayama K., Zeitoun K., Gunby R.T. et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor // Fertil. Steril. 1998. Vol. 69. P. 709–713.

332. Vercellini P., Trespidi L., Colombo A. et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis // Fertil. Steril. 1993. Vol. 60. P. 75–79.

333. Waller K.G., Shaw R.W. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up // Fertil. Steril. 1993. Vol. 59. P. 511–515.

334. Archer D.F., McIntyre-Seltman K., Wilborn W.W. Jr et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women // Am. J. Obstet. Gynecol. 1991. Vol. 165. P. 317–320, discussion 320–322.

335. Amsterdam A., Knecht M., Catt K. Hormonal regulation of cytodifferentiation and intercellular communication in cultured granulosa cells // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1981. Vol. 78. P. 3000–3004.

336. Ailawadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. P. 290–296.

337. Soysal S., Soysal M.E., Ozer S. et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. P. 160–167.

338. Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? // Fertil. Steril. 2006. Vol. 85. P. 1307–1318.

339. Bulun S.E. Uterine fibroids // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 1344–1355.

340. Bouwsma E.V., Hesley G.K., Woodrum D.A. et al. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroidsrationale and design of the Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow (FIRSTT) trial // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. P. 704–710.

341. McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition // Maturitas. 1992. Vol. 14. P. 103–115.

342. den Tonkelaar I., te Velde E.R., Looman C.W. Menstrual cycle length preceding menopause in relation to age at menopause // Maturitas. 1998. Vol. 29. P. 115–123.

343. Buckler H.M., Evans C.A., Mamtora H. et al. Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. P. 116–124.

344. Santoro N., Brown J.R., Adel T., Skurnick J.H. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 1495–1501.

345. McKinlay S.M., Bifano N.L., McKinlay J.B. Smoking and age at menopause in women // Ann. Intern. Med. 1985. Vol. 103. P. 350–356.

Медицинские книги
@medknigi

346. Torgerson D.J., Avenell A., Russell I.T., Reid D.M. Factors associated with onset of menopause in women aged 45–49 // Maturitas. 1994. Vol. 19. P. 83–92.

347. Torgerson D.J., Thomas R.E., Campbell M.K., Reid D.M. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset // Maturitas. 1997. Vol. 26. P. 21–25.

348. Cramer D.W., Xu H., Harlow B.L. Family history as a predictor of early menopause // Fertil. Steril. 1995. Vol. 64. P. 740–745.

349. Jiroutek M.R., Chen M.H., Johnston C.C., Longcope C. Changes in reproductive hormones and sex hormone-binding globulin in a group of postmenopausal women measured over 10 years // Menopause. 1998. Vol. 5. P. 90–94.

350. Labrie F., Belanger A., Cusan L. et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 2396–2402.

351. Feldman S., Shapter A., Welch W.R., Berkowitz R.S. Two-year follow-up of 263 patients with post/perimenopausal vaginal bleeding and negative initial biopsy // Gynecol. Oncol. 1994. Vol. 55. P. 56–59.

352. Oldenhave A., Jaszmann L.J., Haspels A.A., Everaerd W.T. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 168. P. 772–780.

353. Kronenberg F., Barnard R. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature // J. Therm. Biol. 1992. Vol. 17. P. 43–49.

354. Yen S.S. The biology of menopause // J. Reprod. Med. 1977. Vol. 18. P. 287–296.

355. Thurston R.C., Sowers M.R., Sternfeld B. et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation // Am. J. Epidemiol. 2009. Vol. 170. P. 766–774.

356. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 753–756.

357. Siris E.S., Adler R., Bilezikian J. et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. P. 1439–1443.

358. Richelson L.S., Wahner H.W., Melton L.J. 3rd, Riggs B.L. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 311. P. 1273–1275.

359. Nilas L., Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 65. P. 697–702.

360. Christiansen C. Hormone replacement therapy and osteoporosis // Maturitas. 1996. Vol. 23, suppl. P. S71–S76.

361. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // JAMA. 2013. Vol. 310. P. 1353–1368.

362. Manson J.E. Current recommendations: what is the clinician to do? // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. P. 916–921.

363. Nicholson W.K., Brown A.F., Gathe J. et al. Hormone replacement therapy for African American women: missed opportunities for effective intervention // Menopause. 1999. Vol. 6. P. 147–155.

364. Prentice R.L., Anderson G.L. The women's health initiative: lessons learned // Annu. Rev. Public Health. 2008. Vol. 29. P. 131–150.

365. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Committee Opinion No. 420, November 2008: hormone therapy and heart disease // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 112. P. 1189–1192.

366. Ness J., Aronow W.S., Newkirk E., McDanel D. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative Trial // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2005. Vol. 60. P. 460–462.

367. Hoffmann M., Hammar M., Kjellgren K.I. et al. Changes in women's attitudes towards and use of hormone therapy after HERS and WHI // Maturitas. 2005. Vol. 52. P. 11–17.

368. Thunell L., Milsom I., Schmidt J., Mattsson L.A. Scientific evidence changes prescribing practice: a comparison of the management of the climacteric and use of hormone replacement therapy among Swedish gynaecologists in 1996 and 2003 // BJOG. 2006. Vol. 113. P. 15–20.

369. Miller V.M., Black D.M., Brinton E.A. et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2009. Vol. 2. P. 228–239.

Медицинские книги
@medknigi

370. Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 2651–2662.

371. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 605–613.

372. Prentice R.L., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women // Am. J. Epidemiol. 2008. Vol. 167. P. 1207–1216.

373. Vandenbroucke J.P. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 1233–1235.

374. Lacey J.V. Jr. Mink P.J., Lubin J.H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 334–341.

375. Shumaker S.A., Legault C., Kuller L. et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 2947–2958.

376. Glueck C.J., Lang J., Hamer T., Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women // J. Lab. Clin. Med. 1994. Vol. 123. P. 59–64.

377. Cirillo D.J., Wallace R.B., Rodabough R.J. et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 330–339.

378. Chlebowski R.T., Schwartz A.G., Wakelee H. et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 1243–1251.

379. Martin K.A., Manson J.E. Approach to the patient with menopausal symptoms // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 4567–4575.

380. Riis B.J., Hansen M.A., Jensen A.M. et al. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study // Bone. 1996. Vol. 19. P. 9–12.

381. Ettinger B., Pressman A., Van Gessel A. Low-dosage esterified estrogens opposed by progestin at 6-month intervals // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 98. P. 205–211.

382. Lindheim S.R., Presser S.C., Ditkoff E.C. et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin // Fertil. Steril. 1993. Vol. 60. P. 664–667.

383. Woodruff J.D., Pickar J.H. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 170. P. 1213–1223.

384. Archer D.F., Pickar J.H., Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. Menopause Study Group // Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 83. P. 686–692.

385. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial // JAMA. 1995. Vol. 273. P. 199–208.

386. Reed S.D., Newton K.M., Lacroix A.Z. Indications for hormone therapy: the post-Women's Health Initiative era // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2004. Vol. 33. P. 691–715.

387. Harman S.M., Naftolin F., Brinton E.A., Judelson D.R. Is the estrogen controversy over? Deconstructing the Women's Health Initiative study: a critical evaluation of the evidence // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1052. P. 43–56.

388. Espeland M.A., Rapp S.R., Shumaker S.A. et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 2959–2968.

389. Nand S.L., Webster M.A., Baber R., O'Connor V. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. The Ogen/Provera Study Group // Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 91. P. 678–684.

390. Korhonen M.O., Symons J.P., Hyde B.M. et al. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study) // Am. J. Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 176. P. 377–380.

Медицинские книги
@medknigi

391. McGonigle K.F., Karlan B.Y., Barbuto D.A. et al. Development of endometrial cancer in women on estrogen and progestin hormone replacement therapy // Gynecol. Oncol. 1994. Vol. 55. P. 126–132.

392. Karlsson B., Granberg S., Wikland M. et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 172. P. 1488–1494.

393. Bakos O., Smith P., Heimer G. Transvaginal ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women // Maturitas. 1994. Vol. 20. P. 181–189.

394. Granberg S., Ylostalo P., Wikland M., Karlsson B. Endometrial sonographic and histologic findings in women with and without hormonal replacement therapy suffering from postmenopausal bleeding // Maturitas. 1997. Vol. 27. P. 35–40.

395. Avis N.E. Breast cancer survivors and hot flashes: the search for nonhormonal treatments // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 5008–5010.

396. Holmberg L., Iversen O.E., Rudenstam C.M. et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors // J. Natl Cancer Inst. 2008. Vol. 100. P. 475–482.

397. Brunner R.L., Gass M., Aragaki A. et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 1976–1986.

398. Jordan V.C., O'Malley B.W. Selective estrogen-receptor modulators and antihormonal resistance in breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. P. 5815–5824.

399. Nelson H.D., Fu R., Griffin J.C. et al. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 151. P. 703–715.

400. Rapp S.R., Espeland M.A., Shumaker S.A. et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 2663–2672.

401. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. P. S14–S21.

402. Jansen J.P., Bergman G.J., Huels J., Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. P. 1861–1868.

403. Bianchi G., Sambrook P. Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systematic review of randomized clinical trials and vertebral fractures // Curr. Med. Res. Opin. 2008. Vol. 24. P. 2669–2677.

404. Bonnick S., Saag K.G., Kiel D.P. et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 2631–2637.

405. Lodi G., Sardella A., Salis A. et al. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series // J. Oral Maxillofac. Surg. 2010. Vol. 68. P. 107–110.

406. Gnant M., Mlineritsch B., Schippinger W. et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 679–691.

407. Wysowski D.K. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 89–90.

408. Green J., Czanner G., Reeves G. et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort // BMJ. 2010. Vol. 341. Article ID c4444.

409. Cardwell C.R., Abnet C.C., Cantwell M.M., Murray L.J. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer // JAMA. 2010. Vol. 304. P. 657–663.

410. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 697–708.

411. Bundred N.J., Kenemans P., Yip C.H. et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy // Breast Cancer Res. 2012. Vol. 14. P. R13.

Медицинские книги
@medknigi

Глава 2
Гормональная контрацепция

РЕБЕККА Х. АЛЛЕН, ЭНДРЮ М. КАУНИЦ, МАРТА ХИКИ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Поскольку беременность у женщин с сопутствующей патологией связана с высоким риском материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, достижение эффективной преконцепции и планирование семьи имеют особое значение. В этих случаях врачам необходимо обращаться к Национальным медицинским критериям допустимости методов контрацепции США (USMEC) Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC).
- Для снижения частоты незапланированной беременности важно сокращать препятствия системы здравоохранения на пути к началу и проведению контрацепции. Эти помехи включают ненужный обязательный скрининг здоровья, ожидание начала менструации, неправильные противопоказания и отсутствие должной информации по методам контрацепции. Свод практических рекомендаций по применению средств контрацепции помогает врачам в оказании помощи женщинам, которым требуется контрацепция.
- Обратимые методы контрацепции пролонгированного действия, включая медьсодержащую внутриматочную спираль (ВМС), две левоноргестрел-содержащие ВМС и подкожные этоногестреловые имплантаты, имеют высокую эффективность, сопоставимую со стерилизацией, и более высокие показатели приверженности и удовлетворенности лечением по сравнению с краткосрочными методами. Их необходимо в первую очередь предлагать всем женщинам, включая девушек-подростков.
- Неотложная контрацепция должна быть доступна всем женщинам, у которых есть риск незапланированной беременности. Медьсодержащие ВМС являются самым эффективным методом неотложной контрацепции, далее идут улипристал ацетат* и левоноргестрел.
- Кроме эффективной контрацепции, ВМС с высокой дозой левоноргестрела является методом первой линии при тяжелых менструальных кровотечениях и представляет собой хорошую альтернативу абляции эндометрия и гистерэктомии.

Профилактика незапланированной беременности остается проблемой для врачей и женщин в развитых и развивающихся странах мира. Нежелательная или слишком ранняя повторная беременность может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья матери и ребенка [1]. Большинство женщин в США и других развитых странах хотят иметь двух детей [2]. По этой причине в среднем сексуально активной женщине необходимо в течение более трех десятилетий своей жизни избегать нежелательной беременности. Однако более половины (51%) всех беременностей в США являются незапланированными [3]. При этом на долю женщин, которые постоянно и правильно пользуются методами контрацепции, приходится всего 5%, а лиц, не

Медицинские книги
@medknigi

пользующихся контрацепцией постоянно или правильно, — 43%. Еще 52% составляют женщины, которые не используют контрацепцию [2]. В развивающихся странах рождение детей и небезопасный аборт представляют собой важные причины материнской заболеваемости и смертности, и среди них частота нежелательной беременности достигает 40% [4]. Доступ к контрацепции является критическим для всех пар при планировании времени и места рождения детей по социальным, экономическим и медицинским причинам [5].

Рекомендации и доступ к контрацепции необходимо предоставлять до начала сексуальной активности и осуществлять на протяжении всего репродуктивного периода. Хотя цифры снижаются, в настоящее время в США один из наиболее высоких показателей беременности в подростковом возрасте среди развитых стран [6]. Материнство в подростковом возрасте несет нежелательные последствия для матери, ребенка и семьи [7]. Программы профилактики нежелательной беременности путем отказа от половой жизни, как правило, малоэффективны. Негормональные контрацептивы, включая мужские презервативы, дают преимущество в виде защиты от заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), но их эффективность сильно зависит от правильного использования, и во многих случаях они не защищают от наступления беременности. Женская гормональная контрацепция, наряду с медьсодержащими ВМС, представляет собой наиболее эффективный и приемлемый метод временной контрацепции; мужская гормональная контрацепция не достигает необходимых целей. Идеальный метод контрацепции будет безопасным, высокоэффективным, тактичным, недорогим, длительно действующим, легко обратимым и должен находиться под контролем женщины. Его не нужно принимать непосредственно перед половым актом, и он не нарушает характер менструального кровотечения. Кроме того, идеальный метод должен защищать от ЗППП. Поскольку такого метода не существует, проблемой врачей остается сопоставить доступные методы с медицинскими, личными и социальными потребностями женщины и ее партнера, по мере того как они формируются на протяжении репродуктивного периода. Кроме того, врачи должны учиться распознавать и принимать во внимание барьеры на пути к безопасному и эффективному применению отдельных методов. Гормональные контрацептивы наиболее эффективны у женщин, хорошо информированных о преимуществах и возможных побочных эффектах, которые активно участвуют в выборе метода. Рекомендации по назначению контрацептивов можно найти в двух справочных документах CDC США под названием «U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010» (Национальные медицинские критерии США по допустимости эстрогенсодержащих контрацептивов, в зависимости от сопутствующей патологии) и «U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013» (Практические рекомендации США по контрацепции) [8, 9].

Кроме улучшения качества жизни за счет того, что пары могут выбирать, когда им необходимо заводить детей, эффективная контрацепция снижает расходы системы здравоохранения [10]. Мужская и женская стерилизация и долгосрочные обратимые методы контрацепции (ВМС, подкожные имплантаты) экономически наиболее эффективны, далее идут другие гормональные препараты (например, ОК). МПА пролонгированного действия превосходит по экономической эффективности ОК. Барьерные и поведенческие методы контрацепции (мужские презервативы и прерванный половой акт соответственно) являются наименее экономически эффективными по сравнению с другими вариантами. Однако при сравнении с отсутствием контрацепции они по-прежнему позволяют предотвратить большое количество незапланированных беременностей и в значительной степени снизить расходы системы здравоохранения.

Медицинские книги
@medknigi

КОМБИНИРОВАННЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Методы, которые сочетают эстрогены и препараты прогестагенового ряда, дают преимущество в виде относительно регулярного характера менструаций и высокой эффективности при постоянном применении. Эти комбинированные методы доступны в пероральной, трансдермальной и трансвагинальной формах дозирования, которые обеспечивают высокую гибкость в выборе оптимального контрацептива.

Комбинированные оральные контрацептивы

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) предлагают безопасный, обратимый и удобный контроль рождаемости и при правильном применении обладают высокой эффективностью. Во многих случаях КОК имеют важные неконтрацептивные эффекты, о которых необходимо рассказывать женщинам [11]. Врач может максимизировать эффективность КОК путем индивидуального консультирования и схемы наблюдения, выбранного в зависимости от важных поведенческих и медицинских обстоятельств. Эффективность очень зависит от правильного и постоянного применения. У женщин, которые соблюдают схему приема, развиваются 1–2 беременности на 100 женщин-лет. При типовой практике использования показатели могут достигать 9 беременностей на 100 женщин-лет [12]. Частота незапланированных мажущих кровянистых выделений и менструального кровотечения составляет около 30–50% в течение первых 3 мес использования, но со временем они встречаются реже [13]. Предоставление информации о риске прорывного кровотечения в начале терапии и заверение о его несерьезном характере снижают частоту отказа от лечения. Если женщины обеспокоены симптомами во время интервала отмены гормонов или они хотят более редких кровотечений отмены, рекомендуется использовать более новые формы дозирования КОК, у которых короче интервал отмены гормонов или он отсутствует [14]. Преимущества КОК в перименопаузальном возрасте включают регулярный менструальный цикл, устранение вазомоторных симптомов и положительное влияние на минеральную плотность костной ткани [15]. КОК используют в течение более 50 лет, и со временем улучшается их безопасность, эффективность и приемлемость. В США более 10 млн женщин принимают КОК, которые являются самым часто применяемым методом контрацепции [16]. Доступные в настоящее время препараты содержат эстроген, обычно этинилэстрадиол, в дозе 10–35 мкг/сут и различные дозы препаратов прогестагенового ряда. В данном разделе описаны КОК, выпускаемые в США, с акцентом на обучение и консультирование женщин, а также мероприятия, направленные на максимизацию эффективности контрацепции.

СОСТАВ И ФОРМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Со временем доза эстрогенов и препаратов прогестагенового ряда в КОК постепенно снизилась, и типы прогестинов меняются. В настоящее время в США препарат с самой высокой дозой содержит 50 мкг эстрогена, а в большинстве КОК она составляет 35 мкг и ниже. Подавляющее большинство КОК с дозой эстрогенов не более 35 мкг содержат этинилэстрадиол, который является сильным синтетическим эстрогеном с аналогичными эстрадиолу метаболическими эффектами (например, синтез белка в печени), которые не зависят от пути введения благодаря длительному периоду выведения и медленному метаболизму [17]. В состав более нового КОК, Natazia, входит эстрадиола валерат (Bayer Healthcare Pharmaceuticals).

Эстрадиола валерат является синтетическим гормоном, который в основном метаболизируется в эстрадиол и валериановую кислоту до попадания в системный кровоток. Ежедневная доза эстрадиола валерата 2 мг оказывает биологическое действие на

Медицинские книги
@medknigi

матку, яичники и гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, сопоставимое с 20 мкг этинилэстрадиола [18]. КОК, содержащие 1,5 мг микронизированного эстрадиола и номегестрола ацетат[#], одобрены для использования в ряде стран Европы, но в настоящее время не доступны в США [19]. Старые препараты, выпускаемые в США, содержат 1 из 5 препаратов прогестагенового ряда: норэтиндрон[#], норэтиндрона ацетат[#], этинодиола диацетат[#], норгестрел и левоноргестрел. Новые препараты включают более мощные норгестимат, дезогестрел, дроспиренон и диеногест.

На рынке США доступны различные КОК (табл. 2.1). При правильном использовании они вероятнее всего не различаются по эффективности или безопасности [13]. КОК вначале разрабатывались для симуляции нормального менструального цикла. После 21-го дня приема комбинированного препарата идет 7-дневный интервал без таблеток, в который развивалось кровотечение отмены. Большинство современных КОК в основном следуют этому режиму и содержат активные препараты в течение 21 из 24 дней, хотя отсутствуют данные о преимуществе интервала отмены гормонов. КОК, как правило, выпускаются в упаковках на 28 дней приема, предназначенных для упрощения использования. Во время интервала отмены гормонов принимаются таблетки, которые не содержат половые стероиды.

Таблица 2.1. Пероральные контрацептивы, доступные в Соединенных Штатах Америки

Описание	Название	Эстроген	Препарат прогестагенового ряда	Доза препарата прогестагенового ряда, мг
Монофазный этинилэстрадиол, 50 мкг	Ovcon 50	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	1
	Ogestrel 0.5/50	Этинилэстрадиол	Норгестрел	0,5
	Zovia 1/50	Этинилэстрадиол	Этинодиола диацетат[#]	1
	Norinyl 1+50*	Местранол	Норэтиндрон[#]	1
Монофазный этинилэстрадиол, 35 мкг	Противозачаточные жвачки Femcon Fe	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	0,4
	Modicon*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	0,5
	Brevicon*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	0,5
	Ovcon 35*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	0,4
	Ortho-Cyclen*	Этинилэстрадиол	Норгестимат	0,25
	Zovia 1/35*	Этинилэстрадиол	Этинодиола диацетат[#]	1
	Ortho-Novum 1/35*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	1
	Norinyl 1+35*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	1
Двухфазный этинилэстрадиол, 35 мкг	Ortho-Novum 10/11*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	0,5/1
Трехфазный этинилэстрадиол, 35 мкг	Ortho-Novum 7/7/7*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	0,5/0,75/1
	Ortho Tri-Cyclen*[1]	Этинилэстрадиол	Норгестимат	0,18/0,215/0,25
	Tri-Norinyl*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон[#]	0,5/1/0,5
	Estrostep*[1]	Этинилэстрадиол (20/30/35 мкг)	Норэтиндрона ацетат[#]	1
Монофазный этинилэстрадиол, 30 мкг	Lo estrin 1.5/30*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрона ацетат[#]	1,5
	Ortho-Cept*	Этинилэстрадиол	Дезогестрел	0,15
	Desogen*	Этинилэстрадиол	Дезогестрел	0,15
	Lo-Ovral*	Этинилэстрадиол	Норгестрел	0,3
	Nordette*	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел	0,15
	Levora*	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел	0,15
	Yasmin*	Этинилэстрадиол	Дроспиренон	3,0
Трехфазный этинилэстрадиол, 30 мкг	Triphasil*	Этинилэстрадиол (30/40/30 мкг)	Левоноргестрел	0,05/0,075/0,125
	Trivora*	Этинилэстрадиол (30/40/30 мкг)	Левоноргестрел	0,05/0,075/0,125

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 2.1

Описание	Название	Эстроген	Препарат прогестагенового ряда	Доза препарата прогестагенового ряда, мг
Этинилэстрадиол, 30 мкг, с расширенным циклом (84 таблетки комбинированных контрацептивов)	Seasonale*	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел	0,15
Этинилэстрадиол, 30 мкг, с расширенным циклом (84 таблетки комбинированных контрацептивов, 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола)	Seasonique*	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел	0,15
Трехфазный этинилэстрадиол, 30 мкг, с расширенным циклом (84 таблетки комбинированных контрацептивов, 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола)	Quartette	Этинилэстрадиол (20/25/30 мкг)	Левоноргестрел	0,15
Монофазный этинилэстрадиол, 25 мкг	Противозачаточные жвачки Generess Fe	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон*	0,8
Трехфазный этинилэстрадиол, 25 мкг	Cyclessa*	Этинилэстрадиол	Дезогестрел	0,10/0,125/0,15
	Ortho Tri-Cyclen Lo*	Этинилэстрадиол	Норгестимат	0,18/0,215/0,25
Монофазный этинилэстрадиол, 20 мкг	Loestrin 1/20*	Этинилэстрадиол	Норэтиндрона ацетат*	1
	Lutera*	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел	0,1
Двухфазный этинилэстрадиол, 20 мкг	Mircette*	Этинилэстрадиол (20/10 мкг)	Дезогестрел	0,15
Этинилэстрадиол, 20 мкг 24/4 (24 дня активные таблетки)	Yaz*†	Этинилэстрадиол	Дроспиренон	3,0
	Противозачаточные жвачки Minastrin 24 Fe	Этинилэстрадиол	Норэтиндрона ацетат*	1
Этинилэстрадиол, 20 мкг, с расширенным циклом (84 таблетки комбинированных контрацептивов, 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола)	LoSeasonique	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел	0,1
Этинилэстрадиол, 20 мкг, с расширенным циклом (все таблетки комбинированных контрацептивов)	Amethyst	Этинилэстрадиол	Левоноргестрел	0,09
Этинилэстрадиол, 10 мкг, 24/4 (24 таблетки комбинированных контрацептивов, 2 таблетки с 10 мкг этинилэстрадиола)	Lo Loestrin Fe	Этинилэстрадиол	Норэтиндрон*	1
Эстрадиола валерат, четырехфазный	Natazia§	Эстрадиола валерат (мг) (3/2/2/1 мкг)	Диеногест	2/3
Противозачаточная таблетка прогестагенового ряда	Micronor*	Отсутствует	Норэтиндрон*	0,35

* Доступны дженерики.

† Показано для лечения акне у женщин, которые выбирают пероральные контрацептивы.

‡ Показано для лечения предменструальных дисфорических расстройств у женщин, которые выбирают пероральные контрацептивы.

§ Показано для лечения тяжелого менструального кровотечения у женщин, которые выбирают пероральные контрацептивы.

Медицинские книги
@medknigi

Во время интервала отмены гормонов могут появляться такие симптомы, как тазовая боль, болезненность молочных желез и изменение настроения [20, 21]. 4-дневный интервал сопровождается менее выраженными симптомами, чем 7-дневный интервал. Кроме того, во время интервала отмены гормонов при режиме 24/4 активность гипофиза и яичников меньше, чем при режиме 21/7 [22, 23]. Если интервал отмены гормонов продолжается более 7 дней, у части женщин восстанавливается овуляция. При коротком интервале отмены гормонов вероятность развития фолликула и овуляции ниже [24], что повышает эффективность контрацепции [25]. Режимы КОК отличаются дозой этинилэстрадиола и прогестагенов в течение 21 дня использования. Монофазные препараты содержат постоянную дозу компонентов в каждой из 21 или 24 активных таблеток в каждой упаковке. Многофазные препараты имеют разные дозы прогестагенового компонента и в ряде случаев эстрогенов в активных таблетках в каждой упаковке. К настоящему времени отсутствуют данные о том, что многофазные препараты превосходят монофазные по эффективности или характеру менструальных кровотечений [26].

Интервал отмены гормонов можно модифицировать или исключить с целью улучшения контрацепции и уменьшения симптомов отмены гормонов. Кроме того, такие препараты более эффективны для лечения дисменореи, тазовой боли и анемии и больше подходят некоторым женщинам [27]. Более новые пероральные препараты предлагают расширенный цикл из 84 таблеток, с последующим приемом неактивных таблеток в течение 7 дней или таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола вместо стандартного интервала отмены гормонов. При этих формах дозирования в год развивается 4 запланированных кровотечения. Кроме того, доступны КОК без интервала отмены гормонов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПРИЕМ И ВЛИЯНИЕ НА БЕРЕМЕННОСТЬ

Прием КОК предотвращает овуляцию путем ингибирования секреции гонадотропинов за счет влияния компонентов на гипофиз и гипоталамус. Оба стероида в КОК обусловливают подавление овуляции. Поскольку контрацептивный эффект КОК зависит от ежедневного применения, неэффективность в основном связана с низкой приверженностью терапии. Процент незапланированных беременностей варьирует от <1 на 100 женщин-лет (индекс Перля) при хорошем соблюдении схемы приема до более 15 на 100 женщин-лет при плохом соблюдении. При обычной практике применения процент незапланированных беременностей в течение 1 года составляет 9 на 100 женщин [12].

Как правило, КОК назначают с первого дня менструаций, но таблетки можно безопасно начинать в любое время, если исключена беременность (схема «быстрого старта») [28]. Этот метод позволяет снизить частоту незапланированной беременности во время периода, когда женщина ожидает начала менструаций, чтобы принимать препараты. Если КОК случайно принимаются во время беременности, они не повышают частоту невынашивания и не оказывают неблагоприятного влияния на развивающийся плод [29].

Поскольку для обеспечения контрацепции важнейшее значение имеет ежедневное использование, ряд женщин предпочитают связывать прием с повседневной активностью (чистка зубов) или используют напоминания в виде электронных или текстовых сообщений. При консультировании пациентов следует акцентировать внимание на пропуске таблетки. В случае пропуска одного дня приема необходимо принять препарат как можно раньше, даже если придется использовать две таблетки в один день. Затем женщина продолжает принимать препарат по одной таблетке ежедневно, без необходимости дополнительной контрацепции [9]. Если женщина пропускает два и более последовательных приема, она должна принять самую последнюю таблетку и продолжить прием оставшихся таблеток в обычное время, даже если необходи-

Медицинские книги
@medknigi

мо принять две таблетки в один день. В таком случае в течение 7 дней необходимо использовать дополнительную форму контрацепции (например, презервативы). При пропуске двух таблеток и более на 3-й неделе 28-дневного цикла следует отказаться от интервала отмены гормонов в текущей упаковке и начать новую [9]. В таких случаях также показана неотложная контрацепция. КОК не подходят для женщин, которые постоянно пропускают прием, так как это ограничивает эффективность контрацепции. Вместо этого необходимо перейти на метод, который не требует ежедневного применения (кольца, пластыри, инъекционные, внутриматочные контрацептивы или имплантаты).

После прекращения применения КОК у большинства женщин быстро восстанавливается овуляция. В ряде случаев она наступает при длительности интервала отмены гормонов более 7 дней. У некоторых женщин овуляция может появляться через несколько месяцев после отмены приема КОК, хотя показатели наступления беременности в течение 12 мес не отличаются у женщин, ранее получавших КОК, и у лиц, отказавшихся от других методов контрацепции [30].

НЕКОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Во многих случаях КОК имеют важные неконтрацептивные эффекты. Они включают уменьшение дисменореи и симптомов предменструального синдрома, с появлением прогнозируемых кровотечений отмены у женщин с патологическими маточными кровотечениями, снижение ежедневной интенсивности и длительности менструального кровотечения, снижение анемии и значительное уменьшение риска рака яичника и эндометрия [11]. Предоставление женщинам, планирующим использовать или использующим КОК, информации по неконтрацептивным эффектам помогает сделать выбор и повышает приверженность терапии и длительность приема.

При использовании КОК встречаются реже доброкачественные заболевания молочной железы, включая фиброаденому и кистозные изменения. Современные КОК, содержащие 35 мкг эстрадиола и ниже, не подавляют в должной мере функциональные кисты яичника; при этом уменьшается размер кист яичника в постовуляторной фазе (кист желтого тела). Прием КОК позволяет снизить частоту внематочной беременности, частого и потенциально угрожающего жизни состояния [31]. Перименопаузальный переход представляет собой время ускоренной потери минеральной плотности костной ткани. В таких случаях КОК позволяют сохранить и повысить плотность костной ткани и, возможно, снизить риск постменопаузальных переломов. Кроме того, КОК влияют на костную ткань у женщин с гипоэстрогенемией и гипоталамической аменореей [32]. Однако наиболее важным неконтрацептивным эффектом КОК, возможно, является снижение риска эпителиального рака яичника и эндометрия. Несмотря на низкие показатели, эпителиальный рак яичника является в США самой частой причиной смерти от гинекологических опухолей.

Снижение риска пограничных опухолей и инвазивного рака яичника при кратковременном использовании КОК составляет около 40%, а при применении в течение более 10 лет — 80%; протективный эффект сохраняется в течение более 15 лет после прекращения приема КОК [33]. У женщин в возрасте 30–40 лет, которые получают КОК, снижается риск рака яичника во время пикового периода для этого заболевания (50–60 лет). С момента появления КОК в 1960-х годах по всему миру зарегистрировано около 100 000 смертей от эпителиального рака яичника; в настоящее время КОК позволяют предотвратить около 30 000 летальных исходов в год [33]. Кроме того, получены данные о том, что КОК оказывают протективное влияние на женщин с генетически-детерминированным повышением риска рака яичника вследствие мутации *BRCA1* или *BRCA2* [34, 35]. Хотя данные литературы ограничены, а результаты исследований неубедительны, прием КОК не повышает риск развития рака молочной железы у женщин-носителей мутации *BRCA* [36]. Соответственно, хотя больным с

Медицинские книги
@medknigi

мутацией *BRCA1* или *BRCA2* можно выбирать КОК, в каждом отдельном случае необходимо взвешивать риски и пользу [37, 38].

Рак эндометрия является самой распространенной гинекологической злокачественной опухолью у женщин в США, и увеличение частоты ожирения сопровождается повышением риска. Через 12 мес приема КОК риск развития рака эндометрия снижается на 40%, а при длительности приема 10 лет – на 80% [39]. Протективный эффект сохраняется в течение не менее 20 лет после прекращения приема контрацептивов [40]. Все КОК эффективны для лечения акне [41]. Отдельные препараты одобрены FDA для лечения акне (например, этинилэстрадиол/трехфазный норгестимат, эстрофазный норэтиндрона ацетат[w] и этинилэстрадиол/дроспиренон), предменструальных дисфорических расстройств (24/420 мкг этинилэстрадиол/3 мг дроспиренон) и тяжелых менструальных кровотечений (эстрадиола валерат/диеногест).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В отличие от популярного мнения, в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях не показано, что КОК вызывают увеличение массы тела, головную боль, тошноту, болезненность молочных желез или изменения настроения [42, 43]. По этой причине в большинстве случаев они хорошо переносятся. Тем не менее ряд женщин описывают побочные эффекты, которые они связывают с КОК и которые могут влиять на качество жизни, продолжение контрацепции и удовлетворенность. Вследствие этого важным аспектом назначения контрацептивов является информация по побочным эффектам или их отсутствию, которая улучшает переносимость и приверженность терапии при их развитии [44].

Прорывное вагинальное кровотечение встречается часто и относится к КОК. В течение первых 3 мес приема его частота составляет 30–50%, но показатели снижаются при продолжении использования. Прорывное кровотечение чаще встречается при использовании низких (20 мкг), чем стандартных, доз (30–35 мкг) этинилэстрадиола [45]. Кроме того, кровотечение чаще наблюдается при использовании КОК длительного действия в ранних циклах, но со временем его выраженность уменьшается. Если прорывное кровотечение во время длительного приема КОК вызывает проблемы, можно прекратить прием активных таблеток на 3 дня, в результате чего развивается кровотечение отмены, а затем продолжить терапию. Эта стратегия позволяет снизить частоту последующих прорывных кровотечений [46].

Поскольку нерегулярные кровотечения могут быть проявлением беременности или таких заболеваний, как инфекция, полипы или опухоли шейки матки или эндометрия, сохраняющееся или новое кровотечение требует обследования. В настоящее время FDA не одобрила препараты для лечения прорывных кровотечений, связанных с гормональной контрацепцией. При длительном применении КОК может развиваться аменорея, и она по-разному переносится. Аменорея более приемлема, если при консультировании женщину заверяют в отсутствии серьезных последствий [44]. При отсутствии кровотечений отмены или подозрении на беременность по другим причинам необходимо использовать тест на беременность. Головная боль встречается часто, но в большинстве случаев не доказана ее связь с приемом КОК [47]. Тем не менее при появлении или усилении головной боли на фоне приема КОК необходимо проводить обследование. Наличие в анамнезе мигрени с аурой является противопоказанием для применения КОК, учитывая повышенный риск инсульта [8]. Женщинам 35 лет и старше не рекомендуется назначать комбинированные контрацептивы при любом типе мигрени. При повышении частоты или интенсивности мигренозной головной боли на фоне приема КОК необходимо отказаться от эстрогенсодержащих контрацептивов. Если мигренозные боли возникают только во время кровотечения отмены, можно убрать интервал отмены гормонов [47].

Медицинские книги
@medknigi

РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

В крупных исследованиях установлены риски и преимущества КОК у большинства женщин [48]. Результаты свидетельствуют, что в большинстве случаев КОК являются безопасным методом контрацепции. При этом врачи должны помнить об обстоятельствах, при которых КОК несут угрозу для здоровья. USMEC, опубликованные в 2010 г. CDC, адаптированы из 2-й редакции рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по использованию методов контрацептивов (табл. 2.2, 2.3) [8]. В документах представлены основанные на доказательствах рекомендации по возможности использования гормональных контрацептивов. Они будут обновляться каждые 3–4 года по мере появления новых данных. Хотя документ ВОЗ охватывает многие состояния, включая послеродовой период, кормление грудью, курение, ожирение, ССЗ, СД и опухоли, в USMEC добавлены новые категории: гиперплазия эндометрия, ревматоидный артрит, трансплантация солидных органов, воспалительные заболевания кишечника, бариатрические операции и околородовая кардиомиопатия. USMEC помогают врачам определить наиболее оптимальный метод контрацепции. Эти рекомендации, вероятно, повысят доступность контрацепции, особенно для женщин с медицинскими проблемами, при которых врачи раньше опасались назначать контрацептивы [8, 49]. По классификации USMEC безопасность контрацепции разделяется на 4 категории.

- Состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции.
- Состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск. Метод обычно можно использовать, но требуется тщательное наблюдение.
- Состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода; примеры включают заболевания желчного пузыря, СД с поражением органов-мишеней, контролируемую артериальную гипертензию и прием препаратов, которые влияют на эффективность КОК. Как правило, метод не рекомендуют, если существуют другие, более приемлемые и доступные способы контрацепции.

Таблица 2.2. Национальные медицинские критерии Соединенных Штатов Америки по допустимости эстрогенсодержащих контрацептивов, в зависимости от сопутствующей патологии (Национальные медицинские критерии допустимости методов контрацепции Соединенных Штатов Америки)

Состояние	Категория
Стаж курения ≥35 лет	
<15 сигарет/день	Риски превышают преимущества
≥15 сигарет/день	Неприемлемый риск
Ожирение (ИМТ ≥30)	Преимущества превышают риски
Артериальная гипертензия	
Контролируемая гипертензия	Риски превышают преимущества
Повышенное артериальное давление Систолическое 140–159 мм рт.ст. или диастолическое 90–99 мм рт.ст.	Риски превышают преимущества
Систолическое ≥160 мм рт.ст. или диастолическое ≥100 мм рт.ст.	Неприемлемый риск
Заболевания сосудов	Неприемлемый риск

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 2.2

Состояние	Категория
Сахарный диабет	
Отсутствие патологии сосудов	Преимущества превышают риски
Сосудистые заболевания или длительность течения >20 лет	Или риски превышают преимущества, или неприемлемый риск (в зависимости от тяжести состояния)
Инсульт	Неприемлемый риск
Ишемическая болезнь сердца в настоящее время или в анамнезе	Неприемлемый риск
Множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (пожилой возраст, курение, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия)	Или риски превышают преимущества, или неприемлемый риск (в зависимости от тяжести состояния)
Рак молочной железы	
В настоящее время	Неприемлемый риск
В анамнезе, без признаков рецидива в течение 5 лет	Риски превышают преимущества
Мигрень	
Без ауры	
Возраст <35 лет	Преимущества превышают риски
Возраст >35 лет	Риски превышают пользу
С аурой	Неприемлемый риск

Таблица 2.3. Национальные медицинские критерии Соединенных Штатов Америки по допустимости контрацептивов прогестагенового ряда, в зависимости от сопутствующей патологии

Состояние	Противозачаточные таблетки прогестагенового ряда (ПТП)	Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)	Имплантат	Левоноргестрел-содержащая ВМС
Курение, возраст >35	Нет ограничений	Нет ограничений	Нет ограничений	Нет ограничений
Ожирение (ИМТ >30)	Нет ограничений	Нет ограничений	Нет ограничений	Нет ограничений
Менархе в 18 лет и ИМТ >30	Нет ограничений	Преимущества превышают риски	Нет ограничений	Нет ограничений
Артериальная гипертензия				
Контролируемая артериальная гипертензия	Нет ограничений	Преимущества превышают риски	Нет ограничений	Нет ограничений
Повышение артериального давления				
Систолическое артериальное давление 140–159 мм рт.ст. или диастолическое 90–99 мм рт.ст.	Нет ограничений	Преимущества превышают риски	Нет ограничений	Нет ограничений

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 2.3

Состояние	Противозачаточные таблетки прогестагенового ряда (ПТП)	Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)	Имплантат	Левоноргестрел-содержащая ВМС
Систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст. или диастолическое >100 мм рт.ст.	Преимущества превышают риски	Риски превышают преимущества	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски
Сосудистые заболевания	Преимущества превышают риски	Риски превышают преимущества	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски
Сахарный диабет				
Нет патологии сосудов	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски
Сосудистые заболевания или длительность течения >20 лет	Преимущества превышают риски	Риски превышают преимущества	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски
Инсульт	Начало: преимущества превышают риски. Продолжение: риски превышают преимущества	Риски превышают преимущества	Начало: преимущества превышают риски. Продолжение: риски превышают преимущества	Преимущества превышают риски
Ишемическая болезнь сердца в настоящее время или анамнезе	Начало: преимущества превышают риски. Продолжение: риски превышают преимущества	Риски превышают преимущества	Начало: преимущества превышают риски. Продолжение: риски превышают преимущества	Начало: преимущества превышают риски. Продолжение: риски превышают преимущества
Множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (пожилой возраст, курение, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия)	Преимущества превышают риски	Риски превышают преимущества	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски
Рак молочной железы				
В настоящее время	Противопоказаны	Противопоказаны	Противопоказаны	Противопоказаны
В анамнезе, без данных за рецидив в течение 5 лет	Риски превышают преимущества	Риски превышают преимущества	Риски превышают преимущества	Риски превышают преимущества
Мигрень	—	—	—	—
Без ауры	—	—	—	—
Возраст <35 лет	Нет ограничений	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски
Возраст ≤35 лет	Нет ограничений	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски
С аурой	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски	Преимущества превышают риски

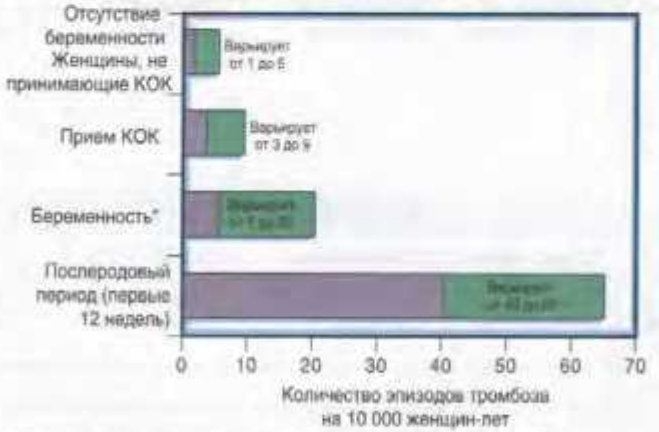
Медицинские книги
@medknigi

Состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции; примеры включают роды в течение прошедших 3 нед, тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе, сердечно-сосудистые явления, выявленные тромбогенные мутации и мигренозную головную боль с аурой или другими неврологическими признаками.

Тромбоэмболические осложнения

Повышение риска венозной тромбоэмболии связано с эстрогеновым компонентом [50]. Современные препараты с низкими дозами эстрогенов (≤35 мкг) несут более низкий риск, чем первые КОК, но они по-прежнему повышают частоту венозной тромбоэмболии. В литературе не описано различий в риске тромбоэмболии для КОК с дозой эстрогенов 35 и 20 или 10 мкг. Кроме того, отсутствуют убедительные данные, что риск венозной тромбоэмболии варьирует в зависимости от препарата прогестагенового ряда [33, 51, 52]. Другие факторы риска венозной тромбоэмболии включают, но не ограничиваются возрастом, ожирением, курением и тромбогенными мутациями [52–54]. У практически здоровых женщин репродуктивного возраста риск венозной тромбоэмболии составляет 1–5 на 100 000 женщин-лет [55]. На фоне приема КОК абсолютный риск остается низким, около 3–9 случаев на 10 000 женщин-лет (рис. 2.1) [56]. Риск венозной тромбоэмболии при приеме КОК значительно ниже, чем при беременности (5–20 на 10 000 женщин-лет) или в послеродовом периоде (40–65 на 10 000 женщин-лет) [57].

Согласно национальным рекомендациям, КОК противопоказаны больным с высоким риском венозной тромбоэмболии, включая анамнез эпизодов тромбоэмболии, ранний послеродовой период, хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией и врожденную тромбофилию [8]. Однако в каждом отдельном случае врач должен учитывать риск тромбоэмболии на основании типа тромбофилии и других факторов, например одновременного наличия нескольких мутаций, ожирения, возраста и эпизодов тромбоэмболии в анамнезе в периоды гормонального воздействия (беременность и эстроген-содержащие контрацептивы), чтобы сбалансировать риски и преимущества эстрогенов. Перед назначением КОК в общей



* Данные по беременности основаны на истинной длительности в референтных исследованиях. При принятии длительности беременности 9 месяцев показатели составляют 7–27 на 10 000 женщин-лет

Рис. 2.1. Риск венозной тромбоэмболии у женщин репродуктивного возраста в зависимости от различных состояний. КОК — комбинированные оральные контрацептивы. [Из United States Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. Available at http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305]

Медицинские книги
@medknigi

популяции не рекомендуется проводить рутинный скрининг на семейные маркеры тромбофилии [58].

Инфаркт миокарда, ишемический и геморрагический инсульт

Хотя у женщин репродуктивного возраста артериальные тромбозы встречаются реже, чем венозная тромбоэмболия, последствия инсульта и инфаркта намного серьезнее, чем у тромбоэмболии. На фоне приема КОК инфаркт миокарда развивается редко и преимущественно связан с тромботическими осложнениями у курильщиков [29]. Поскольку курение и КОК могут действовать синергически, повышая риск инфаркта миокарда, а абсолютный риск инфаркта и инсульта повышается с возрастом, КОК, как правило, противопоказаны женщинам старше 35 лет, которые курят [8]. В крупном датском ретроспективном когортном исследовании показан низкий абсолютный риск ишемического инсульта и инфаркта миокарда на фоне приема КОК, но он выше в 0,9–1,7 раза при содержании в КОК 20 мкг этинилэстрадиола и в 1,3–2,3 раза при дозе 30–40 мкг. Раннее использование КОК не влияет на риски тромботических осложнений [59]. У женщин с факторами риска инфаркта миокарда или инсульта, включая курение, артериальную гипертензию, СД и мигренозную головную боль, не рекомендуется применять КОК в возрасте старше 35 лет [8]. Поскольку КОК, содержащие эстрадиола валерат, появились относительно недавно, к настоящему времени получены ограниченные данные по их влиянию на риск венозной тромбоэмболии.

Рак молочной железы

Связь между использованием ЗГТ в менопаузальном возрасте и раком молочной железы стала основанием считать, что КОК повышают риск рака молочной железы. Однако в крупном когортном исследовании в Великобритании с длительным наблюдением и больших исследованиях типа случай–контроль в США показано, что вне зависимости от длительности терапии, ни текущий прием КОК, ни ранее использование не повышают риск инвазивного или *in situ* рака молочной железы или смерти от рака молочной железы [60, 61]. Опубликованы данные о том, что у женщин, принимающих КОК, чаще выявляют рак молочной железы, но остается неизученным, связано ли это с более тщательной диагностикой или стимуляцией уже существующих очагов [61]. Хотя многие пациентки с повышенным риском рака молочной железы (отягощенный семейный анамнез) обеспокоены небезопасностью приема КОК, в крупном канадском проспективном исследовании женщин с отягощенным семейным анамнезом не показано повышения риска у лиц, принимавших КОК ранее или в настоящее время [63]. В исследованиях женщин с выявленными мутациями гена *BRCA* получены противоречивые результаты по связи использования КОК с риском развития рака молочной железы [36, 37].

Рак шейки матки

В объединенных данных 24 исследований, которые включали более 16 тыс. больных раком шейки матки и 35 000 лиц контрольной группы, обнаружено, что прием КОК связан с повышением риска инвазивного рака шейки матки, которое зависит от длительности терапии (ОР при приеме ≥5 лет по сравнению с отсутствием приема составляет 1,90; 95% ДИ 1,69–2,13). После прекращения приема риск снижается и возвращается к исходному уровню через 10 лет и более. Аналогичные показатели получены для инвазивного и *in situ* рака шейки матки у женщин с вирусом папилломы человека высокого риска. Прием КОК в течение 10 лет с возраста 20–30 лет повышает кумулятивную частоту инвазивного рака шейки матки к 50 годам с 7,3 до 8,3 случая на 1000 женщин в менее развитых странах и с 3,8 до 4,5 случаев на 1000 женщин в более развитых странах [64]. Всем сексуально активным женщинам рекомендуется проводить регулярный скрининг рака шейки матки, согласно национальным протоко-

Медицинские книги
@medknigi

лам, вне зависимости от использования контрацептивов. Наличие в анамнезе цервикальной интраэпителиальной неоплазии или инфекции вируса папилломы человека половых органов не является противопоказанием для КОК [8].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ПОСЛЕ БЕРЕМЕННОСТИ

КОК можно назначать сразу же после индуцированного или спонтанного прекращения беременности в I или II триместре, но их нельзя применять в раннем послеродовом периоде из-за повышения риска венозной тромбоэмболии [57, 65]. Поскольку эстрогены могут снижать выработку грудного молока, ряд экспертов не считают их оптимальным вариантом контрацепции во время кормления грудью [66]. Если женщина не кормит грудью, овуляция может наступать уже через 3 нед после родов, что необходимо учитывать при выборе КОК [49]. Использование противозачаточных таблеток прогестагенового ряда (ПТП) в послеродовом периоде и при кормлении грудью описано ниже.

ПРИМЕНЕНИЕ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРИЕМЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Определенные противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин, барбитураты, примидон, топирамат и окскарбазепин), которые активируют ферменты печени, могут снижать контрацептивный эффект КОК [8]. Антибиотики рифампицин и рифабутин также взаимодействуют с гормональными контрацептивами и снижают их эффективность во время и в течение 4 нед после использования. Эффективность КОК снижается при приеме антиретровирусных препаратов, включая некоторые ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз и невипарин*) и ингибиторы протеазы с усилением ритонавиром (дарунавир, фосампренавир, лопинавир, саквинавир и типранавир) [67]. Если КОК используются в сочетании с этими препаратами, необходимо выбирать контрацептивы с дозой этинилэстрадиола не менее 30 мкг и дополнительно использовать презервативы [8]. Кроме того, можно отдать предпочтение высоким дозам препаратов прогестагенового ряда, например МПА пролонгированного действия или ВМС, поскольку их эффективность не зависит от степени активности ферментов печени.

Контрацептивные вагинальные кольца и пластыри

Трансдермальные и трансвагинальные формы дозирования являются безопасными и приемлемыми альтернативами КОК при выборе комбинированных контрацептивов. Пластырь (Ortho Evra, Janssen Pharmaceuticals) и вагинальное кольцо (NuvaRing, Merck) представляют собой комбинированные контрацептивы, которые избавляют от необходимости ежедневного приема таблеток. При длительном применении пластыря и вагинального кольца процент наступления беременности сопоставим с КОК и составляет 9% [12]. Эффективность пластырей немного снижается у женщин с массой тела более 90 кг [68], хотя они остаются допустимым вариантом контрацепции [8]. Важно отметить, что использование неоральных комбинированных гормональных контрацептивов не всегда «безопаснее» оральных в отношении риска венозной тромбоэмболии, поскольку этинилэстрадиол активирует факторы свертывания вне зависимости от пути введения – перорального, вагинального или трансдермального [69]. Противопоказания к пластырю и вагинальным кольцам такие же, как и для КОК. При отсутствии убедительных сравнительных данных по рискам и неконтрацептивным эффектам пластыря, вагинального кольца и КОК, они, как правило, считаются эквивалентными.

Контрацептивные пластыри и вагинальные кольца действуют преимущественно путем подавления овуляции. При использовании в течение первых 5 дней после нача-

Медицинские книги
@medknigi

ла менструаций пластыри и кольца оказывают незамедлительный эффект, но, так как терапевтический уровень стероидов достигается в течение нескольких дней, при начале контрацепции в другое время цикла в течение 7 дней рекомендуется дополнительная контрацепция, например презервативы или воздержание [9]. Контрацептивные пластыри создают более высокий уровень циркулирующего этинилэстрадиола, чем КОК и вагинальные кольца [70]. Остается непонятным, сопровождается ли использование пластырей более высоким риском венозной тромбоэмболии, чем прием КОК [71, 72].

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВНЫЙ ПЛАСТЫРЬ

В США выпускается всего один контрацептивный пластырь Ortho Evra. Он имеет форму квадрата с длиной 4,5 см и выделяет 20 мкг этинилэстрадиола в сутки вместе с норэлгестромином, биологически активным метаболитом норгестимата (рис. 2.2) [73]. Новый пластырь наносят 1 раз в неделю в течение 3 нед, далее идет неделя перерыва, в которую ожидается кровотечение отмены. Избыточное потоотделение при тяжелой физической нагрузке, плавании и приеме джакузи или сауны, как правило, не сопровождается отклеиванием пластыря. Частота прорывного кровотечения у женщин, использующих пластырь, сопоставима с показателями для КОК [74]. Хотя комплаентность при использовании пластырей выше, чем для КОК, они чаще вызывают дискомфорт в молочных железах, дисменорею, тошноту и рвоту [75]. Кроме того, часто встречаются местные кожные реакции легкой степени. Разработан контрацептивный пластырь, который выделяет меньше этинилэстрадиола, чем Ortho Evra, но он в настоящее время не зарегистрирован [76].



Рис. 2.2. Контрацептивный пластырь Ortho Evra

КОНТРАЦЕПТИВНОЕ ВАГИНАЛЬНОЕ КОЛЬЦО

Слизистая оболочка влагалища хорошо всасывает половые стероиды. Единственным контрацептивным вагинальным кольцом, доступным в США, является NuvaRing — гибкое пластиковое кольцо, которое имеет толщину 4 мм и наружный диаметр 54 мм [77]. Оно ежедневно выделяет 15 мкг этинилэстрадиола и этоногестрел, биологически активный метаболит дезогестрела (рис. 2.3). Кольцо не требует индивидуального подбора; пока оно остается во влагалище, происходит адекватное всасывание стероидов. Выпадение кольца встречается редко. Женщины проявляют различный интерес к контрацептивному кольцу; некоторые высоко мотивированы и чувствуют себя комфортно, другие сохраняют кольцо во время полового акта; в таких случаях мужчина редко испытывает дискомфорт. Часть женщин предпочитают удалять кольцо перед половым актом, и его отсутствие в течение <48 ч не влияет на эффективность контрацепции [9]. При удалении

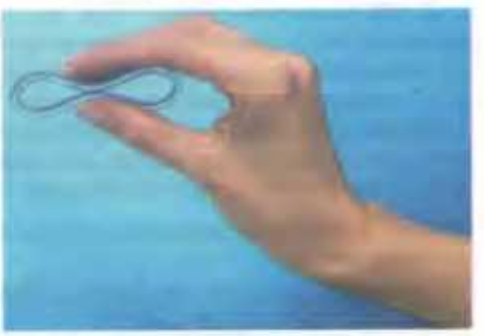


Рис. 2.3. Контрацептивное вагинальное кольцо NuvaRing

Медицинские книги
@medknigi

кольца на 48 ч и более рекомендуется использовать дополнительную контрацепцию в течение 7 дней.

Как и стандартные режимы КОК, контрацептивное кольцо вводится во влагалище на 3 нед, а затем удаляется на 1 нед, в течение которой ожидается кровотечение отмены. Каждые 4 нед требуется новое кольцо. Показатели прорывного кровотечения и мажущих кровянистых выделений при использовании кольца ниже, чем при приеме КОК [74]. Вагинальное кольцо хорошо переносится, и основным беспокоящим побочным эффектом является увеличение физиологических выделений из влагалища [75].

КОНТРАЦЕПТИВЫ ПРОГЕСТАГЕНОВОГО РЯДА

Контрацептивы прогестагенового ряда имеют много преимуществ над эстрогенсодержащими контрацептивами. Кроме того, к их применению меньше противопоказаний (см. табл. 2.3). Они рекомендуются для женщин с противопоказаниями к контрацептивным дозам эстрогенов, включая такие факторы риска, как возраст старше 35 лет, курение, артериальная гипертензия или СД. Также их можно использовать непосредственно после родов и при повышенном риске венозной тромбоэмболии. К сожалению, это различие не отражено в инструкции некоторых контрацептивов прогестагенового ряда. Например, в инструкции ДМПА венозная тромбоэмболия в анамнезе ошибочно указана в качестве противопоказания к применению [78].

В этих условиях врачам необходимо следовать рекомендациям USMEC, согласно которым преимущества ДМПА у женщин с венозной тромбоэмболией в анамнезе превышают риски [8].

Контрацептивы прогестагенового ряда выпускают в виде препаратов с пролонгированным действием, которые имеют высокую контрацептивную эффективность и приемлемость. Основным недостатком контрацептивов прогестагенового ряда является изменение характера менструального кровотечения. Оно часто встречается при приеме ПТП и является самой частой причиной отказа от этого метода контрацепции. В настоящее время доступны следующие типы контрацептивов прогестагенового ряда.

- Противозачаточная таблетка прогестагенового ряда (мини-пили).
- Имплантаты препаратов прогестагенового ряда (Nexplanon).
- Внутриматочные контрацептивы (Mirena/Skyla).
- Инъекционные контрацептивы прогестагенового ряда [ДМПА, медроксипрогестерон (Депо-Провера®)].

Противозачаточные таблетки прогестагенового ряда

В США доступен только один препарат прогестагенового ряда в виде таблеток: норэтиндрон[R] в дозе 0,35 мг (Микронор®, Nor-QD и дженерики). Доза препарата прогестагенового ряда ниже, чем в любом КОК. Вследствие короткого периода выведения ПТП уровень стероидов в крови через 24 ч после приема находится практически в исходном состоянии [9]. Препарат выпускается в упаковке из 28 активных таблеток, которые принимаются непрерывно (без интервала отмены гормонов) (табл. 2.4). ПТП имеют относительно немного противопоказаний (см. табл. 2.3).

Таблица 2.4. Резюме и рекомендации по использованию противозачаточных таблеток прогестагенового ряда

• ПТП показаны женщинам, у которых есть противопоказания к эстрогенсодержащим контрацептивам или они могут вызывать дополнительные осложнения • Овуляция может быть сохранена; основной контрацептивный эффект ПТП связан с влиянием на цервикальную слизь и эндометрий

Медицинские книги
@medknigi

• Процент наступления беременности при стандартной практике применения ПТП превышают 9%. Женщины, выбирающие ПТП, часто имеют субфертильность вследствие кормления грудью или более старшего возраста, поэтому показатели наступления беременности могут быть ниже, чем в популяции с более высокой фертильностью. • Для максимального контрацептивного эффекта необходимо принимать ПТП каждый день в одно и то же время. • При использовании ПТП часто встречается нерегулярный менструальный цикл, который является самой частой причиной отказа от терапии

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия ПТП варьирует и может включать подавление овуляции, утолщение шеечной слизи и индукцию атрофии эндометрия. В отличие от КОК, при использовании ПТП с 0,35 мг норэтиндрона[*] овуляция возможна, поэтому для предотвращения оплодотворения особое значение имеет влияние препаратов прогестагенового ряда на шеечную слизь и эндометрий. В течение нескольких часов после приема ПТП наблюдается утолщение шеечной слизи, которая действует в качестве барьера для сперматозоидов в эндоцервикальном канале. Для достижения полного контрацептивного эффекта норэтиндрона[*] на шеечную слизь требуется 48 ч [9].

В европейских странах доступен ПТП, содержащий 75 мкг дезогестрела [79]. В отличие от норэтиндрона[*], зарегистрированного в США, дезогестрел ингибирует овуляцию, и его контрацептивная эффективность сопоставима с КОК [80].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективность ПТП плохо изучена [81]. Данные национальных опросов, используемые для определения процента наступления беременности при обычной практике применения, показывают сопоставимую эффективность КОК (более крупная выборка) и ПТП. Возможным искажающим фактором является то, что у женщин, принимающих ПТП, фертильность может быть ниже вследствие кормления грудью или более старшего возраста. Считается, что процент наступления беременности при использовании ПТП в течение 1 года выше, чем для КОК (9%) [12]. В целом ПТП не являются методом контрацепции первой линии, кроме женщин, которые не могут или хотят получать эстрогены.

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ

В большинстве исследований описано, что ПТП оказывают небольшое влияние на метаболизм углеводов [83]. Однако в одном исследовании, включавшем латиноамериканских женщин, показано, что у женщин, имевших в анамнезе гестационный СД, которые принимают ПТП во время лактации, почти в 3 раза повышен риск развития СД по сравнению с лицами, получающими низкие дозы КОК [84]. Всем женщинам с гестационным СД, вне зависимости от использования контрацептивов, необходимо проводить скрининг на СД после родов с использованием 2-часового теста на толерантность к глюкозе [85].

ПТП снижают общий риск внематочной и внутриматочной беременности. Наличие в анамнезе внематочной беременности не является противопоказанием к назначению ПТП. Однако при наступлении беременности у женщин, принимающих ПТП, выше вероятность внематочной локализации [86]. ПТП не снижают минеральную плотность костной ткани. Единственное исследование, в котором оценивали состояние костной ткани на фоне приема ПТП, включало женщин, кормящих грудью. ПТП оказывают протективное влияние в отношении небольшого, обратимого снижения минеральной плотности костной ткани в период лактации [87]. Наконец, препараты прогестагенового ряда, как правило, подавляют рост эндометрия [82]. К настоящему времени практически не проводилось эпидемиологических исследований, в которых бы оценивали влияние ПТП на риск рака эндометрия или других опухолей.

Медицинские книги
@medknigi

ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ ПРОГЕСТАГЕНОВОГО РЯДА ВО ВРЕМЯ КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

ПТП не влияют на качество или количество грудного молока [88]. Они попадают в молоко в очень небольшой концентрации и не имеют неблагоприятного действия на рост ребенка. В инструкции приводятся ограничения на период кормления грудью до 6 нед после родов. Учитывая отсутствие данных о вреде для ребенка или матери, ряд экспертов рекомендуют начинать ПТП перед выпиской из роддома и не позднее 3-й недели после родов вне зависимости от кормления [49].

Депо-медроксипрогестерона ацетат для контрацепции

ДМПА представляет собой инъекционный контрацептив прогестагенового ряда, который обеспечивает эффективную, приватную и обратимую контрацепцию. Он не требует ежедневного использования или приема перед половым актом, а также участия партнера (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Резюме и рекомендации по использованию медроксипрогестерона ацетата® пролонгированного действия

- ДМПА является прекрасным методом контрацепции для женщин, которым необходима длительная, обратимая контрацепция.
- ДМПА преимущественно действует путем подавления созревания фолликулов и овуляции посредством ингибирования секреции гонадотропинов; он также влияет на цервикальную слизь.
- ДМПА доступен в двух формах: 150 мг/1 мл для внутримышечного введения и 104 мг/0,65 мл для подкожного введения.
- Идеальное время для введения ДМПА — в течение 7 дней после начала менструального цикла, чтобы гарантировать отсутствие беременности. Препарат вводят повторно каждые 3 мес (13 нед) с 2-недельным перерывом.
- Хотя ДМПА не вызывает необратимых изменений эндокринной функции, восстановление фертильности может быть отсроченным.
- Большое значение имеет тщательное консультирование по побочным эффектам. Когда данный метод контрацепции выбирают хорошо информированные женщины, они чаще остаются удовлетворены результатами с более высокими показателями продолжения применения.
- У всех пациенток, получающих ДМПА, наблюдаются изменения менструального цикла, которые являются самой частой причиной отказа от терапии.
- Поскольку ДМПА вызывает аменорею, его можно использовать для лечения различных гинекологических и негинекологических заболеваний, включая тяжелое менструальное кровотечение, дисменорею и железодефицитную анемию.
- В литературе отсутствуют данные высокого качества о том, что ДМПА повышает риск развития рака, ССЗ или ЗППП. ДМПА значительно снижает риск развития рака эндометрия.
- Описана связь между приемом ДМПА и снижением минеральной плотности костной ткани. Оно является временным, проходит после прекращения терапии и не связано с постменопаузальным остеопорозом или переломами

ФОРМЫ ДОЗИРОВАНИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

ДМПА доступен в двух формах: 150 мг/1 мл для внутримышечного введения и 104 мг/0,65 мл для подкожного введения. Более новые подкожные инъекции менее болезненны и выпускаются в заранее приготовленных шприцах, что делает возможным самостоятельное введение [89]. Инъекции проводятся каждые 3 мес, поскольку низкая растворимость микрокристаллов в месте введения поддерживает фармакологически активный уровень препарата в течение нескольких месяцев. Кроме того, доступны внутримышечные формы дозирования ДМПА (дженерики), стоимость которых ниже, чем подкожных инъекций. В целом преимущества и риски внутримышечных и подкожных форм дозирования сопоставимы [90].

ДМПА преимущественно действует за счет ингибирования созревания фолликулов и овуляции посредством подавления секреции гонадотропинов. В отличие от ПТП, средний уровень эстрадиола у женщин пременопаузального возраста с сохраненным менструальным циклом может быть ниже нормы [91]. Хотя в ряде случаев отмечает-

Медицинские книги
@medknigi

ся гипоэстрогенемия, вазомоторные симптомы и вагинальная атрофия встречаются редко. Из-за прогестагенового эффекта препарат также вызывает изменения шеечной слизи, которая обеспечивает миграцию сперматозоидов и атрофию эндометрия.

ДМПА является эффективным контрацептивом. После внутримышечного введения 150 мг препарата процент наступления беременности в клинических исследованиях варьирует от 0,0 до 0,7 на 100 женщин-лет. При обычной практике применения показатели повышаются до 6 на 100 женщин-лет, что свидетельствует о том, что некоторые женщины не соблюдают схему инъекций [12]. Благодаря высокому уровню прогестагенового компонента эффективность препарата не зависит от ожирения или сопутствующего приема препаратов, включая антиконвульсанты. В исследованиях III фазы не описано случаев неэффективности 104 мг подкожной формы [92]. Эта форма дозирования относительно новая, поэтому отсутствуют данные по проценту наступления беременности при обычной практике применения, но ожидается, что он будет сопоставим с внутримышечными инъекциями.

ВВЕДЕНИЕ МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА АЦЕТАТА® ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Начало введения. Идеальное время для инъекций ДМПА — в течение 7 дней после начала менструации [9]. Это гарантирует отсутствие беременности и подавляет овуляцию в течение первого месяца, поэтому не требуется дополнительная контрацепция. У большинства женщин в течение 24 ч после первого введения достигаются фармакологически активный уровень препарата и низкие показатели шеечной слизи [91]. Тактика «sameday», «quick-start» или «Depo-now» (введение препарата в день обращения) при отрицательном тесте на беременность позволяет многим женщинам начинать контрацепцию и предотвратить часть беременностей [93]. При этом имеется небольшой риск недиагностированной беременности, несмотря на отрицательный тест. При выборе тактики «быстрого старта» рекомендуется использовать дополнительную контрацепцию или половое воздержание в течение 7 дней и выполнить повторный тест через 2–4 нед. При введении ДМПА во время недиагностированной беременности он не оказывает тератогенного эффекта [94]. ДМПА можно вводить сразу же после самопроизвольного или индуцированного аборта или в течение первых 7 дней. При использовании в первые 7 дней после аборта необходимо использовать дополнительную контрацепцию. ДМПА можно вводить в любое время после родов, включая ранний послеродовой период у женщин, кормящих и не кормящих грудью [8, 95]. Если после родов прошло более 21 дня и ребенок не находится исключительно на грудном вскармливании, необходимо в течение 7 дней после первой инъекции ДМПА использовать дополнительную контрацепцию [9].

Повторные инъекции

Повторные инъекции ДМПА проводятся каждые 3 мес (13 нед). После введения 150 мг препарата овуляция отсутствует в течение не менее 14 нед. При выполнении инъекций каждые 3 мес можно использовать 2-недельный перерыв (повторная инъекция проводится без теста на беременность в течение до 15 нед после предыдущего введения) [9]. При задержке в выполнении инъекции более чем на 2 нед перед введением препарата необходимо выполнить тест на беременность и использовать дополнительную контрацепцию в течение 7 дней.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА АЦЕТАТА® ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Необходимо проводить тщательное консультирование по побочным эффектам ДМПА и своевременному выполнению повторных инъекций. Когда данный метод контрацепции выбирают хорошо информированные женщины, они чаще остаются удовлетворены результатами с более высокими показателями продолжения применения [96]. Практически у всех женщин, которые используют ДМПА, изменяется

Медицинские книги
@medknigi

менструальный цикл, что является самой частой причиной отказа от инъекционных форм контрацепции и всех других препаратов прогестагенового ряда [97]. Проактивное обучение женщин перед введением ДМПА и наблюдение позволяют улучшить переносимость изменений менструального цикла. В течение первых месяцев терапии часто встречаются эпизоды прорывного кровотечения и мажущих кровянистых выделений длительностью 7 дней и более. Со временем кровотечение наблюдается реже, и через 1 год у 50% женщин развивается аменорея; при длительном применении этот показатель повышается до 75% [91]. Аналогичный характер менструального кровотечения описан для подкожной формы дозирования [98]. Некоторые женщины рассматривают аменорею (наряду с уменьшением или отсутствием болей во время менструаций) как одно из преимуществ данного метода.

В настоящее время не установлены способы прогнозирования, профилактики или лечения прорывного кровотечения на фоне использования ДМПА. В небольших исследованиях показано, что дополнительный прием эстрогенов (1,25 мг КЭ внутрь, 1–2 мг микронизированного эстрадиола внутрь или пластыри с 0,1 мг эстрадиола в течение 10–20 дней) позволяют купировать кровотечение [9]. Другие варианты, представленные в Практических рекомендациях США по контрацепции (USSPR), включают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в течение 5–7 дней. Однако авторы систематического обзора пришли к выводу об отсутствии данных высокого качества в пользу рутинного использования любых мероприятий для лечения затяжных прорывных кровотечений, которые развиваются на фоне контрацептивов прогестагенового ряда [97].

В обсервационных исследованиях не описано достоверного влияния ДМПА на настроение. В ряде публикаций показано, что препарат может вызывать или усиливать депрессивные симптомы в определенных подгруппах женщин, включая лиц с предменструальным синдромом или расстройствами настроения. При этом депрессия не является противопоказанием к использованию ДМПА [8].

Влияние ДМПА на массу тела противоречиво [99]. Хотя проводилось немного рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в них не показана связь приема ДМПА с увеличением массы тела [91, 100]. Результаты обсервационных исследований трудно интерпретировать, учитывая, что женщины имеют тенденцию к набору массы тела, вне зависимости от использования контрацептивов. В среднем при использовании ДМПА отмечается небольшое увеличение массы тела (2 кг), хотя наблюдаются значительные индивидуальные различия. Набор массы тела на фоне ДМПА может быть связан с факторами риска ожирения у женщин, например, подростковым возрастом и принадлежностью к определенным этническим меньшинствам [101]. В любом случае при использовании ДМПА целесообразно мониторировать массу тела [9].

РИСКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА АЦЕТАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

ДМПА используется для лечения различных гинекологических и негинекологических расстройств. Тенденция препарата вызывать аменорею делает его особенно привлекательным методом контрацепции для женщин с тяжелыми менструальными кровотечениями, дисменореей или железодефицитной анемией. ДМПА является эффективным методом подавления менструального кровотечения и коррекции интимной гигиены у лиц с особыми потребностями (когнитивные нарушения, военный персонал) [91]. Препараты прогестагенового ряда напрямую ингибируют рост эндометрия – вначале развивается децидуализация, далее атрофия с подавлением секреции гонадотропинов и выработки эстрогенов яичниками. В рандомизированных исследованиях показано, что ДМПА превосходит по эффективности пероральные контрацептивы и даназол и сопоставим с инъекциями лейпролида для лечения боли, связанной с эндометриозом [9]. В США подкожное введение ДМПА одобрено для лечения боли у больных эндометриозом.

Медицинские книги
@medknigi

Влияние на риск онкологических заболеваний

По данным крупных исследований типа случай–контроль, проведенных ВОЗ, использование ДМПА приводит к снижению риска рака эндометрия на 80% без влияния на рак яичника или шейки матки [103–105]. Данные ВОЗ из различных стран и результаты наблюдений в США, Южной Африке и Новой Зеландии убедительно показывают отсутствие связи ДМПА с повышением риска рака молочной железы [106].

Влияние на сердечно-сосудистые риски

ДМПА оказывает неблагоприятное действие на уровень липидов крови, но не повышает выработку факторов свертывания и не влияет на артериальное давление. Кроме того, не описано нежелательного влияния на ССЗ [91]. На основании этих данных, USMEC допускают использование ДМПА и других контрацептивов прогестагенового ряда у женщин с венозной тромбоэмболией в анамнезе, а также при наличии противопоказаний к применению комбинированных контрацептивов [8]. Эта рекомендация отличается от инструкции для ДМПА (написана в 1960-х годах), в которой венозная тромбоэмболия в анамнезе относится к противопоказаниям. У женщин с несколькими факторами риска ССЗ (курение, возраст, артериальная гипертензия, СД), USMEC относят ДМПА к категории 3 (см. табл. 2.3), так как риски могут превышать преимущества. Основанием для этого предостережения может быть снижение уровня эстрогенов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, эффекты ДМПА могут сохраняться в течение некоторого времени после прекращения использования, поэтому при развитии нежелательных явлений не следует ожидать их быстрого купирования.

Влияние на костную ткань

Влияние ДМПА на минеральную плотность костной ткани остается противоречивым. Подавляя выработку гонадотропинов и овуляцию, ДМПА также ингибирует секрецию эстрадиола яичниками [107]. Гипоэстрогенемия приводит к снижению минеральной плотности костной ткани у женщин, получающих ДМПА [108]. По сравнению с контрольной группой минеральная плотность бедренной кости и позвоночника на фоне приема ДМПА снижается на 0,5–3,5% через 1 год применения и на 5,7–7,5% после 2 лет. Скорость снижения максимальна в течение первых 1–2 лет использования [109]. Внутримышечные и подкожные формы дозирования ДМПА имеют сопоставимое влияние на минеральную плотность костной ткани [90]. По этой причине FDA добавила «предостережение в черной рамке» в инструкцию ДМПА, в котором приводится утверждение 2004 г. «ДМПА необходимо использовать для длительного контроля рождаемости (более 2 лет) только при неадекватности других методов». Хотя достоверно установлено, что ДМПА приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, отдаленное влияние инъекционных контрацептивов на костную ткань, если оно имеется, не изучено [110].

Согласно опубликованным данным, ДМПА не снижает пиковую костную массу и не повышает риск постменопаузальных остеопоротических переломов [111, 112]. В исследованиях женщин пременопаузального возраста и подростков, которые получали ДМПА в течение до 5 лет, показано, что снижение минеральной плотности костной ткани при использовании инъекционных контрацептивов в основном проходит после прекращения терапии [100, 111, 113–115]. Трудно установить истинную связь между переломами и приемом ДМПА в общей популяции. В дополнительном анализе исследований типа случай–контроль, в которых обнаружена положительная связь между использованием ДМПА и повышенным риском переломов, выявлено, что у пациентов был выше исходный риск или не оценивались другие факторы, включая курение или ИМТ [116, 117]. Результаты анализов свидетельствуют, что женщины, которые выбирают ДМПА, могут отличаться поведением от пациенток, которые

Медицинские книги
@medknigi

выбирают другие методы контрацепции. По нашим данным, не проводилось проспективных исследований, в которых бы оценивали влияние ДМПА на последующий риск переломов у женщин пременопаузального возраста.

В заключение отметим, что использование ДМПА связано со снижением минеральной плотности костной ткани, но при этом не выявлено статистически значимого повышения риска переломов [112]. Профессиональные организации утвердили, что преимущества ДМПА в качестве метода контрацепции превышают теоретические опасения в отношении костной ткани [8, 108, 118]. Влияние на костную ткань не должно ограничивать начало или продолжение применения ДМПА у женщин репродуктивного возраста, включая подростков и лиц старше 35 лет [110]. Аналогично опубликованные данные не указывают на необходимость ограничения длительности терапии ДМПА. Влияние ДМПА на минеральную плотность костной ткани сопоставимо с беременностью (снижение на 0–5%) или периодом лактации (снижение на 5–10%) [119]. Выбор ДМПА не является показанием к исходному определению минеральной плотности до и во время использования. Кроме того, нет необходимости назначать антирезорбтивные средства, включая бисфосфонаты, для профилактики остеопороза у женщин, выбирающих инъекционные контрацептивы [108]. Как и для всех лиц репродуктивного возраста, при назначении ДМПА врачи должны рекомендовать употребление достаточного количество кальция и витамина D[e], выполнение упражнений для снижения массы тела и отказ от курения. Клиническое мышление врача имеет большое значение при выборе между ДМПА и альтернативными методами контрацепции у женщин с факторами риска остеопороза.

Влияние на заболевания, передающиеся половым путем

Связь между использованием ДМПА и ЗППП остается неизвестной. В ряде исследований показано повышение риска, но непонятно, является ли это следствием различий в сексуальном поведении, например использование презервативов [120]. Взаимосвязь между применением ДМПА и получением или передачей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) также не изучена, но в ряде клинических исследований отмечено повышение риска [121–125]. Особое беспокойство вызывает тот факт, что ДМПА широко используется в областях с высокой частотой ВИЧ-инфекции, в которых ограничено применение других методов контрацепции. Описаны различные механизмы, по которым ДМПА повышает риск передачи ВИЧ-инфекции [126]. В настоящее время USMEC не устанавливают ограничений (категория 1) к использованию гормональных контрацептивов у лиц с высоким риском получения ЗППП, или ВИЧ-инфекции или у ВИЧ-положительных лиц [8]. При этом рекомендуется всегда использовать презервативы для профилактики передачи ВИЧ-инфекции и других ЗППП, женщинам с подтвержденной ВИЧ-инфекцией или риском ее получения [127].

Влияние на восстановление фертильности

Хотя ДМПА не вызывает необратимых изменений эндокринной функции, фертильность может восстанавливаться не сразу после прекращения контрацепции. В течение 10 мес после последнего введения беременность наступает у 50% женщин, которые с этой целью отказались от контрацепции. В ряде случаев фертильность не восстанавливается в течение 18 мес после последней инъекции [91]. Сохранение подавления овуляции после прекращения контрацепции ДМПА не связано с длительностью использования, но зависит от массы тела, поскольку клиренс препарата ниже у женщин с ожирением [128]. Перед началом использования ДМПА необходимо проводить беседу о возможном продолжительном действии препарата. Женщинам, которые хотят наступления беременности в течение следующего 1–2 лет, рекомендуется выбирать альтернативные методы.

Медицинские книги
@medknigi

Внутриматочные препараты прогестагенового ряда

Левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль (ЛВМС) представляет собой эффективную, безопасную и удобную форму длительной, обратимой контрацепции [129]. Использование внутриматочных контрацептивов в США значительно сократилось после получения результатов ранних исследований, в которых была показана связь с трубным фактором бесплодия после удаления спирали. В настоящее время известно, что современные внутриматочные контрацептивы не только высокоэффективны, но также и безопасны для большинства женщин [130]. Добавление препарата прогестагенового ряда в ВМС повышает эффективность контрацепции, и 52 мг ЛВМС одобрена в США для контрацепции и лечения тяжелого менструального кровотечения. ЛВМС имеет другие терапевтические эффекты, не описанные в показаниях, включая уменьшение боли, связанной с эндометриозом, симптомов аденомиоза, гиперплазии или рака эндометрия; защиту эндометрия у женщин, получающих терапию эстрогенами в менопаузальном периоде.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Mirena и Skyla (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Wayne, NJ) представляют собой две ЛВМС, одобренные к применению в США. Mirena или ВМС с высокой дозой левоноргестрела имеет Т-образную форму с резервуаром, содержащим 52 мг левоноргестрела. Она выделяет 20 мкг препарата в сутки и сохраняет контрацептивную эффективность в течение не менее 5 лет [131]. Максимальный уровень левоноргестрела в плазме достигается в течение нескольких часов, а затем наступает плато на уровне 100–200 пг/мл. Этот уровень ниже, чем при использовании имплантатов или ОР. Skyla – более новая ВМС, которая меньше по размеру, содержит более низкую дозу левоноргестрела (13,5 мг) и выделяет 14 мкг/сут, со снижением до 5 мкг/сут через 3 года. ВМС с низкой дозой левоноргестрела используется в течение 3 лет и отличается от Mirena меньшим размером (30×28 и 32×32 мм) и серебряным кольцом на верхушке вертикального стержня (визуализируется на УЗИ). Внутренний диаметр также уже, чем у Mirena (3,8 и 4,5 мм). Небольшой размер Skyla лучше подходит женщинам с небольшой полостью матки или плотной шейкой матки.

Данные крупных международных исследований подтверждают крайне низкую частоту беременности при использовании ЛВМС, которая варьирует от 0,1 и 0,3 на 100 женщин-лет [12, 131, 132]. Несмотря на подавление функции эндометрия, после удаления контрацептива фертильность быстро восстанавливается [133]. Механизм действия ЛВМС основан на утолщении шеечной слизи и угнетении функции эндометрия. В большинстве случаев у женщины сохраняется овуляция, даже несмотря на аменорею [131]. ВМС не имеют большого числа противопоказаний, и они подходят для большинства женщин, включая подростков и нерожавших лиц [129]. Противопоказания к использованию ВМС включают беременность, активный цервицит или инфекцию матки, злокачественные опухоли тела или шейки матки, деформацию полости матки, необъяснимое патологическое кровотечение и непереносимость компонентов препарата [134]. Хотя при использовании ЛВМС концентрация левоноргестрела в крови очень низкая, все гормональные контрацептивы, как правило, противопоказаны больным раком молочной железы.

РАСШИРЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СРЕДСТВ

В США растет понимание преимуществ более широкого использования ВМС, включая ЛВМС [129]. Контрацептивный проект Contraceptive CHOICE Project в Сент-Луисе (Миссури) включает женщин (n=5000), которые не желают наступления беременности в течение не менее 1 года, с предоставлением им бесплатной контрацепции в течение до 3 лет. По результатам проекта, при стандартизированном консультировании большинство женщин (68%) выбирают обратимые контрацептивы длительного

Медицинские книги
@medknigi

действия (ЛВМС — 45%, медьсодержащую ВМС — 10% и этоногестреловые имплантаты — 13%) [135]. Через 12 и 24 мес показатели продолжения применения ЛВМС составили 88 и 79%, медьсодержащей ВМС — 84 и 77%, этоногестреловых имплантатов — 83 и 69% соответственно [136]. По показателям удовлетворенности эти методы превосходили другие виды контрацепции, включая ОК и инъекции ДМПА. Кроме того, у женщин в Сент-Луисе, которые принимали участие в проекте Contraceptive CHOICE Project, показатели незапланированной беременности, родов и абортов были значительно ниже по сравнению с общей популяцией США [137].

Подростки в этом исследовании также часто выбирали ВМС и имплантаты [138]. При правильном консультировании о профилактике ЗППП, и ожидаемым побочным эффектам и их коррекции в настоящее время допускается использование ВМС у подростков в качестве безопасного и эффективного метода [8, 139]. У подростков и молодых женщин, которые используют методы, не требующие частого повторного введения, выше частота продолжения контрацепции и ниже показатели повторной незапланированной беременности [140]. Кроме того, использование обратимых методов контрацепции длительного действия непосредственно после аборта позволяет снизить частоту повторных абортов [141, 142].

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, ВЫПАДЕНИЕ И ПЕРФОРАЦИЯ МАТКИ

Как и для ДМПА и других контрацептивов прогестагенового ряда, прорывное маточное кровотечение является самой частой причиной отказа от ЛВМС [143]. Прорывное кровотечение чаще всего развивается в течение первых месяцев использования, и, как правило, его частота уменьшается со временем. К 12 мес примерно у 50% женщин развивается аменорея или снижается частота кровотечений. При использовании 13,5 мг ЛВМС в течение 12 мес у 26% женщин появляются аменорея или редкие кровотечения [144]. Оценка предпочтений и приемлемости нарушений менструального цикла имеют большое значение для снижения частоты отказа от контрацепции. Адекватное и специфическое консультирование по возможным изменениям характера менструаций перед установкой спирали позволяет повысить комплаентность. Самой частой причиной неэффективности ВМС является выпадение, частота которого составляет 2–4%. Его риск выше у нерожавших женщин и при тяжелой дисменорее или аденомиозе матки, аномалиях полости матки и в случае введения непосредственно после родов [129, 145]. USMEC поддерживают раннюю установку спирали при аборте в I триместре (категория 1) и II триместре (категория 2) [8]. Систему можно устанавливать через 4 нед после родов (категория 1). Также возможна ранняя установка в течение 10 мин после удаления плаценты (категория 2), если отсутствуют признаки послеродового сепсиса. Частота выпадения при ранней установке варьирует от 10 до 20%, с более низкими показателями после кесарева сечения. Поскольку выпадение, как правило, происходит в течение первых нескольких месяцев, женщинам рекомендуется наблюдаться у врача в течение первых 12 нед.

Перфорация матки встречается редко, но является потенциально серьезным осложнением установки ЛВМС. Частота перфорации составляет около 1 случая на 1000. Риск в 6 раз выше во время лактации, хотя абсолютные показатели все равно остаются низкими [146].

ИНФЕКЦИЯ ВЕРХНИХ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ И БЕСПЛОДИЕ

Внутриматочные контрацептивы не повышают риск тазовых инфекций [147]. Установка системы незначительно повышает риск инфекции в течение первых 20 дней [148]. В литературе отсутствуют данные о повышении риска последующего бесплодия при использовании ВМС [149]. Спираль можно устанавливать нерожавшим женщинам и подросткам [8].

При установке ВМС не требуется профилактический прием антибиотиков. При рутинном обследовании перед установкой ВМС проводится сбор клинического анам-

Медицинские книги
@medknigi

неза (включая сексуального) с целью выявления женщин с высоким риском ЗППП: анализы на ЗППП выполняются селективно, не на рутинной основе. Даже в группе высокого риска анализ в день установки спирали не уступает по безопасности предварительному анализу по риску воспалительных заболеваний органов малого таза [150]. ВМС нельзя устанавливать женщинам с активными воспалительными заболеваниями органов малого таза, гнойным цервицитом или хламидийной или гонорейной инфекцией [8]. Инфекция шейки матки или влагалища не требует удаления ВМС [9]. При развитии воспалительных заболеваний органов малого таза и наличии ВМС показано лечение согласно рекомендациям CDC по ЗППП, и при клиническом ответе спираль можно оставить [9].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Низкий, но определяемый уровень прогестагенов при использовании ЛВМС вызывает опасения в отношении обмена глюкозы, жиров и артериального давления. Однако в хорошо спланированных исследованиях эти опасения не подтверждены [131]. Результаты свидетельствуют о том, что ЛВМС безопасна у пациентов с СД, артериальной гипертензией или гиперлипидемией [8]. Прогестагены не повышают риск тромбоэмболических осложнений, и ЛВМС не связана с венозными или артериальными тромбозами [151].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-СОДЕРЖАЩЕЙ ВНУТРИМАТОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПО НЕКОНТРАЦЕПТИВНЫМ ПОКАЗАНИЯМ

Тяжелое менструальное кровотечение

Высокие дозы левоноргестрела в спирали имеют доказанную эффективность при тяжелых менструальных кровотечениях. В сравнительных исследованиях показана сопоставимая эффективность спирали с другими органосохраняющими вмешательствами (тотальная абляция эндометрия, трансцервикальная резекция эндометрия). Для многих женщин данный метод является приемлемой альтернативой гистерэктомии, и он дает сравнимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, при менструальных нарушениях [145, 152, 153]. Хотя 43% женщин, которые используют ЛВМС для лечения патологического маточного кровотечения, в последующем проводится гистерэктомия, спираль обеспечивает снижение прямых и непрямых затрат в течение 5 лет по сравнению с ранней гистерэктомией [152, 154].

Симптоматические миомы и аденомиоз матки

По данным литературы, ЛВМС также эффективна для лечения тяжелых менструальных кровотечений, связанных с миомой матки [155, 156]. Однако тяжелое кровотечение чаще вызвано подслизистыми миомами, при которых выше риск выпадения ЛВМС, поскольку они деформируют полость матки [157]. По этой причине эффективность ЛВМС, вероятно, зависит от числа, размера и локализации миом в полости матки. Аденомиоз матки представляет собой распространенное, доброкачественное состояние, которое может вызывать тяжелое менструальное кровотечение и тазовую боль. Данные небольшого числа исследований свидетельствуют о том, что ЛВМС уменьшает кровотечение и боль в данной группе больных [158, 159].

Эндометриоз

В небольших проспективных исследованиях 52 мг ЛВМС для лечения тазовой боли и дисменореи, связанных с эндометриозом, получены впечатляющие результаты. Спираль предлагает хорошее купирование симптомов, по крайней мере, в ближайшем периоде, и она эффективна после хирургического лечения эндометриоза. Ограничением этих исследований были небольшой объем выборки и значительные вариации критериев включения, стадии и локализации процесса [160]. В рандомизированном исследовании с небольшой длительностью наблюдения показана

Медицинские книги
@medknigi

сопоставимая эффективность ЛВМС и аналогов ГнРГ для снятия болевого синдрома при эндометриозе [161]. Преимущества ЛВМС в этой группе больных включают отсутствие гипоэстрогенемии, наблюдаемой в группе аналогов ГнРГ, а также низкую стоимость. Наблюдение в течение 3 лет не показало дальнейшего уменьшения тазовой боли после 12 мес применения [162]. Необходимо провести дополнительные исследования для подтверждения первых результатов и определения оптимального способа интеграции ЛВМС в современные клинические протоколы. Как ожидалось, во всех исследованиях в группе ЛВМС была выше частота нарушений менструального цикла.

Защита эндометрия во время заместительной терапии эстрогенами

Убедительные данные свидетельствуют об эффективности длительного использования ЛВМС для подавления функции эндометрия на фоне заместительной терапии эстрогенами, и в других странах спираль одобрена к применению по этому показанию [163]. Однако 52 мг ЛВМС имеет относительно большой размер, и ее сложно установить в матку женщины постменопаузального возраста. В таких случаях отдается предпочтение небольшой спирали с 13,5 мг левоноргестрела.

Необходимо провести исследования приемлемости, а также определить наименьшую эффективную дозу левоноргестрела, требуемую для подавления функции эндометрия [164].

Защита эндометрия при использовании тамоксифена

Тамоксифен часто используется в качестве адъювантной гормональной терапии для лечения рака молочной железы с экспрессией рецепторов эстрогенов у пациенток пременопаузального возраста и отдельных больных постменопаузального возраста. Во второй группе тамоксифен повышает риск развития полипов, гиперплазии и рака эндометрия. Авторы систематического обзора по использованию 52 мг ЛВМС для профилактики патологии эндометрия у женщин, получающих тамоксифен, пришли к выводу, что спираль снижает риск полипов эндометрия, но ее влияние на гиперплазию или рак эндометрия не определено [165]. При использовании спирали выше риск прорывных кровотечений, что повышает необходимость диагностических вмешательств в этой группе высокого риска. FDA относит рак молочной железы в анамнезе в качестве противопоказания ко всем контрацептивам прогестагенового ряда, включая ЛВМС. Отражая противоречия в отношении безопасности ЛВМС у больных раком молочной железы, по рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов в этой группе нельзя использовать ВМС [166].

Лечение гиперплазии или рака эндометрия

Эффективность ЛВМС при гиперплазии эндометрия до конца не изучена [167]. В небольших проспективных исследованиях и одном РКИ показано, что спираль является эффективной и безопасной альтернативой для лечения женщин пери- и постменопаузального возраста с гиперплазией эндометрия без атипии [168, 169]. При наличии атипии ЛВМС менее эффективна в достижении регрессии, но не уступает ПТП [168, 170]. Хотя гистерэктомия представляет собой оптимальный метод лечения раннего рака эндометрия, в ряде случаев при гиперплазии эндометрия с атипией или раннем раке используют контрацептивы прогестагенового ряда, если женщины хотят сохранить фертильность. Результаты небольших исследований, включавших отобранных больных, свидетельствуют о том, что внутриматочные контрацептивы прогестагенового ряда могут быть альтернативным методом лечения больных с высоким хирургическим риском [171]. Необходимо провести более крупные исследования, чтобы лучше определить эффективность ЛВМС в этой группе больных.

Медицинские книги
@medknigi

Контрацептивные имплантаты

Имплантаты обеспечивают длительную, высокоэффективную, удобную и обратимую контрацепцию. Все подкожные имплантаты у женщин содержат препараты прогестагенового ряда. Эти методы являются прекрасным выбором для лиц с противопоказаниями к комбинированной гормональной контрацепции и для тех, кто хочет длительной защиты от беременности, от которой можно быстро отказаться. Единственным подкожным имплантатом в США является Nexplanon (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ) (рис. 2.4), выпущенный в 2006 г. В 2011 г. он заменил Implanon – этоногестреловый имплантат первого поколения. Система стала рентгеноконтрастной.



Рис. 2.4. Nexplanon

Nexplanon содержит 68 мг этоногестрела в виде стержня, вживляемого подкожно [172]. Срок службы Nexplanon составляет 3 года, он имеет прекрасную эффективность на протяжении всего времени, его легко вживлять и удалять. Его можно применять в период лактации и при дисменорее, и он не оказывает влияния на массу тела, акне, обмен жиров или ферменты печени; описано лишь незначительное снижение минеральной плотности костной ткани [173]. Как и другие ПТП, при использовании этоногестреловых имплантатов часто развиваются прорывные кровотечения.

ОПИСАНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Стержень Nexplanon выделяет этоногестрел, ранее известный как 3-кетодезогестрел, биологически активный метаболит дезогестрела [173]. Этоногестрел также выпускается в виде контрацептивного вагинального кольца. Стержень имеет длину 4 см и толщину 2 мм, он рентгеноконтрастный и состоит из нерассасывающегося материала этиленвинилацетата, импрегнированного 68 мг этоногестрела (см. рис. 2.4). Сополимер этиленвинилацетата обеспечивает контролируемое выделение гормонов в течение 3 лет применения. Каждый имплантат выпускается в виде одноразовой стерильной системы для подкожного введения. Максимальная концентрация этоногестрела в крови, как правило, достигается к 4-му дню после введения. Через 1 год уровень этоногестрела незначительно снижается, и он еще больше опускается через 3 года, но все время остается выше порога, необходимого для подавления овуляции [172]. Через 1 нед после удаления в большинстве случаев уровень в крови становится неопределяемым, а через 6 нед, как правило, наступает овуляция. Несмотря на эффективное подавление овуляции, эстрадиол находится на уровне ранней фолликулярной фазы, и имплантаты не вызывают гипоэстрогенемию. По этой причине и на основании ограниченных результатов считается, что этоногестреловые имплантаты не оказывают клинически значимого неблагоприятного влияния на минеральную плотность костной ткани [173].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Контрацептивное действие Nexplanon преимущественно основано на ингибировании овуляции, хотя также наблюдается некоторое утолщение шеечной слизи [174]. Этоногестреловые имплантаты обладают высокой эффективностью. В интегрированном анализе 111 международных исследований, которые включали более 900 здоро-

Медицинские книги
@medknigi

вых женщин в возрасте от 18 до 40 лет, после вживления имплантатов не зарегистрировано наступления беременностей. При этом 6 беременностей развились в течение первых 14 дней после имплантации. Включая эти 6 беременностей, кумулятивный индекс Перля (процент наступления беременностей на 100 женщин-лет) составил 0,38 (индекс через 1 и 2 года – 0,27 и 0,30 соответственно) [174]. После удаления имплантата быстро восстанавливаются нормальная овуляция и фертильность.

Описанные случаи беременности при использовании имплантатов в основном связаны с недиагностированной беременностью на момент вживления и с неправильной техникой. Согласно постмаркетинговым данным, в реальной клинической практике процент наступления беременностей составляет 1,07 на 1000 имплантатов [175]. Из 218 беременностей в австралийском исследовании у 45 женщин не было достаточных данных для оценки причины неэффективности контрацепции, а 46 пациенток были беременными перед вживлением имплантата. Из оставшихся 127 случаев 84 женщинам неправильно вживили имплантат. Другие причины включали неправильное время введения (19 случаев), выпадение имплантата (3 случая) и взаимодействие с препаратами, индуцирующими ферменты печени (8 случаев). В оставшихся 13 случаях причиной была неэффективность препарата. Однако даже с учетом этих случаев Nexplanon остается одним из наиболее эффективных методов контрацепции.

В литературе описаны случаи наступления беременности, связанные с приемом антиконвульсантов, в частности карбамазепина [175], поэтому контрацептивные имплантаты не рекомендуются женщинам, принимающим противосудорожные или другие препараты, индуцирующие ферменты печени [8]. В регистрационные исследования этоногестреловых имплантатов не включали женщин с избыточной массой или ожирением. В проспективном исследовании, в которое вошло 1168 женщин (28% с избыточным весом, 35% с ожирением), не выявлено зависимости эффективности контрацепции и ИМТ [176].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРОФИЛЬ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Nexplanon часто вызывает нерегулярные и прорывные кровотечения, как и другие постоянно применяемые ПТП. Согласно объединенным данным 11 исследований, самые частые варианты нарушений менструального цикла включают аменорею (22%), редкие кровотечения (34%), частые кровотечения (7%) и частое или продолжительное менструальное кровотечение или их сочетание (18%) [174]. Хотя характер менструального кровотечения нельзя прогнозировать, длительность менструаций по дням не увеличивается. Клинически важным является то, что изменения менструаций в период первых 3 мес определяет последующие менструальные кровотечения [177]. В группе женщин с благоприятным характером кровотечений в течение первых 3 мес он, как правило, сохраняется на протяжении 2 лет, а в группе с неблагоприятными исходными изменениями шанс улучшения характера менструаций составляет, как минимум, 50%. Только 11,3% больных отказываются от контрацепции вследствие нерегулярных менструаций, преимущественно из-за длительного кровотечения и частых нерегулярных кровотечений [177]. У большинства женщин с исходной дисменореей (77%) благодаря подавлению овуляции наблюдается полное устранение симптомов. Эффективное консультирование о возможных изменениях характера менструаций перед вживлением позволяет улучшить частоту продолжения контрацепции [178]. Несмотря на обширные клинические исследования препаратов для улучшения характера менструаций на фоне контрацептивов прогестагенового ряда длительного действия, в настоящее время отсутствует метод с доказанной эффективностью [178]. При необходимости укорочения эпизода кровотечения Практические рекомендации США по контрацепции (USSPR) рекомендуют два варианта:

- НПВС в течение 5–7 дней;
- низкие дозы КОК или эстрогенов в течение 10–20 дней [9].

Медицинские книги
@medknigi

Эти методы позволяют сократить эпизод кровотечения и дают временное улучшение, но не влияют на характер менструаций в отдаленном периоде.

В ряде исследований отмечалось небольшое (<1 кг) увеличение массы тела после вживления имплантатов [174], хотя только 3–7% женщин просят удалить имплантат из-за изменения массы. Аналогично эффектам ПТП, в 15% случаев появляются кисты яичника. В большинстве случаев они регрессируют самостоятельно и не требуют дополнительного лечения [179]. Nexplanon не влияет на состав грудного молока или на рост ребенка до 3 лет. Данные небольшого числа исследований свидетельствуют о безопасности этоногестреловых имплантатов во время лактации [180]. В липидограмме отмечается снижение уровня общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП. В ряде публикаций показано уменьшение уровня триглицеридов. Хотя наблюдается небольшое снижение отношения ЛПВП/ЛПНП, оно не настолько выражено, чтобы иметь клинические последствия. Этоногестреловые имплантаты не повышают риск ССЗ [181].

ВЫБОР ПАЦИЕНТОВ

Перед тем как рекомендовать контрацептивные имплантаты, врач должен оценить показания и противопоказания к их использованию. Противопоказаний к имплантатам этоногестрела немного, и они включают рак молочной железы, прием препаратов, индуцирующих ферменты печени, необъяснимое или невыясненное патологическое маточное кровотечение, тяжелый цирроз печени, системную красную волчанку, с антифосфолипидными антителами или неизвестным их уровнем, и опухоли печени [8]. В литературе описан случай неэффективности этоногестрелового имплантата у женщины, получавшей антиретровирусный препарат эфавиренз [182]. Во время консультирования врачу необходимо обсудить все переживания и страхи женщин по данному методу контрацепции. В частности, пациентки могут быть обеспокоены удалением системы, хотя проблемы при использовании устройств с одним стержнем, таких как Nexplanon, встречаются редко. Врач должен заранее обсуждать побочные эффекты (особенно нерегулярные менструальные кровотечения), так как неожиданные побочные эффекты могут привести к тому, что женщины просят удалить имплантат раньше времени. Данный метод контрацепции не защищает от ЗППП. По этой причине и поскольку он подходит для всех сексуально активных женщин, следует помнить о безопасных половых контактах. Кандидатами для имплантируемых контрацептивов являются женщины, которым требуется длительный обратимый контроль рождаемости, у которых нет противопоказаний к этоногестрелу, если они согласны с необходимостью вживления и удаления системы и готовы к изменениям характера менструаций.

ВЖИВЛЕНИЕ И УДАЛЕНИЕ

Правильная техника установки и удаления является обязательной для эффективной контрацепции и профилактики осложнений. Время вживления зависит от предыдущего использования контрацепции и конкретной ситуации [9]. В США система Nexplanon доступна только для врачей, которые прошли обучение по вживлению и удалению, проводимое производителем. Правильное обучение врачей позволяет снизить частоту осложнений при использовании системы. Осложнения при вживлении встречаются редко (<2%), но могут включать локальную боль, инфекцию или кровотечение [173]. При этом рутинное наблюдение после вживления не показано [9].

Срок службы Nexplanon составляет 3 года, после чего его необходимо удалять. Длительное использование в течение более 3 лет не связано с какими-либо специфическими осложнениями, кроме беременности. Перед удалением необходимо пропальпировать имплантат. В стерильных условиях над ним выполняется 2–3 мм вер-

Медицинские книги
@medknigi

тикальный разрез. Затем удаляют стержень по технике «выдавливания», описанной Pymar и соавт. для удаления системы Norplant [183]. При правильном вживлении имплантата его удаление не вызывает сложностей и занимает менее 5 мин. Самой частой проблемой является слишком глубокое вживление имплантата. Если его не удается пропальпировать, перед удалением используют рентгенологические методы.

НЕОТЛОЖНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Неотложная контрацепция проводится для профилактики наступления беременности после незащищенного полового акта (включая сексуальное насилие) или выявленной неэффективности контрацептивов [184]. Таблетки для неотложной контрацепции (ТНК) представляют собой скорее запасной вариант для разового использования, чем регулярный метод контрацепции. Хотя неотложную контрацепцию иногда называют постконтальной контрацепцией или «таблетками на следующее утро», эти названия не отражают ее сути, поскольку подразумевают, что ее можно проводить только утром после незащищенного полового акта. Неотложная контрацепция позволяет снизить риск незапланированной беременности в течение 5 дней после полового акта. Она показана всем женщинам с риском незапланированной беременности, включая подростков и жертв сексуального насилия.

В исследованиях показано, что обеспечение доступа к неотложной контрацепции повышает частоту ее использования, но остается непонятным, как это влияет на частоту незапланированной беременности или абортов [185]. Хотя доступ считается важным фактором, более сильной определяющей конечного результата является то, как женщины применяют неотложную контрацепцию. По данным литературы, даже при наличии дома необходимых препаратов женщины часто не используют ее после незащищенного полового акта. Самой частой причиной является отсутствие понимания риска беременности или пренебрежение этим риском [186]. Хотя накапливаются данные и улучшается доступ к неотложной контрацепции в общественном здравоохранении, более эффективным способом снижения частоты незапланированной беременности и абортов остается регулярная, непрерывная контрацепция.

Режимы неотложной контрацепции

В настоящее время в США для неотложной контрацепции выпускают следующие препараты: 1,5 мг левоноргестрела (Plan B One-Step, Next Choice), 30 мг УПА и медьсодержащую ВМС T 380A (Paragard). В 2006 г. Plan B (дженерик, Next Choice, Watson Pharmaceuticals) появился в виде двух таблеток левоноргестрела по 0,75 мг. Его необходимо принимать не позднее 72 ч после незащищенного полового акта, хотя по клиническим рекомендациям прием возможен в течение 120 ч [184]. Данный режим неотложной контрацепции препаратами прогестагенового ряда переносится лучше, чем более ранний препарат Yuzpe, который содержал высокие дозы КОК. После этого в 2009 г. появился препарат Plan B One-Step (Teva Women's Health, Inc.), таблетки с 1,5 мг левоноргестрела, принимаемые однократно. После длительных политических дебатов в США препараты левоноргестрела теперь продаются в аптеках в свободном доступе лицам старше 17 лет и по рецепту подросткам младше 17 лет [187, 188]. Попытки убрать возрастные ограничения для нерецептурной продажи провалилась в 2011 г. [189]. УПА одобрен в США в 2010 г. для неотложной контрацепции и носит торговое название «Ella» (HRA Pharma, Paris, France) [190]. Его необходимо использовать не позднее 5 дней после незащищенного полового акта, и он продается только по рецепту. Препарат представляет собой модулятор рецепторов прогестерона и относится к тому же классу, что и мифепристон, но превосходит по эффективности левонор-

Медицинские книги
@medknigi

гестрел [191]. Единственным противопоказанием к ТНК является непереносимость действующего вещества или беременность. Следует отметить, что в течение 36 ч после приема УПА необходимо воздержаться от кормления грудью.

Для неотложной контрацепции в течение 5 дней после незащищенного полового акта также используется медьсодержащая ВМС Т 380А, если женщина хочет продолжить использовать спираль длительное время. Логистика применения медьсодержащих ВМС для неотложной контрацепции в США сложнее, чем для пероральных режимов. В настоящее время среди женщин США растет интерес к этому методу, поскольку он имеет преимущества в виде длительной контрацепции и снижения последующего риска незапланированной беременности [192, 193].

Механизм действия

Действие гормональной неотложной контрацепции основано на нескольких механизмах, которые до конца не изучены. Поскольку сперматозоиды остаются жизнеспособными в половых путях женщины в течение 5 дней, но фолликул может быть оплодотворен только в течение 1 дня после овуляции, механизм действия, скорее всего, зависит от того, когда проводится неотложная контрацепция по отношению к половому акту и времени овуляции. В настоящее время нет данных в поддержку теории, что гормональная неотложная контрацепция препятствует событиям, происходящим после оплодотворения, и большинство публикаций свидетельствуют о предотвращении самого оплодотворения [194]. Поскольку ТНК не влияют на наступившую беременность, которая начинается при имплантации оплодотворенной яйцеклетки, гормональная неотложная контрацепция не показана для стимуляции аборта [195]. Медьсодержащие ВМС действуют преимущественно путем нарушения имплантации, поскольку ионы меди токсичны для сперматозоидов и яйцеклетки [196]. При этом, учитывая ее высокую эффективность, нельзя исключить вторичный механизм препятствования имплантации [194].

Эффективность

Эффективность неотложной контрацепции зависит от механизма действия и времени проведения после незащищенного полового акта. Вероятность наступления беременности после одного незащищенного полового акта (3–8%) варьирует в зависимости от дня менструального цикла и фертильности пары [197]. Расчет эффективности неотложной контрацепции сложный, поскольку невозможно знать, сколько бы могло развиться беременностей. При этом известно, что неотложная контрацепция с использованием левоноргестрела превосходит по эффективности отсутствие лечения после однократного незащищенного полового акта [198]. В инструкции Plan B указано, что эффективность профилактики составляет 89%. Если 100 женщин совершат незащищенный половой акт в течение 2-й или 3-й недели цикла и не проведут неотложную контрацепцию, примерно у 8 из них наступит беременность, но при использовании неотложной контрацепции, как правило, этот показатель снижается до 1. Прием 1,5 мг левоноргестрела в виде одной дозы сопоставим по эффективности с разделенной на две таблетки дозой по 0,75 мг, но одну дозу удобнее принимать [199]. Время приема левоноргестрела значительно влияет на его эффективность. Задержка на 12 ч после незащищенного полового акта повышает вероятность наступления беременности почти на 50%, и эффективность неотложной контрацепции снижается по линейной зависимости от времени [200].

УПА превосходит по эффективности неотложную контрацепцию левоноргестрелом при приеме в течение от 24 ч до 5 дней после незащищенного полового акта или

Медицинские книги
@medknigi

подозрении на неэффективность используемого контрацептива [201]. В отличие от левоноргестрела, УПА препятствует разрыву фолликула после выброса ЛГ, поэтому он более эффективен в предотвращении овуляции [202, 203]. Объединенные данные 2 исследований позволили провести анализ достаточно крупной выборки больных, в котором показано почти двукратное снижение риска беременности по сравнению с левоноргестрелом у женщин, которым проводится неотложная контрацепция в течение 120 ч после полового акта (ОР 0,55; 95% ДИ 0,32–0,93) [201]. Если неотложная контрацепция используется в течение 24 ч после полового акта, риск беременности по сравнению с левоноргестрелом снижается почти на 2/3 (ОР 0,35; 95% ДИ, 0,11–0,93).

Факторы риска неэффективности пероральной неотложной контрацепции включают массу тела, половые акты во время фертильного периода цикла и повторные незащищенные половые акты в течение одного цикла [204]. Предварительные данные стали поводом для беспокойства в отношении эффективности ТНК у женщин с избыточной массой тела и ожирением. В одном исследовании показано, что при ожирении риск беременности при приеме ТНК в 3 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела (ОР 3,60; 95% ДИ, 1,96–6,53, p <0,001) [204]. У женщин с избыточной массой тела и ожирением левоноргестрел уступает по эффективности УПА, и он теряет свою эффективность при ИМТ >26 кг/м^2, а УПА сохраняет действие при ИМТ <34 кг/м [205]. Без сомнения, наиболее эффективным методом неотложной контрацепции является медьсодержащая ВМС Т 380А, для которой процент наступления беременностей составляет менее 1 на 1000 и не зависит от массы тела [196].

Показания

Неотложная контрацепция показана женщинам с риском незапланированной беременности из-за неэффективности контрацепции или незащищенного полового акта. Эксперты рекомендуют заранее предоставлять препараты для неотложной контрацепции [206]. Однако в опросах показано, что уровень знаний и использование неотложной контрацепции в США у женщин и врачей остаются низкими [184, 207]. Относительно небольшое число женщин, обращающихся за прерыванием беременности или антенатальной помощью, знают о неотложной контрацепции.

Перед назначением ТНК не требуется клинического обследования или теста на беременность [9]. В настоящее время отсутствуют противопоказания к ТНК, что связано с небольшой длительностью использования [8]. Беременность является относительным противопоказанием, поскольку неотложная контрацепция неэффективна при диагностированной беременности. Данных по тератогенному эффекту не получено. Согласно USMEC, женщины с внематочной беременностью в анамнезе, ССЗ, мигренью или болезнями печени, а также в период лактации могут использовать неотложную контрацепцию [8]. У лиц с тяжелыми синдромами мальабсорбции и принимающих препараты, индуцирующие ферменты печени, или определенные антиретровирусные средства, ТНК может быть менее эффективной. Противопоказания к использованию медьсодержащей ВМС для неотложной контрацепции такие же, как и для регулярной контрацепции.

Побочные эффекты

FDA оценивает неотложную контрацепцию левоноргестрелом как достаточно безопасную, чтобы она продавалась без рецепта лицам старше 17 лет. Подросткам в возрасте 16 лет и моложе неотложную контрацепцию левоноргестрелом можно использовать только по рецепту или без рецепта в штатах с прямым доступом в аптеках.

Медицинские книги
@medknigi

Не все аптеки продают Plan B или участвуют в этой программе, но эта информация находится в открытом доступе [208]. Хотя УПА продается только по рецепту, он имеет прекрасный профиль безопасности [199]. Побочные эффекты медьсодержащей ВМС для неотложной контрацепции сопоставимы с ее использованием для длительной контрацепции.

В литературе не описано летальных исходов или серьезных осложнений, напрямую связанных с неотложной контрацепцией. Самые частые побочные эффекты ТНК включают тошноту, рвоту и нерегулярные кровотечения, которые развиваются в 20% случаев. К другим нежелательным явлениям легкой степени, описанным в исследованиях, относят головокружение, слабость, болезненность молочных желез, головную боль и боль в животе [199]. Если в течение 3 ч после использования неотложной контрацепции появляется рвота, большинство экспертов рекомендуют повторить дозу [9].

Нерегулярное кровотечение, вызванное гормональной неотложной контрацепцией, как правило, проходит к следующему менструальному циклу. Мажущие кровянистые выделения в период между менструациями возникают редко, с частотой в исследованиях от 3 до 37%. После гормональной неотложной контрацепции менструации обычно наступают в течение 1 нед до или после ожидаемого времени. При задержке начала месячных более 1 нед или при меньшем объеме выделений, чем обычно, необходимо выполнить тест на беременность. Поскольку гормональная неотложная контрацепция может задерживать овуляцию, женщина может забеременеть в более позднее время цикла, поэтому *сразу же* после неотложной контрацепции ей необходимо начинать регулярную контрацепцию [9]. Кроме того, женщине необходимо обращаться к врачу при сохранении нерегулярных кровотечений или боли в животе, так как эти симптомы могут быть связаны со спонтанным абортом или внематочной беременностью.

СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, СВЯЗАННЫЕ С КОНТРАЦЕПЦИЕЙ

Гормональная контрацепция у подростков

Хотя показатели беременности у подростков снижаются, в США они выше, чем в других западных индустриальных странах [6]. Примерно 80% этих беременностей являются незапланированными, и из них 26% заканчиваются абортом, 60% — рождением живых детей, а 15% — невынашиванием. Беременность и материнство в подростковом возрасте считаются предшественниками плохих медицинских, образовательных и психосоциальных показателей у матери и ребенка [7]. У подростков повышен риск преждевременных родов, низкой массы ребенка при рождении, неонатальной смерти и последующих проблем с поведением и академическим образованием у детей. Подростковый возраст матери является фактором передачи бедности между поколениями [209]. В исследованиях показано, что сексуально активные подростки должны быть более мотивированы в отношении контрацепции, если они преуспевают в учебе, считают, что беременность помешает их целям, и состоят в стабильных отношениях с сексуальным партнером [7, 210].

Вопросы контрацепции, которые необходимо обсуждать с подростками, включают потенциально высокую фертильность, высокую частоту незащищенных половых актов, повышенный риск сексуального насилия и ЗППП [211]. Стабильное и правильное использование методов контрацепции в подростковом возрасте затруднительно, поэтому более эффективны контрацептивы длительного действия [212]. Подросткам

Медицинские книги
@medknigi

доступны инъекции ДМПА, контрацептивные имплантаты и ВМС [213, 214]. При правильном отборе и консультировании ВМС и имплантаты являются эффективными вариантами контрацепции [215]. Врачи также должны помнить о юридической стороне назначения контрацепции несовершеннолетним в штатах, в которых они практикуют [216].

Для сексуально активных подростков необходимо проводить ежегодные консультации по ответственному поведению по отношению к своему здоровью, включая воздержание, использование латексных презервативов для профилактики ЗППП и соответствующих методов контроля рождаемости, наряду с инструкциями по их правильному применению [209]. Подросткам следует беспристрастно рекомендовать использование презервативов во время анального и орального полового акта. Барьеры к эффективной контрацепции в подростковом возрасте включают отсутствие перспективного планирования, бессознательные половые связи, отсутствие конфиденциальности оказания помощи, страх неодобрения родителями и врачами, отсутствие подростковых служб, языковые и культурные барьеры, боязнь гинекологического осмотра, а также стоимость [217]. Эффективной контрацепции также препятствуют неправильные представления, в том числе влияние на набор массы тела, последующую фертильность, акне и риск рака, поэтому необходимо тщательно обсуждать эти вопросы. Национальная кампания по предотвращению подростковой и незапланированной беременности создала сайт, на котором представлена прекрасная информация, инструменты решения и напоминания, специально разработанные для молодых женщин [218].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Хотя КОК, пластыри и кольца представляют собой безопасные и эффективные методы контрацепции для подростков, многих молодых женщин не обучают правильному использованию и возможным нежелательным эффектам. Они могут применять гормональные контрацептивы короткого действия с перерывами, что приводит к высокой частоте беременностей [217]. Во время консультирования важно представлять четкие устные и письменные инструкции по началу контрацепции, правильному использованию и тому, что делать при пропуске одной и более таблеток или при неправильном использовании пластыря или кольца. Кроме того, ПТП хуже подходят для подростков, поскольку требуют более строгого соблюдения схемы использования.

Начало или продолжение гормональной контрацепции у подростков или женщин старшего репродуктивного возраста не требует физикального исследования органов малого таза, скрининга рака шейки матки или ЗППП [9]. Минимальное обследование включает сбор анамнеза в отношении возможных противопоказаний, измерение артериального давления и тест на беременность [219]. Перед назначением КОК рекомендуется обучать женщин правильному использованию, тактике при пропуске таблеток и нежелательным явлениям. Скрининг ЗППП или рака шейки матки проводится в соответствии с возрастом и не зависит от использования контрацептивов. CDC рекомендует выполнять скрининг хламидийной и гонорейной инфекции женщинам до 26 лет, который можно выполнять с помощью анализа мочи или мазка из влагалища без осмотра в зеркалах [220]. Для профилактики ЗППП следует использовать презервативы в сочетании с гормональными контрацептивами.

Первое наблюдение после начала приема КОК проводится через 8–12 нед для оценки правильного использования и нежелательных явлений. Рекомендуемый интервал для последующего наблюдения составляет 6–12 мес. Для неотложной контрацепции большое значение имеет обучение и непрерывное консультирование, чтобы обеспечить правильное использование. Многие подростки обеспокоены тем, что КОК вызывают увеличение массы тела или акне, и эти вопросы необходимо обсуждать напря-

Медицинские книги
@medknigi

мую [217]. В настоящее время доступны жевательные таблетки, более приемлемые для молодых женщин, которым трудно запивать обычные таблетки. Прорывное кровотечение подростками воспринимается хуже, чем взрослыми женщинами. Врачам необходимо помнить о том, что прорывные кровотечения в этой группе высокого риска могут свидетельствовать об инфекции шейки матки и влагалища, вследствие чего рекомендуется проводить обследование и лечение.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

У подростков наблюдается высокая частота отказа от использования ДМПА, и через 12 мес примерно половина женщин прекращают этот метод контрацепции [221]. Поскольку ДМПА подавляет овуляцию в течение длительного времени, он защищает многих подростков от незапланированной беременности, несмотря на непостоянное использование. Самой частой причиной отказа от ДМПА является повышение массы тела, и оно чаще встречается у подростков афроамериканской расы [110]. Хотя снижение минеральной плотности костной ткани вызывает беспокойство в подростковом возрасте, по заявлению Общества подростковой медицины, ДМПА представляет собой крайне эффективный метод контрацепции, а вопросы снижения минеральной плотности необходимо обсуждать в контексте возможного восстановления костной ткани после прекращения контрацепции, низкого риска переломов и преимуществ профилактики незапланированной беременности в подростковом возрасте [118].

Гормональная контрацепция в послеродовом периоде и периоде лактации

Послеродовой период является критическим для начала контрацепции, чтобы достичь оптимального интервала перед следующей беременностью [222]. Ранний послеродовой период считается идеальным для начала контрацепции по причине доступа и комплаентности. При позднем начале контрацепции после стандартного 6-недельного периода у многих женщин появляется риск незапланированной беременности. К 6 нед после родов до 40% женщин совершают незащищенные половые акты, а примерно у 50% наступает овуляция [223, 224]. Кроме того, не все женщины обращаются к врачам, вследствие чего многие лица не получают должной контрацепции [225]. По этой причине особое значение имеют рекомендации, основанные на доказательствах, по методам контрацепции в послеродовом периоде.

В течение нескольких недель после родов у женщин сохраняется состояние гиперкоагуляции [57]. USMEC рекомендует всем женщинам начинать эстрогенсодержащие методы контрацепции не ранее чем через 3 нед после родов (категория 4). Кроме того, в рекомендациях указано, что преимущества эстрогенсодержащих методов превышают риски (категория 3) в период лактации до 4 нед после родов. В зависимости от других факторов риска венозной тромбоэмболии (например, возраст ≥35 лет, тромбоэмболия в анамнезе, тромбофилия, иммобилизация, переливание крови при родах, ИМТ ≥30, кровотечения в послеродовом периоде, кесарево сечение, преэклампсия и курение), риски эстрогенсодержащих методов превышают преимущества (категория 3) или противопоказаны (категория 4) в течение 6 нед после родов или более [49]. Использование препаратов прогестагенового ряда не ограничено в послеродовом периоде по причине гиперкоагуляции или лактации.

Как правило, комбинированные гормональные контрацептивы не рекомендуются в качестве первой линии кормящим женщинам, так как эстрогеновый компонент может уменьшать выработку молока, калорийность и содержание минералов в молоке в период лактации. Однако использование КОК у кормящих женщин, получающих полноценное питание, не приводит к нарушению развития плода. В система-

Медицинские книги
@medknigi

тическом обзоре РКИ показано низкое качество опубликованных данных, которых недостаточно для оценки влияния гормональной контрацепции на лактацию [226]. Комбинированные гормональные контрацептивы можно использовать после появления грудного молока. USMEC допускают применение эстрогенсодержащих контрацептивов через 30 дней после родов у кормящих женщин без факторов риска венозной тромбоэмболии [49].

Результаты небольшого числа исследований свидетельствуют, что контрацептивы прогестагенового ряда не нарушают лактацию или развитие ребенка в грудном возрасте и не повышают риск тромбоэмболических осложнений [226]. Непосредственно после родов, вне зависимости от ухода за детьми, целесообразно начинать контрацепцию препаратами прогестагенового ряда, включая ДМПА, ПТП и имплантаты [95]. Кроме того, женщинам, у которых нет признаков послеродового сепсиса, можно установить ВМС сразу же после выделения плаценты или не позднее 4 нед после родов [49, 214].

Гормональная контрацепция у женщин старше 35 лет

Возраст сам по себе не является противопоказанием к различным методам контрацепции [8]. Однако с возрастом и сопутствующими заболеваниями повышаются риски, связанные с использованием разных методов. Например, несмотря на низкую частоту венозной тромбоэмболии, инфаркта миокарда и инсульта, риски повышаются с возрастом, а также при наличии ожирения, курении и артериальной гипертензии. Однако, поскольку у худых, здоровых женщин, которые не курят, низкий риск этих редких осложнений, они могут выбирать любой метод, включая комбинированную контрацепцию (КОК, пластыри и вагинальные кольца), до наступления менопаузы [15]. В крупном популяционном исследовании в США типа случай–контроль не выявлено повышения риска инфаркта миокарда или инсульта у здоровых женщин старше 35 лет, которые не курят и принимают КОК с дозой эстрогенов менее 50 мкг [227, 228].

Наиболее эффективными обратимыми методами контрацепции являются методы длительного действия: медьсодержащие ВМС и ВМС с препаратами прогестагенового ряда, а также инъекционные контрацептивы прогестагенового ряда. Поскольку медьсодержащие ВМС являются негормональным средством, а гормональные ВМС и инъекционные контрацептивы прогестагенового ряда не содержат эстрогены, их использование не повышает риск сердечно-сосудистых явлений. В крупных проспективных исследованиях контрацептивов прогестагенового ряда (таблетки, инъекции, имплантаты или ВМС) не показано значительного повышения общей частоты венозной тромбоэмболии, инфаркта миокарда или цереброваскулярных явлений [229–231]. По этой причине женщинам старше 35 лет группы высокого риска доступны безопасные, эффективные методы контрацепции.

Примерно за 4–6 лет до наступления менопаузы женщины вступают в переходный период, и у них изменяется характер менструаций, включая обильные или нерегулярные кровотечения, а также появляются вазомоторные симптомы, например горячие приливы и ночные поты [232]. У здоровых некурящих женщин перименопаузального периода гормональные контрацептивы представляют собой эффективный метод коррекции этих симптомов, вне зависимости от потребности в контрацепции. Использование КОК и ДМПА позволяет уменьшить вазомоторные симптомы в перименопаузальном возрасте, и большинство гормональных контрацептивов эффективны для лечения патологического маточного кровотечения и профилактики гиперплазии эндометрия [15]. Снижение риска рака эндометрия и яичника при использовании гормональной контрацепции имеет особое значение для женщин старшего репродуктивного возраста.

Медицинские книги
@medknigi

Прекращение гормональной контрацепции в период менопаузы

Медиана возраста менопаузы в Северной Америке составляет 51 год, и хотя после 44 лет редко наступает беременность, ее риск не исключен. Оценка уровня ФСГ для определения времени, когда женщина вступит в менопаузу, часто не имеет высокой точности. По этой причине рекомендуется продолжать контрацепцию до возраста 50–55 лет. Большинство женщин могут безопасно использовать контрацепцию до момента, когда они будут уверены в наступлении менопаузы. Решение о прекращении контрацепции включает оценку преимуществ метода, увеличения рисков для здоровья при продолжении применения с возрастом, снижения риска беременности и доступности альтернативных методов (табл. 2.6) [15]. Медьсодержащие ВМС можно безопасно использовать в пред- и менопаузальном периоде до появления патологических кровотечений. При выборе контрацептивов прогестагенового ряда возможные преимущества уменьшения менструального кровотечения и защиты эндометрия превышают риски продолжения терапии, поскольку они не увеличивают частоту артериальных и венозных сердечно-сосудистых осложнений [9]. Здоровые, худые женщины, которые не курят, как правило, могут использовать комбинированные контрацептивы до менопаузального возраста; однако при появлении новых факторов риска ССЗ необходимо повторно оценить выбор метода контрацепции.

Таблица 2.6. Когда отменять контрацептивы

Метод контрацепции	Рекомендации по отмене контрацепции	
	Возраст <50 лет	Возраст ≥50 лет
Негормональные методы	Можно прекращать контрацепцию после 2 лет аменореи	Можно прекращать контрацепцию после 1 года аменореи
Контрацептивы прогестагенового ряда: ВМС, имплантаты, инъекции, таблетки	Можно продолжать до возраста 55 лет	Можно продолжать до возраста 55 лет или перейти на негормональные методы и прекратить использование после 1 года аменореи
Эстрогенсодержащие методы: кольца, пластыри, таблетки	Можно продолжать до возраста 50 лет или дольше при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска	Можно продолжать до возраста 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска или перейти на негормональные методы и прекратить использование после 1 года аменореи

Контрацепция у женщин с сопутствующей патологией

Поскольку беременность у женщин с сопутствующими заболеваниями связана с высоким риском материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, достижение эффективной контрацепции имеет особое значение (табл. 2.7).

Таблица 2.7. Состояния, связанные с повышенным риском нежелательных явлений в случае незапланированной беременности

- Рак молочной железы.
- Осложненное поражение клапанов сердца.
- Сахарный диабет: инсулинозависимый; с нефропатией/ретинопатией/невропатией или другими поражениями сосудов; или длительностью течения >20 лет.
- Рак эндометрия или яичника.
- Эпилепсия.
- Артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление >100 мм рт.ст.).
- Бариатрические операции в течение предыдущих 2 лет.

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 2.7

- ВИЧ/СПИД.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Злокачественная гестационная трофобластическая болезнь.
- Злокачественные опухоли печени (гепатома) и печеночно-клеточный рак.
- Околородовая кардиомиопатия.
- Шистосомоз с фиброзом печени.
- Тяжелый (декомпенсированный) цирроз.
- Серповидноклеточная анемия.
- Трансплантация солидных органов в течение 2 лет.
- Инсульт.
- Системная красная волчанка.
- Тромбогенные мутации.
- Туберкулез.

Примечание. Из Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2010. Vol. 59. P. 1–86.

Врачам необходимо взвешивать риск использования контрацептивов с риском наступления беременности. Хотя в различных исследованиях оценивали безопасность и эффективность гормональных контрацептивов у практически здоровых женщин, к сожалению, в литературе намного меньше данных по лицам с сопутствующей патологией или определенными состояниями. В настоящей главе представлены рекомендации, основанные на информации наиболее высокого качества, которые должны помочь врачам и женщинам с различными медицинскими проблемами выбрать наиболее эффективный метод контрацепции, включая ЛВМС. Важным источником данных, основанных на доказательствах, являются рекомендации CDC (USMEC, 2010) [8].

Тактика контрацепции у женщин с сопутствующей патологией остается затруднительной. Препараты, принимаемые при определенных хронических заболеваниях, могут влиять на эффективность гормональной контрацепции, и беременность в этих случаях несет значительный риск для матери и плода. Различия в составе и формах дозирования гормональных контрацептивов могут по-разному проявляться у пациентов с определенными состояниями. Поскольку трансдермальные формы и вагинальные кольца относительно новые формы, в литературе мало данных по их применению у женщин с сопутствующей патологией. При отсутствии убедительных данных противопоказания к эстрогенсодержащим КОК необходимо рассматривать в качестве противопоказаний к использованию пластырей и вагинальных колец. Врачи должны понимать, что использование негормональной контрацепции, например медьсодержащей ВМС, является безопасным и эффективным методом для многих женщин с сопутствующей патологией.

Гормональная контрацепция у женщин с ожирением

В последнее время увеличивается пропорция американцев с ожирением (ИМТ ≥30) [233]. Проблемы с контрацепцией при ожирении включают возможные осложнения, например венозную тромбоэмболию или снижение эффективности и повышение риска беременности. Перспектива эффективной контрацепции со снижением массы тела открывает окно возможностей для женщин с ожирением, чтобы достичь нормальной массы тела, повысить шанс наступления беременности и снизить частоту ее осложнений [234]. Поскольку беременность в таких случаях несет повышенный риск для матери и плода, врач должен обеспечить безопасную и эффективную контрацепцию, если она не планируется.

Медицинские книги
@medknigi

Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить, снижается ли эффективность комбинированной гормональной контрацепции у лиц с ожирением [235]. Истинные показатели неэффективности контрацепции неизвестны, поскольку в опубликованные клинические исследования, как правило, не включали женщин массой тела более 90 кг. В обсервационных исследованиях получены противоречивые данные, и в большинстве крупных работ не проводились поправки на комплаентность [25, 236]. Эффективность КОК, контрацептивных колец и трансдермальных пластырей преимущественно отражает подавление овуляции, которое зависит от дозы препарата прогестагенового ряда. Время до достижения стабильного уровня левоноргестрела в 2 раза выше у женщин с ожирением, чем с нормальной массой тела; интервал до подавления активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы может удлиняться, в связи с чем при ожирении чаще происходит овуляция [237]. По этой причине стандартный 7-дневный интервал отмены гормонов может повысить риск неэффективной контрацепции, поэтому у женщин с ожирением более целесообразно использовать схему 24/4 или непрерывный прием КОК [238]. В конечном счете неэффективность КОК у пациенток с ожирением на 60–120% выше, чем с нормальной массой тела [237]. Несмотря на это, у женщин с ожирением КОК превосходят по эффективности барьерные методы контрацепции.

В клинических исследованиях доступного на рынке трансдермального пластыря у женщин с массой тела в самом высоком дециле (≥90 кг) значительно выше показатели наступления беременности [68]. Однако в исследовании III фазы экспериментального пластыря с низкой дозой комбинированных контрацептивов, в которое включено около 30% больных ожирением, показатели наступления беременности не зависели от массы тела [76]. Более низкая эффективность оральных и трансдермальных контрацептивов не исключает их использования у пациенток с избыточной массой тела, мотивированных к их применению, вместо еще менее эффективных методов. В литературе практически нет данных по эффективности вагинальных колец у женщин с ожирением.

Пациенткам с ожирением, которые обеспокоены возможным снижением эффективности КОК, в качестве высокоэффективной альтернативы рекомендуется выбирать ВМС или имплантаты, особенно учитывая, что во многих случаях у них наблюдают артериальную гипертензию или другие факторы риска сосудистых заболеваний, на которые может влиять экзогенный прием эстрогенов [176]. Поскольку у женщин с ожирением выше риск патологического маточного кровотечения и гиперплазии эндометрия, целесообразным выбором является ЛВМС.

В литературе опубликовано мало информации высокого качества по эффективности ДМПА у женщин с ожирением, но при избыточной массе тела внутримышечное введение 150 мг ДМПА или подкожное введение 106 мг ДМПА не сопровождается повышением частоты наступления беременности [92]. Хотя в целом ДМПА не повышает ИМТ, у подростков с ожирением введение ДМПА сопровождается более сильным набором массы тела, чем использование других методов [110].

У женщин с ожирением выше риски для здоровья, связанные с использованием эстрогенсодержащих контрацептивов. Экзогенные эстрогены и ожирение являются независимыми факторами риска венозной тромбоэмболии [69]. В исследованиях типа случай–контроль показано, что высокий ИМТ (>25) в 10 раз повышает риск венозной тромбоэмболии у женщин, получающих КОК [239]. Однако у лиц с ожирением риск венозной тромбоэмболии при беременности выше, чем у женщин с нормальной массой тела, а сама по себе беременность может нести более высокий риск, чем использование комбинированных гормональных контрацептивов [240]. Эти данные необходимо обсуждать, чтобы помочь женщинам с избыточный массой тела сделать правильный выбор метода контрацепции. Важно помнить, что сама по себе масса тела не является противопоказанием ни к одному из методов контрацепции [8].

Медицинские книги
@medknigi

Гормональная контрацепция у женщин, получающих противоэпилептические препараты

Эффективная контрацепция является критическим компонентом лечения женщин с эпилепсией, учитывая повышенный риск судорог при беременности, тератогенный эффект некоторых противоэпилептических препаратов и различные взаимодействия между ними и гормональными контрацептивами.

Стероидные гормоны и многие противоэпилептические препараты являются субстратами для ферментной системы цитохрома P450, в частности изофермента CYP3A4. Одновременное использование гормональных контрацептивов и противоэпилептических препаратов несет риск незапланированной беременности, судорог и нежелательных явлений, связанных с препаратами [241]. Риск неэффективности КОК немного повышается на фоне приема противоэпилептических препаратов, индуцирующих фермент CYP3A4. Фермент-индуцирующие противоэпилептические препараты включают карбамазепин, фелбамат[1], ламотриджин, фенобарбитал, фенитоин, окскарбазепин, примидон, топирамат и руфинамид [8]. Некоторые противоэпилептические препараты также стимулируют выработку ГСПГ, с которым плотно связываются препараты прогестагенового ряда, что приводит к снижению концентрации свободных прогестагенов и возможной неэффективности КОК. Прием противоэпилептических препаратов, не индуцирующих ферменты, не снижает эффективность КОК. Кроме того, КОК значительно усиливают метаболизм ламотриджина, что несет риск судорог при начале гормональной терапии и токсичности во время интервала отмены гормонов [241]. В литературе нет данных о том, что КОК повышают риск судорог у женщин с эпилепсией. По рекомендации USMEC, при выборе КОК необходимо использовать препарат, содержащий не менее 30 мкг этинилэстрадиола. ПТП имеют такие же ограничения, как и КОК, при приеме ферментиндуцирующих противоэпилептических препаратов. Данные по контрацептивным пластырям и вагинальным кольцам ограничены. У женщин, которые принимают фермент-индуцирующие противоэпилептические препараты, могут быть неэффективны этоногестреловые имплантаты (Nexplanon) [175]. Хотя одним из вариантов является прием более высоких доз КОК, доступны и другие методы. Инъекционная контрацепция (ДМПА) сохраняет свою эффективность при одновременном приеме противоэпилептических препаратов, а ВМС обладают высокой эффективностью у больных, принимающих антиконвульсанты [8].

Гормональная контрацепция у женщин, получающих антибиотики

Хотя в литературе предоставлено много ретроспективных данных и отдельных случаев неэффективности КОК у больных, принимающих антибиотики, фармакокинетическое подтверждение низкого уровня стероидов в крови получено только для рифампина[2]. Женщинам, которые принимают рифампин[3], не рекомендуется использовать пероральные, трансдермальные контрацептивы, вагинальные кольца или имплантируемые контрацептивы без дополнительной защиты [8]. В отличие от рифампина[4], прием ампициллина, доксициклина, миконазола, хинолонов и тетрациклина не снижает уровень стероидов при использовании КОК. Применение комбинированных гормональных контрацептивов в сочетании с антибиотиками широкого спектра, противогрибковыми препаратами или противопаразитарными средствами не ограничено [8]. При этом не исключено, что индивидуальные различия в фармакокинетическом ответе на антибиотики могут приводить к неэффективности контрацептивов [242]. Женщинам, которые обеспокоены небольшой вероятностью лекарствен-

Медицинские книги
@medknigi

ных взаимодействий, рекомендуется использовать презервативы или воздержаться от половой жизни на время приема антибиотиков.

Гормональная контрацепция у женщин с вирусом иммунодефицита человека

ВИЧ-инфекцию имеют более 17 млн женщин, многие из которых репродуктивного возраста [243]. Передача ВИЧ-инфекции все чаще описывается при гетеросексуальных половых контактах. Роль гормональной контрацепции у ВИЧ-положительных женщин противоречива. ДМПА может повышать риск получения или передачи ВИЧ-инфекции, но он является необходимым контрацептивом в областях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (Африка к югу от Сахары), в которых ограничены альтернативные контрацептивы [121]. После анализа данных литературы ВОЗ и CDC пришли к выводу о безопасности использования гормональных контрацептивов, КОК, ДМПА и имплантатов (категория 1) у женщин с наличием или высоким риском ВИЧ-инфекции [127]. При использовании ДМПА и высоком риске получения ВИЧ-инфекции настоятельно рекомендуется использование презервативов, учитывая неубедительные данные о повышении риска ВИЧ-инфекции при применении инъекционных контрацептивов.

Гормональные контрацептивы, включая ДМПА, не оказывают влияния на прогрессирование ВИЧ-инфекции [244]. Следует помнить о лекарственных взаимодействиях гормональных контрацептивов у женщин, получающих антиретровирусную терапию (особенно некоторые ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром). Эти взаимодействия могут влиять на безопасность и эффективность гормональных контрацептивов и антиретровирусных препаратов [127]. Отдельные случаи свидетельствуют о том, что антиретровирусный препарат эфавиренз снижает контрацептивный эффект имплантатов; ВМС и ДМПА являются предпочтительным выбором для женщин, получающих как эфавиренз, так и другие препараты, повышающие активность ферментов печени [182].

Внутриматочные устройства допускаются USMEC к применению у больных ВИЧ-инфекцией (категория 2), поскольку нет данных о повышении риска инфекционных осложнений по сравнению с ВИЧ-неинфицированными женщинами [245]. ВМС не влияют на прогрессирование заболевания и не повышают риск передачи ВИЧ-инфекции половым партнерам. Пациентки со СПИДом могут использовать ВМС, если они совместимы клинически с антиретровирусной терапией (категория 2), и, как правило, они не рекомендуются, если несовместимы (категория 3) [8]. Всем больным ВИЧ-инфекцией, которые используют ВМС, необходимо проводить тщательный мониторинг тазовых инфекций.

Гормональная контрацепция и артериальная гипертензия

Перед назначением комбинированных гормональных контрацептивов всем женщинам необходимо измерять артериальное давление [9]. Низкие дозы современных КОК повышают систолическое и диастолическое артериальное давление в среднем на 8 и 6 мм рт.ст. соответственно [246]. Однако в систематическом обзоре литературы показано, что только у небольшой части женщин внезапно развивается гипертензия в течение 2 лет после начала приема КОК [247]. У больных с исходной артериальной гипертензией КОК могут повышать риск артериального тромбоза, который приводит к инфаркту миокарда и инсульту [248]. Несмотря на низкий риск этих осложнений,

Медицинские книги
@medknigi

при назначении КОК женщинам с артериальной гипертензией его необходимо взвешивать с более высокими рисками беременности.

По USMEC комбинированные гормональные контрацептивы противопоказаны (категория 4) больным артериальной гипертензией и давлением выше 160/100 мм рт ст. [8]. У женщин с артериальным давлением 140–159/90–99 мм рт.ст. или у пациенток со скорректированной артериальной гипертензией КОК имеют категорию 3 — метод, как правило, не рекомендуется, кроме тех случаев, когда отсутствуют или не приемлемы другие методы контрацепции (см. табл. 2.2). При артериальной гипертензии более безопасными считаются контрацептивы прогестагенового ряда и ВМС. Среди этих вариантов, при контролируемой артериальной гипертензии или давлении ниже 160/100 мм рт.ст. USMEC относит контрацептивы прогестагенового ряда к категории 1 или 2. У женщин с тяжелой гипертензией (>160/100 мм рт.ст. и выше) только ДМПА относится к категории 3, возможно, в связи с тем, что после инъекции нельзя быстро прекратить его действие. В единственном исследовании, в котором оценивали риски у женщин с артериальной гипертензией, получающих контрацептивы прогестагенового ряда, показано, что ПТП или ДМПА незначительно повышают риск сердечно-сосудистых осложнений [231]. В литературе отсутствуют данные по использованию ЛВМС или этоногестрелового имплантата у женщин с артериальной гипертензией.

Гормональная контрацепция у женщин с нарушением липидного обмена

Термин «дислипидемия» включает нарушения обмена липопротеинов, которые приводит к атеросклерозу. Эти изменения развиваются вследствие генетических и вторичных факторов и связаны с избыточным попаданием липопротеинов в кровоток, нарушением их выведения или сочетанием этих причин. Эстрогеновый компонент КОК усиливает выведение ЛПНП и повышает уровень ЛПВП. Пероральные эстрогены также увеличивают уровень триглицеридов, но в условиях одновременного повышения уровня ЛПВП и снижения уровня ЛПНП умеренное повышение уровня триглицеридов, вероятно, не увеличивает риск атерогенеза [249].

Прогестагены, входящие в КОК, являются антагонистами эстроген-индуцированных изменений липидного обмена. Они повышают уровень ЛПНП и снижают уровень ЛПВП и триглицеридов. У женщин, получающих КОК с одинаковой дозой эстрогенов, выбор и доза прогестагена могут влиять на изменения липи[redacted] обмена. КОК, содержащие прогестагены с более сильным андрогенным действ[redacted]ышают уровень ЛПВП и триглицеридов в меньшей степени, чем прогестагены с более слабым андрогенным действием [250]. Современные КОК оказывают небольшое влияние на обмен липидов у женщин с нормальной массой тела [251]. Как и КОК, контрацептивные пластыри и кольца не вызывают клинически значимых изменений обмена липидов [252, 253]. USMEC не рекомендуют рутинный скрининг дислипидемии перед началом гормональной контрацепции [8, 254]. Уровень липидов является суррогатным показателем, и влияние контрацептивов на обмен липидов не всегда коррелирует с риском ССЗ или смертности. Неизвестно, имеют ли клиническое значение у женщин с нормальным исходным уровнем липидов или нарушениями липидного обмена различия методов и форм дозирования контрацептивов во влиянии на обмен липидов. Однако у лиц с выявленной дислипидемией перед назначением эстрогенсодержащих контрацептивов необходимо оценивать тип, тяжесть и наличие других факторов риска ССЗ. Поскольку абсолютный риск сердечно-сосудистых явлений низкий, большинство женщин с контролируемой дислипидемией могут использовать КОК с

Медицинские книги
@medknigi

дозой эстрогенов 35 мкг и ниже. После начала приема КОК у лиц с дислипидемией необходимо ежемесячно оценивать уровень липидов натощак. После стабилизации липидного профиля можно увеличить интервал между обследованиями. Женщинам с неконтролируемым уровнем ЛПНП более 160 мг/дл или множеством других факторов риска ССЗ (курение, СД, ожирение, артериальная гипертензия, семейный анамнез раннего развития ИБС, уровень ЛПВП <35 мг/дл или уровень триглицеридов >250 мг/дл) рекомендуется использовать контрацептивы, не содержащие эстрогены [8].

В отличие от КОК, ДМПА снижает уровень ЛПВП, повышает уровень ЛПНП и не влияет на уровень триглицеридов [255]. При этом, как и КОК, маловероятно, что ДМПА вызывает клинически значимые изменения у здоровых женщин. Больным гипертриглицеридемией рекомендуется использовать ДМПА и другие контрацептивы прогестагенового ряда, поскольку при приеме КОК у них повышается риск панкреатита. ЛВМС и этоногестреловые имплантаты не влияют на уровень липидов и триглицеридов крови [256, 257]. У женщин с диагностированной гиперлипидемией USMEC относят контрацептивы прогестагенового ряда к категории 2, что указывает на то, что преимущества перевешивают риски [8].

Гормональная контрацепция у женщин с сахарным диабетом

КОК не влияют на метаболизм углеводов и сосудистые заболевания у женщин с СД. Гестационный СД в анамнезе не является противопоказанием к гормональной контрацепции [8]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что гормональные контрацептивы имеют ограниченное влияние на метаболизм углеводов у женщин без СД. Тем не менее данные литературы ограничены, и отсутствует информация по больным СД с избыточной массой тела [74, 258]. Хотя опубликованные результаты поддерживают использование КОК у пациенток с СД, их рекомендуется назначать только некурящим женщинам без дополнительной сопутствующей патологии, у которых отсутствуют артериальная гипертензия, нефропатия, ретинопатия и другие заболевания сосудов [8]. Кроме того, при СД и поражении сосудов необходимо с осторожностью назначать ДМПА, поскольку он влияет на уровень ЛПВП. По классификации USMEC, другие контрацептивы прогестагенового ряда, как правило, можно назначать при СД (категория 2) при тщательном наблюдении [8]. В исследованиях показаны сопоставимые метаболические показатели у лиц с неосложненным СД, которых рандомизировали в группу медьсодержащей ВМС или ЛВМС [259]. ЛВМС является прекрасным вариантом для женщин с СД.

Гормональная контрацепция у женщин с гиперкоагуляцией

У женщин с семейной тромбофилией, включая мутацию фактора V Лейдига, протромбина G2010 A и недостаточность протеина C, S или антитромбина, повышен риск венозной тромбоэмболии на фоне приема КОК и беременности, а у лиц, принимающих КОК, венозная тромбоэмболия может развиваться раньше, чем у больных без факторов риска [260]. У пациенток с мутацией фактора V Лейдига риск венозной тромбоэмболии примерно в 8 раз выше, чем у лиц без мутации, и он увеличивается в 30 раз при использовании КОК по сравнению со здоровыми женщинами, не принимающими КОК [261]. Носителями мутации фактора V Лейдига являются примерно 5% европейских женщин, но у многих из них никогда не развиваются тромботические осложнений. В этой связи в популяции США скрининг на мутацию фактора V Лейдига или другие тромбофилии при назначении эстрогенсодержащих контрацептивов

Медицинские книги
@medknigi

считается экономически нецелесообразным при отсутствии семейного или личного анамнеза тромбозов [9]. При этом женщинам с диагностированной семейной тромбофилией рекомендуется использовать ПТП и ВМС [8].

Гормональная контрацепция у женщин, которым планируется хирургическое вмешательство

Венозная тромбоэмболия и ТЭЛА остаются важными причинами смертности, связанной с хирургическими (включая гинекологические) вмешательствами. Имеются опасения, что использование КОК перед операцией может повышать риск этих осложнений. Прокоагулянтные изменения развиваются через 6 нед применения КОК и проходят после прекращения приема [262]. Необходимо балансировать преимущества, связанные с отменой КОК за 1 мес и более перед большими операциями, с риском незапланированной беременности. USMEC рекомендует отменять КОК перед обширными операциями с ожидаемой длительной иммобилизацией в послеоперационном периоде (категория 4) [8]. Кроме того, следует отменить КОК при наличии дополнительных факторов, включая эпизод венозной тромбоэмболии в анамнезе и операции высокого риска (обширные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, ортопедические или онкологические операции). В других случаях, даже при больших операциях, после которых возможна ранняя активизация, допустимо использовать КОК. Учитывая низкий риск венозной тромбоэмболии, нет необходимо отменять эти препараты перед лапароскопической перевязкой маточных труб или другими небольшими вмешательствами, которые не связаны с повышением риска венозной тромбоэмболии. Контрацептивы прогестагенового ряда и ВМС не повышают риск периоперационной венозной тромбоэмболии.

Гормональная контрацепция у женщин с тромбоэмболией в анамнезе

Больным с необъяснимой венозной тромбоэмболией в анамнезе, рецидивирующей тромбоэмболией или тромбоэмболией во время беременности, тромбофилией (включая антифосфолипидный синдром), активной злокачественной опухолью или при заместительной терапии эстрогенами не рекомендуется назначать эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы [8]. Ряд, но не все эксперты, допускают использование эстрогенов, если женщина одновременно получает антикоагулянты, хотя исследований по этому вопросу не проводилось [263].

У больных, у которых был один эпизод венозной тромбоэмболии в течение предыдущих нескольких лет, связанный с временными факторами риска (например, во время иммобилизации после дорожно-транспортного происшествия), прием КОК не повышает риск повторного эпизода. Решение о назначении КОК в таких случаях принимается на индивидуальной основе. В единичных публикациях оценивали риск венозной тромбоэмболии на фоне использования контрацептивов прогестагенового ряда. В большинстве из них не выявлено повышения риска тромбоэмболии [231, 264, 265]. USMEC допускает использование контрацептивов прогестагенового ряда, включая ЛВМС, у пациенток с тромбозом глубоких вен/ТЭЛА в анамнезе или острым эпизодом (категория 2) [8].

Медицинские книги
@medknigi

Гормональная контрацепция у женщин, получающих антикоагулянты

Отдаленные риски варфарина для больных репродуктивного возраста включают тяжелое или продолжительное менструальное кровотечение и редко гемоперитонеум после разрыва кисты яичника. Варфарин обладает тератогенным эффектом. Поскольку КОК снижают кровопотерю во время менструаций и, по всей видимости, не повышают риск рецидива тромбоза у пациентов, получающих адекватные дозы антикоагулянтов, ряд экспертов допускают их использование. При этом к настоящему времени не проводилось крупных исследований, в которых бы оценивали безопасность эстрогенсодержащих контрацептивов у женщин, получающих пероральные антикоагулянты, и многие эксперты рекомендуют применение контрацептивов прогестагенового ряда или ВМС [263]. Ввиду того, что медьсодержащая ВМС повышает объем кровопотери при менструациях, в данной группе больных более целесообразно использовать ЛВМС [266]. Учитывая, что после внутримышечного введения ДМПА подавляется функция яичников и в литературе нет убедительных данных по осложнениям на месте введения, включая гематому у женщин, получающих антикоагулянты [267], ДМПА являются альтернативным вариантом контрацепции. Наконец, еще одним безопасным методом для женщин, получающих антикоагулянты, является этоногестреловые имплантаты [8]. При этом отсутствуют данные по риску образования гематомы в зоне имплантации контрацептива, хотя маловероятно, что он превышает риски при внутримышечном введении ДМПА.

Гормональная контрацепция у женщин с мигренозной головной болью

Головную боль часто наблюдают у женщин репродуктивного возраста. В большинстве случаев она относится к головной боли напряжения и не связана с мигренью. У некоторых больных с мигренью при использовании гормональных контрацептивов наблюдается улучшение симптомов, у других боль усиливается. Поскольку наличие истинной мигренозной боли влияет на выбор эстрогенсодержащих контрацептивов, особое значение имеет тщательная диагностика. Неврологам необходимо диагностировать мигрень по критериям Международной классификации головной боли II (ICHD II) и Международного общества головной боли (IHS) [268]. В большинстве случаев мигрень не сопровождается аурой. Тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия или затуманенное зрение, появляющиеся до или во время мигренозной головной боли, не относятся к ауре. Как правило, аура длится в течение 5–60 мин до головной боли и обычно проявляется визуальными расстройствами. На наличие ауры указывают ряд обратимых зрительных симптомов: мерцание в глазах, бесцветные зигзаги, появляющиеся латеральнее периферии одного поля зрения и распространяющиеся латерально, сцинтиллирующая скотома (область выпадения или снижения зрения, окруженная областью нормального или сниженного зрения, или полное выпадение поля зрения).

У женщин с мигренью и аурой повышен риск инсульта [269]. Хотя цереброваскулярные заболевания редко встречаются у женщин с мигренью и аурой, которые применяют КОК, последствия инсульта настолько тяжелые, что в таких случаях рекомендуется назначать контрацептивы прогестагенового ряда или ВМС.

Согласно классификации USMEC, эстрогенсодержащие контрацептивы противопоказаны (категория 4) женщинам с мигренью, сопровождающейся аурой, и их необходимо отменять у больных с мигренью при появлении ауры [8]. Лицам старше 35 лет

Медицинские книги
@medknigi

с мигренью, вне зависимости от наличия ауры, не рекомендуется назначать КОК, а следует использовать контрацептивы прогестагенового ряда и ВМС.

Рабочая группа Международного общества головной боли по КОК и ЗГТ установила, что риск может быть индивидуализированным, что больше соответствует категории 3 рекомендаций USMEC [270]. Таким образом, использование КОК у женщин с мигренью и аурой не является абсолютно противопоказанным Международным обществом головной боли. При оценке риска КОК у пациентов с мигренью и аурой необходимо оценивать другие независимые факторы риска инсульта, включая возраст старше 35 лет, курение табака, дислипидемию, семейный анамнез заболеваний артерий, возраст моложе 45 лет и другие клинически значимые сопутствующие состояния (ИМТ ≥30, СД, сосудистые заболевания). Следует отметить, что некоторые специалисты по головной боли считают безопасным использование ультранизких доз КОК женщинам без другой сопутствующей патологии, которые не курят (10 мкг этинилэстрадиола), так как эффективны в профилактике мигрени, связанной с менструациями [271].

Гормональная контрацепция у женщин с системной красной волчанкой

Хотя эффективная контрацепция имеет большое значение у женщин с волчанкой, опасения об увеличении активности заболевания и риске тромбозов приводят к тому, что врачи редко назначают КОК. Безусловно, при системной красной волчанке повышен риск ИБС, инсульта, венозной тромбоэмболии, особенно при наличии антифосфолипидных антител [272]. Однако эффективная контрацепция для женщин с системной красной волчанкой имеет особое значение. Беременность несет серьезный риск для матери и плода, и почти 1/4 женщин с системной красной волчанкой, у которых наступает беременность, прерывают ее [273]. Данные литературы свидетельствуют о безопасности КОК у женщин с системной красной волчанкой при стабильном состоянии и легкой форме заболевания, отсутствии антифосфолипидных антител и тромбозов в анамнезе [274]. USMEC допускает использование комбинированных гормональных контрацептивов и ПТП у больных системной красной волчанкой при отсутствии других факторов сердечно-сосудистого риска [8]. У женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидными антителами КОК противопоказаны (категория 4), и необходимо с осторожностью использовать контрацептивы прогестагенового ряда (категория 3). Перед назначением контрацептивов женщинам с системной красной волчанкой необходимо определять уровень активности заболевания и наличие антифосфолипидных антител и тромбоцитопении. ВМС остаются методом выбора при данном заболевании. В случае тромбоцитопении ЛВМС более предпочтительна, чем медьсодержащая ВМС [8]. Иммуносупрессия больше не рассматривается в качестве противопоказания к ВМС [272].

Гормональная контрацепция у женщин с серповидноклеточной анемией

Как и при системной красной волчанке, беременность у больных серповидноклеточной анемией связана с высокими показателями заболеваемости и смертности матери и плода [8]. Безопасность гормональных контрацептивов у женщин с гомозиготной серповидноклеточной анемией остается противоречивой. Этот вопрос оценивали только в одном небольшом рандомизированном исследовании. При

Медицинские книги
@medknigi

этом 25% женщин получали ДМПА или внутримышечные инъекции физиологического раствора каждые 3 мес с переходом между группами. В группе ДМПА была ниже частота болезненных веноокклюзионных кризов (ОР 0,23; 95% ДИ 0,05–1,02) [275]. Ни в одном из рандомизированных исследований не оценивали эстрогенсодержащие контрацептивы [276]. Эти ограниченные данные свидетельствуют о том, что ДМПА и другие ПТП представляют собой безопасные методы контрацепции у женщин с серповидноклеточной анемией [277]. К настоящему времени не проводилось хорошо спланированных исследований, в которых бы было показано повышение риска венозной тромбоэмболии у женщин с серповидноклеточной анемией, получающих КОК, по сравнению со здоровыми лицами. Однако в небольшом исследовании в США типа случай–контроль отмечалось статистически незначимое повышение риска венозной тромбоэмболии [278]. В «поперечных» исследованиях больных с серповидноклеточной анемией не выявлено различий в маркерах активации тромбоцитов, образовании тромбина, фибринолизе или деформируемости эритроцитов в группе пациенток, получающих КОК, контрацептивы прогестагенового ряда, и в контрольной группе [279]. На основании этих наблюдений, исследований беременных с серповидноклеточной анемией, и небольших обсервационных исследований больных с серповидноклеточной анемией, которые получают КОК, а также с учетом теоретических знаний USMEC пришли к выводу, что беременность несет более высокий риск, чем эстрогенсодержащие контрацептивы [8]. Эти рекомендации могут изменяться у женщин с сопутствующими факторами сердечно-сосудистого риска или легочной гипертензией, осложнением серповидноклеточной анемии.

Хотя отсутствие данных по использованию ВМС у женщин с серповидноклеточной анемией представляет собой большой пробел в литературе, теоретических предпосылок против применения ВМС в этой группе больных немного. В настоящее время отсутствуют данные, ограничивающие применение ВМС у женщин с серповидноклеточной анемией. USMEC относит ЛВМС к категории 1, что свидетельствует об отсутствии ограничений этого метода у пациенток с серповидноклеточной анемией. Медьсодержащая ВМС имеет категорию 2, при которой преимущества превышают риски, учитывая теоретические опасения повышения объема кровопотери во время менструаций [8].

Гормональная контрацепция при депрессии

Депрессия и расстройства настроения часто наблюдают у женщин репродуктивного возраста [280]. При этом следует учитывать влияние гормональных контрацептивов на настроение и возможное действие препаратов для лечения депрессии на эффективность контрацептивов. Данные по использованию гормональных контрацептивов у женщин с депрессией ограничены, но, как правило, их негативное влияние не отмечено [281]. У лиц с депрессивными расстройствами использование гормональных контрацептивов, включая ДМПА, не приводит к ухудшению симптомов [282, 283]. Депрессивные расстройства не являются ограничением для гормональных контрацептивов [8].

Назначение антидепрессантов не влияет на эффективность гормональных контрацептивов [8]. В рандомизированных исследованиях по флуоксетину не подтверждено влияние КОК на его эффективность [284]. Растительное средство трава зверобоя, индуцирующее ферменты печени, повышает метаболизм прогестагенов и эстрогенов, риск прорывного кровотечения и вероятность овуляции на фоне приема КОК [285].

Медицинские книги
@medknigi

ВЫБОР МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ

Поскольку доступны различные варианты контрацепции, важно сконцентрировать внимание женщины на выборе самого лучшего метода и провести консультирование, которое улучшает комплаентность. Оптимальный контроль достигается таким методом, который обеспечивает безопасную и эффективную контрацепцию для женщины и который она выбирает сама, и он для нее доступен. Это подход имеет большое медицинское значение, но также включает особенности образа жизни, предпочтения, желаемый уровень профилактики, возможность страховой компенсации метода контрацепции или подходящая стоимость. Обратимые контрацептивы длительного действия (ВМС и имплантаты) предлагают женщинам высокую контрацептивную эффективность и высокие показатели продолжения применения. При обсуждении контрацепции врачи должны представлять все подходящие варианты, акцентируя внимание на степени эффективности (рис. 2.5). Степень 1 включает длительную обратимую контрацепцию и стерилизацию. Ко 2-й степени относят комбинированные методы (таблетки, пластыри и кольца), ДМПА и ПТП. Барьерные методы соответствуют 3-й степени, а прерванный половой акт и использование спермицидов — 4-й степени.

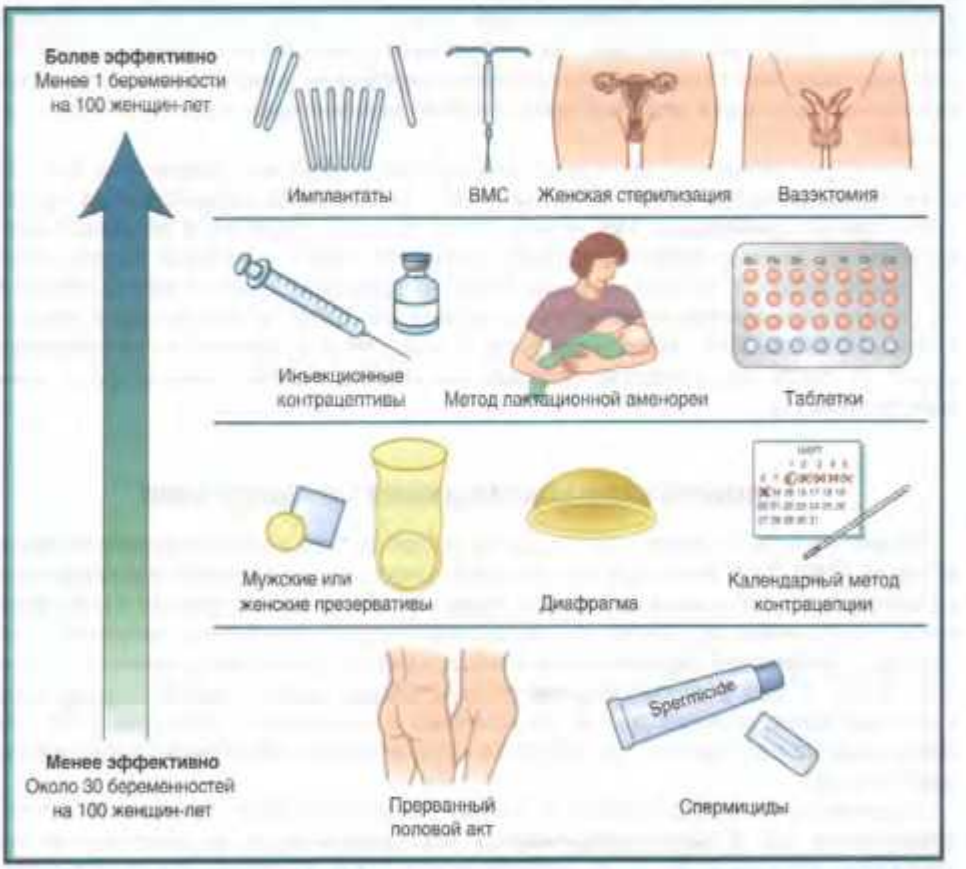


Рис. 2.5. Сравнительная эффективность методов планирования семьи. [Перерисовано из World Health Organization Department of Reproductive Health and Research and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs, Knowledge for Health Project // Family Planning: A Global Handbook for Providers (2011 update). Baltimore and Geneva: Center for Communication Programs and World Health Organization, 2011]

Медицинские книги
@medknigi

При выборе метода контрацепции необходимо учитывать возраст, образ жизни и другие обстоятельства, включая понимание того, что потребности в контрацепции в течение репродуктивного возраста могут изменяться и что риски и преимущества зависят от возраста и сопутствующей патологии. Если в последующем женщина рассматривает беременность, следует обсудить обратимость контрацепции и время до восстановления фертильности. Кроме того, большое значение имеет доступность контрацепции, поскольку она влияет на частоту продолжения и эффективность.

Как и все препараты, контрацептивы имеют нежелательные явления. Подробное обсуждение побочных эффектов и других принципиальных моментов повышают приемлемость терапии. Врачи должны предоставлять индивидуализированную информацию по побочным эффектам в контексте того, как они сравнимы с влиянием незапланированной беременности. Кроме того, необходимо обсуждать возможную неэффективность контрацепции и доступность неотложной контрацепции. В группах риска ЗППП врачи должны рекомендовать постоянно использовать презервативы и минимизировать число половых партнеров, вне зависимости от применения контрацепции. Ни один из методов контрацепции не является идеальным. Каждая женщина при выборе контрацепции должна учитывать преимущества и недостатки разных методов. Наиболее эффективен тот метод, который она будет правильно использовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gipson J.D., Koenig M.A., Hindin M.J. The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: a review of the literature // Stud Fam Plann. 2008. Vol. 39. P. 18–38.
2. Gold R.B., Sonfield A., Richards C., Frost J.J. Next Steps for America's Family Planning Program: Leveraging the Potential of Medicaid and Title X in an Evolving Health Care System. New York, NY : Guttmacher Institute, 2009.
3. Guttmacher Institute. Unintended Pregnancy in the United States, 2013. URL: http://www.guttmacher.org/pubs/FB-unintendedpregnancy-US.html.
4. Singh S., Sedgh G., Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes // Stud. Fam. Plann. 2010. Vol. 21. P. 241–250.
5. World Health Organization. Ensuring Human Rights in the Provision of Contraceptive Information and Services: Guidance and Recommendations. Geneva : World Health Organization, 2014.
6. Kost K., Henshaw S. U.S. Teenage Pregnancies, Births and Abortions, 2010: National and State Trends by Age, Race and Ethnicity. New York, NY : Guttmacher Institute, 2014. P. 1–28.
7. Klein J.D., American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Adolescent pregnancy: current trends and issues // Pediatrics. 2005. Vol. 116. P. 281–286.
8. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010 // MMWR Morb. Mortal. Wkly RePP. 2010. Vol. 59. P. 1–86.
9. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd ed. // MMWR Morb. Mortal. Wkly RePP. 2013. Vol. 62. P. 1–60.
10. Cleland K., Peipert J.F., Westhoff C. et al. Family planning as a costsaving preventive health service // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. P. e37.
11. ACOG Practice Bulletin No. 110: Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 115. P. 206–218.
12. Trussell J. Contraceptive failure in the United States // Contraception. 2011. Vol. 83. P. 397–404.
13. Nelson A.L., Cwiak C. Combined oral contraceptives // Contraceptive Technology. 20th ed. / eds R.A. Hatcher, J. Trussell, A.L. Nelson et al., New York, NY : Ardent Media, 2011.
14. Coffee A.L., Kuehl T.J., Willis S., Sulak P.J. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. P. 1311–1319.
15. Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age // Can. Med. Assoc. J. 2013. Vol. 185. P. 565–573.
16. Mosher W.D., Jones J. Use of contraception in the United States: 1982–2008 // Vital Health Stat. 2010. Vol. 23, N 29. P. 1–44.
17. Jensen J.T., Burke A.E., Barnhart K.T. et al. Effects of switching from oral to transdermal or transvaginal contraception on markers of thrombosis // Contraception. 2008. Vol. 78. P. 451–458.

Медицинские книги
@medknigi

18. Jensen J.T. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11. P. 1147–1157.
19. Westhoff C., Kaunitz A.M., Korver T. et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17beta-estradiol: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 119. P. 989–999.
20. Sulak P.J., Scow R.D., Preece C. et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users // Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 95. P. 261–266.
21. Edelman A., Gallo M.F., Nichols M.D. et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. P. 573–578.
22. Willis S.A., Kuehl T.J., Spiekerman A.M., Sulak P.J. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval // Contraception. 2006. Vol. 74. P. 100–103.
23. Klipping C., Duijkers I., Trummer D., Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen // Contraception. 2008. Vol. 78. P. 16–25.
24. Vandever M.A., Kuehl T.J., Sulak P.J. et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens // Contraception. 2008. Vol. 77. P. 162–170.
25. Dinger J., Minh T.D., Buttmann N., Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. P. 33–40.
26. Van Vliet H.A., Grimes D.A., Lopez L.M. et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 11. CD003553.
27. Archer D.F. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives // Contraception. 2006. Vol. 74. P. 359–366.
28. Westhoff C., Heartwell S., Edwards S. et al. Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109. P. 1270–1276.
29. Bracken M.B. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies // Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 76. P. 552–557.
30. Barnhart K.T., Schreiber C.A. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. P. 659–663.
31. Franks A.L., Beral V., Cates W. Jr, Hogue C.J. Contraception and ectopic pregnancy risk // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 163. P. 1120–1123.
32. Martins S.L., Curtis K.M., Glasier A.F. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review // Contraception. 2006. Vol. 73. P. 445–469.
33. Beral V., Doll R., Hermon C. et al.; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls // Lancet. 2007. Vol. 371. P. 303–314.
34. Antoniou A.C., Rookus M., Andrieu N. et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18. P. 601–610.
35. Grenader T., Peretz T., Lifchitz M., Shavit L. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: to use or not to use // Breast. 2005. Vol. 14. P. 264–268.
36. Cibula D., Zikan M., Dusek L., Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis // Expert Rev. Anticancer Ther. 2001. Vol. 11. P. 1197–1207.
37. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. P. 957–966.
38. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. London : Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, 2009.
39. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer // JAMA. 1987. Vol. 257. P. 796–800.
40. Schlesselman J.J. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis // Hum. Reprod. 1997. Vol. 12. P. 1851–1863.
41. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 7. CD004425.

Медицинские книги
@medknigi

42. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. et al. Combination contraceptives: effects on weight // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 4. CD003987.

43. Grimes D.A., Schulz K.F. Nonspecific side effects of oral contraceptives: nocebo or noise? // Contraception. 2011. Vol. 83. P. 5–9.

44. Halpern V., Lopez L.M., Grimes D.A. et al. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of contraception // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 10. CD004317.

45. Gallo M.F., Nanda K., Grimes D.A. et al. 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 4. CD003989.

46. Sulak P.J., Kuehl T.J., Coffee A., Willis S. Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. P. 395–941.

47. Loder E.W., Buse D.C., Golub J.R. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 193. P. 636–649.

48. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. 927.

49. Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period // MMWR Morb. Mortal. Wkly ReP. 2011. Vol. 60. P. 878–883.

50. Shapiro S., Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 36, N 1. P. 33–38.

51. Dinger J. Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2009. Vol. 35. P. 211–213.

52. Dinger J.C., Heinemann L.A., Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women years of observation // Contraception. 2007. Vol. 75. P. 344–354.

53. Dinger J., Assmann A., Mohner S., Minh T.D. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 36. P. 123–129.

54. Pomp E.R., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use // Am. J. Hematol. 2008. Vol. 83. P. 97–102.

55. Heinemann L.A., Dinger J.C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women // Contraception. 2007. Vol. 75. P. 328–336.

56. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. 2012. URL: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.

57. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H. et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143. P. 697–706.

58. Vandenbroucke J.P., van der Meer F.J., Helmerhorst F.M. et al. Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? // BMJ. 1996. Vol. 313. P. 1127–1130.

59. Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 2257–2266.

60. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 2025–2032.

61. Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliott A.M. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study // BMJ. 2007. Vol. 335. P. 651.

62. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results // Contraception. 1996. Vol. 54. P. 1–106.

63. Silvera S.A., Miller A.B., Rohan T.E. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study // Cancer Causes Control. 2005. Vol. 16. P. 1059–1063.

64. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzales A. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 1609–1621.

Медицинские книги
@medknigi

65. Petersen J.F., Bergholt T., Nielsen A.K. et al. Combined hormonal contraception and risk of venous thromboembolism within the first year following pregnancy. Danish nationwide historical cohort 1995–2009 // Thromb. Haemost. 2014. Vol. 112. N 1. P. 73–78.

66. Truitt S.T., Fraser A.B., Grimes D.A. et al. Hormonal contraception during lactation. Systematic review of randomized controlled trials // Contraception. 2003. Vol. 68. P. 233–238.

67. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2014. URL: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

68. Zieman M., Guillebaud J., Weisberg E. et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. P. 13–18.

69. Edelman A.B., Jensen J.T. Obesity and hormonal contraception: safety and efficacy // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30. P. 479–485.

70. Van den Heuvel M.W., van Bragt A.J., Alnabawy A.K., Kaptein M.C. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive // Contraception. 2005. Vol. 72. P. 168–174.

71. Raymond E.G., Burke A.E., Espey E. Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: putting the risks into perspective // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 119. P. 1039–1044.

72. Jick S.S., Hagberg K.W., Hernandez R.K., Kaye J.A. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism // Contraception. 2010. Vol. 81. P. 16–21.

73. O'Connell K., Burkman R.T. The transdermal contraceptive patch: an updated review of the literature // Clin. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 50. P. 918–926.

74. Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 4. CD006133.

75. Creinin M.D., Meyn L.A., Borgatta L. et al. Multicenter comparison of the contraceptive ring and patch: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111. P. 267–277.

76. Kaunitz A.M., Portman D., Westhoff C.L. et al. Low-dose levonorgestrel and ethinyl estradiol patch and pill: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 123. P. 195–303.

77. Shimoni N., Westhoff C. Review of the vaginal contraceptive ring (NuvaRing) // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2008. Vol. 34. P. 247–250.

78. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. P. 1453–1472.

79. Benagiano G., Primiero F.M. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 997. P. 163–173.

80. Korver T., Klipping C., Heger-Mahn D. et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake // Contraception. 2005. Vol. 71. P. 8–13.

81. Grimes D.A., Lopez L.M., O'Brien P.A., Raymond E.G. Progestin-only pills for contraception // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 11. CD007541.

82. Eshre Capri Workshop GrouP. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception // Hum. Reprod. 2001. Vol. 16. P. 1527–1535.

83. Godsland I.F., Crook D., Simpson R. et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. P. 1357–1381.

84. Kjos S.L., Peters R.K., Xiang A. et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus // JAMA. 1998. Vol. 280. P. 533–538.

85. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. P. 1419–1421.

86. Raymond E.G. Progestin-only pills // Contraceptive Technology. 20th ed. / eds R.A. Hatcher, J. Trussell, A.L. Nelson et al. New York, NY : Ardent Media, 2011.

87. Caird L.E., Reid-Thomas V., Hannan W.J. et al. Oral progestogen-only contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding women // Clin. Endocrinol. 1994. Vol. 41. P. 739–745.

88. Halderman L.D., Nelson A.L. Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. P. 1250–1256. discussion 1256–1258.

Медицинские книги
@medknigi

89. Beasley A., White K.O., Cremers S., Westhoff C. Randomized clinical trial of self versus clinical administration of subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate // Contraception. 2014. Vol. 89. P. 352–356.

90. Kaunitz A.M., Darney P.D., Ross D. et al. Subcutaneous DMPA vs. Intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density // Contraception. 2009. Vol. 80. P. 7–17.

91. Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven longterm safety // Contraception. 2003. Vol. 68. P. 75–87.

92. Jain J., Jakimiuk A.J., Bode F.R. et al. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC // Contraception. 2004. Vol. 70. P. 269–275.

93. Rickert V.I., Tiezzi L., Lipshutz J. et al. Depo now: preventing unintended pregnancies among adolescents and young adults // J. Adolesc. Health. 2007. Vol. 40. P. 22–28.

94. Borgatta L., Murthy A., Chuang C. et al. Pregnancies diagnosed during Depo-Provera use // Contraception. 2002. Vol. 66. P. 169–172.

95. Rodriguez M.I., Kaunitz A.M. An evidence-based approach to postpartum use of depot medroxyprogesterone acetate in breastfeeding women // Contraception. 2009. Vol. 80. P. 4–6.

96. Hubacher D., Goco N., Gonzalez B., Taylor D. Factors affecting continuation rates of DMPA // Contraception. 1999. Vol. 60. P. 345–351.

97. Abdel-Aleem H., d'Arcangues C., Vogelsong K.M. et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 10. CD003449.

98. Arias R.D., Jain J.K., Brucker C. et al. Changes in bleeding patterns with depot medroxyprogesterone acetate subcutaneous injection 104 mg // Contraception. 2006. Vol. 74. P. 234–238.

99. Lopez L.M., Edelman A., Chen M. et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 7. CD008815.

100. Crosignani P.G., Luciano A., Ray A., Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. P. 248–256.

101. Mangan S.A., Larsen P.G., Hudson S. Overweight teens at increased risk for weight gain while using depot medroxyprogesterone acetate // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2002. Vol. 15. P. 79–82.

102. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. P. 260–269.

103. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives // Int. J. Cancer. 1991. Vol. 49. P. 191–195.

104. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives // Int. J. Cancer. 1991. Vol. 49. P. 186–190.

105. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives // Contraception. 1992. Vol. 45. P. 299–312.

106. Skegg D.C., Noonan E.A., Paul C. et al. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies // JAMA. 1995. Vol. 273. P. 799–804.

107. Clark M.K., Sowers M., Levy B.T., Tenhundfeld P. Magnitude and variability of sequential estradiol and progesterone concentrations in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception // Fertil. Steril. 2001. Vol. 75. P. 871–877.

108. Committee Opinion No. 602. Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects // Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 123. P. 1398–1402.

109. Clark M.K., Sowers M.R., Nichols S., Levy B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. P. 1580–1586.

110. Kaunitz A.M., Peipert J.F., Grimes D.A. Injectable contraception: issues and opportunities // Contraception. 2014. Vol. 89. P. 331–334.

111. Kaunitz A.M., Arias R., McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use // Contraception. 2008. Vol. 77. P. 67–76.

112. Lopez L.M., Chen M., Mullins S. et al. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 8. CD009849.

113. Clark M.K., Sowers M., Levy B., Nichols S. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate // Fertil. Steril. 2006. Vol. 86. P. 1466–1474.

Медицинские книги
@medknigi

114. Scholes D., LaCroix A.Z., Ichikawa L.E. et al. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005. Vol. 159. P. 139–144.

115. Orr-Walker B.J., Evans M.C., Ames R.W. et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women // Clin. Endocrinol. 1998. Vol. 49. P. 615–618.

116. Lanza L.L., McQuay L.J., Rothman K.J. et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. P. 593–600.

117. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. The effects of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine device use on fracture risk in Danish women // Contraception. 2008. Vol. 78. P. 459–464.

118. Cromer B.A., Scholes D., Berenson A. et al. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents – the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine // J. Adolesc. Health. 2006. Vol. 39. P. 296–301.

119. Kovacs C.S. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2011. Vol. 40. P. 795–826.

120. Morrison C.S., Turner A.N., Jones L.B. Highly effective contraception and acquisition of HIV and other sexually transmitted infections // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2009. Vol. 23. P. 263–284.

121. Polis C.B., Curtis K.M. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence // Lancet Infect. Dis. 2013. Vol. 13. P. 797–808.

122. Baeten J.M., Benki S., Chohan V. et al. Hormonal contraceptive use, herpes simplex virus infection, and risk of HIV-1 acquisition among Kenyan women // AIDS. 2007. Vol. 21. P. 1771–1777.

123. Heffron R., Donnell D., Rees H. et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study // Lancet Infect. Dis. 2012. Vol. 12. P. 19–26.

124. Stringer E.M., Kaseba C., Levy J. et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 197. P. 144.e1.–144.e8.

125. Polis C.B., Phillips S.J., Curtis K.M. Hormonal contraceptive use and female-to-male HIV transmission: a systematic review of the epidemiologic evidence // AIDS. 2013. Vol. 27. P. 493–505.

126. Murphy K., Irvin S.C., Herold B.C. Research gaps in defining the biological link between HIV risk and hormonal contraception // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 72. N 2. P. 228–235.

127. Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection or infected with HIV // MMWR Morb. Mortal. Wkly RePort. 2012. Vol. 61. P. 449–452.

128. Mishell D.R. Jr. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception // J. Reprod. Med. 1996. Vol. 41. P. 381–390.

129. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Practice Bulletin No. 121: Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 118. P. 184–196.

130. Allen R.H., Goldberg A.B., Grimes D.A. Expanding access to intrauterine contraception // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 201. P. 456.e.1.–456.e5.

131. Jensen J.T. Contraceptive and therapeutic effects of the levonorgestrel intrauterine system: an overview // Obstet. Gynecol. Surv. 2005. Vol. 60. P. 604–612.

132. Gemzell-Danielsson K., Schellschmidt I., Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. P. 616–622.e1–e3.

133. Andersson K., Batar I., Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T // Contraception. 1992. Vol. 46. P. 575–584.

134. Nelson A.L. Contraindications to IUD and IUS use // Contraception. 2007. Vol. 75. P. 76–81.

135. Peipert J.F., Zhao Q., Allsworth J.E. et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. P. 1105–1113.

136. O'Neil-Callahan M., Peipert J.F., Zhao Q. et al. Twenty-four-month continuation of reversible contraception // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 122. P. 1083–1091.

137. Peipert J.F., Madden T., Allsworth J.E., Secura G.M. Preventing unintended pregnancies by providing no-cost contraception // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. P. 1291–1297.

Медицинские книги
@medknigi

138. Mestad R., Secura G., Allsworth J.E. et al. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project // Contraception. 2011. Vol. 84. P. 493–498.

139. ACOG Committee Opinion No. 392. Intrauterine device and adolescents // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110. P. 1493–1495.

140. Stevens-Simon C., Kelly L., Kulick R. A village would be nice but it takes a long-acting contraceptive to prevent repeat adolescent pregnancies // Am. J. Prev. Med. 2001. Vol. 21. P. 60–65.

141. Goodman S., Hendlish S.K., Reeves M.F., Foster-Rosales A. Impact of immediate postabortal insertion of intrauterine contraception on repeat abortion // Contraception. 2008. Vol. 78. P. 143–148.

142. Baldwin M.K., Edelman A.B. The effect of long-acting reversible contraception on rapid repeat pregnancy in adolescents: a review // J. Adolesc. Health. 2013. Vol. 52. P. 47–53.

143. Jensen J.T., Nelson A.L., Costales A.C. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system // Contraception. 2008. Vol. 77. P. 22–29.

144. Skyla Prescribing Information. URL: http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Skyla_PI.pdf.

145. Kaunitz A.M., Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review // Drugs. 2012. Vol. 72. P. 193–215.

146. Heinemann K., Westhoff C.L., Grimes D.A., Moehner S. Intrauterine devices and the risk of uterine perforations: final results from the EURAS-IUD study // Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 123, suppl. 1. P. 3.

147. Hubacher D., Grimes D.A., Gemzell-Danielsson K. Pitfalls of research linking the intrauterine device to pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. P. 1091–1098.

148. Farley T.M., Rosenberg M.J., Rowe P.J. et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective // Lancet. 1992. Vol. 339. P. 785–788.

149. Hubacher D., Lara-Ricalde R., Taylor D.J. et al. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 561–567.

150. Sufrin C.B., Postlethwaite D., Armstrong M.A. et al. Neisseria gonorrhea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. P. 1314–1321.

151. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10 // BMJ. 2012. Vol. 344. Article ID e2990.

152. Lethaby A.E., Cooke I., Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 4. CD002126.

153. Kaunitz A.M., Meredith S., Inki P. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. P. 1104–1116.

154. Matteson K.A., Rahn D.D., Wheeler T.L. 2nd et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. P. 632–643.

155. Zapata L.B., Whiteman M.K., Tepper N.K. et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review // Contraception. 2010. Vol. 82. P. 41–55.

156. Sangkomkamhang U.S., Lumbiganon P., Laopaiboon M., Mol B.W. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 2. CD008994.

157. Kaunitz A.M. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma // Contraception. 2007. Vol. 75. P. 130–133.

158. Sheng J., Zhang W.Y., Zhang J.P., Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis // Contraception. 2009. Vol. 79. P. 189–193.

159. Bragheto A.M., Caserta N., Bahamondes L., Petta C.A. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging // Contraception. 2007. Vol. 76. P. 195–199.

160. Brown J., Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 3. CD009590.

161. Petta C.A., Ferriani R.A., Abrao M.S. et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. P. 1993–1998.

Медицинские книги
@medknigi

162. Petta C.A., Ferriani R.A., Abrao M.S. et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrelreleasing intrauterine system // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. Vol. 143. P. 128–129.

163. Wildemeersch D., Pylyser K., De Wever N. et al. Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution // Maturitas. 2007. Vol. 57. P. 205–209.

164. Somboonporn W., Panna S., Temtanakitpaisan T. et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis // Menopause. 2011. Vol. 18. P. 1060–1066.

165. Chin J., Konje J.C., Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 4. CD007245.

166. Committee Opinion No. 601. Tamoxifen and uterine cancer // Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 123. P. 1394–1397.

167. Luo L., Luo B., Zheng Y. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 6. CD009458.

168. Orbo A., Vereide A., Arnes M. et al. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2014. Vol. 121. P. 477–486.

169. Haimovich S., Checa M.A., Mancebo G. et al. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device // Menopause. 2008. Vol. 15. P. 1002–1004.

170. Gallos I.D., Shehmar M., Thangaratinam S. et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 203, N 547. P. 1–547.e10.

171. Montz F.J., Bristow R.E., Bovicelli A. et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. P. 651–657.

172. Funk S., Miller M.M., Mishell D.R. Jr et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel // Contraception. 2005. Vol. 71. P. 319–326.

173. Hohmann H., Creinin M.D. The contraceptive implant // Clin. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 50. P. 907–917.

174. Darney P., Patel A., Rosen K. et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. P. 1646–1653.

175. Harrison-Woolrych M., Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia // Contraception. 2005. Vol. 71. P. 306–308.

176. Xu H., Wade J.A., Peipert J.F. et al. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. P. 21–26.

177. Mansour D., Korver T., Marintcheva-Petrova M., Fraser I.S. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2008. Vol. 71, suppl. 1. P. 13–28.

178. Mansour D., Bahamondes L., Critchley H. et al. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users // Contraception. 2011. Vol. 83. P. 202–210.

179. Hidalgo M.M., Lisondo C., Juliato C.T. et al. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants // Contraception. 2006. Vol. 73. P. 532–536.

180. Gurtcheff S.E., Turok D.K., Stoddard G. et al. Lactogenesis after early postpartum use of the contraceptive implant: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. P. 1114–1121.

181. Merki-Feld G.S., Imthurn B., Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors // Clin. Endocrinol. 2008. Vol. 68. P. 355–360.

182. Leticee N., Viard J.P., Yamgnane A. et al. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz // Contraception. 2012. Vol. 85. P. 425–427.

183. Pymar H.C., Creinin M.D., Schwartz J.L. «Pop-out» method of levonorgestrel implant removal // Contraception. 1999. Vol. 59. P. 383–387.

184. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 112: Emergency contraception // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 115. P. 1100–1109.

185. Raymond E.G., Trussell J., Polis C.B. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109. P. 181–188.

Медицинские книги
@medknigi

186. Trussell J., Schwarz E.B., Guthrie K. Research priorities for preventing unintended pregnancy: moving beyond emergency contraceptive pills // Perspect. Sex. Reprod. Health. 2010. Vol. 42. P. 8–9.
187. Grimes D.A. Emergency contraception: politics trumps science at the U.S. Food and Drug Administration // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 104. P. 220–221.
188. Wood A.J., Drazen J.M., Greene M.F. A sad day for science at the FDA // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1197–1199.
189. Cleland K., Peipert J.F., Westhoff C. et al. Plan B, one step not taken: politics trumps science yet again // Contraception. 2012. Vol. 85. P. 340–341.
190. Levy D.P., Jager M., Kapp N., Abitbol J.L. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women // Contraception. 2014. Vol. 89. P. 431–433.
191. Creinin M.D., Schlaff W., Archer D.F. et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 108. P. 1089–1097.
192. Schwarz E.B., Kavanaugh M., Douglas E. et al. Interest in intrauterine contraception among seekers of emergency contraception and pregnancy testing // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. P. 833–839.
193. Turok D.K., Jacobson J.C., Dermish A.I. et al. Emergency contraception with a copper IUD or oral levonorgestrel: an observational study of 1-year pregnancy rates // Contraception. 2014. Vol. 89. P. 222–228.
194. Gemzell-Danielsson K., Berger C., Lalitkumar P.G.L. Emergency contraception-mechanisms of action // Contraception. 2013. Vol. 87. P. 300–308.
195. Davidoff F., Trussell J. Plan B and the politics of doubt // JAMA. 2006. Vol. 296. P. 1775–1778.
196. Cleland K., Zhu H., Goldstuck N. et al. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. P. 1994–2000.
197. Wilcox A.J., Dunson D.B., Weinberg C.R. et al. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives // Contraception. 2001. Vol. 63. P. 211–215.
198. Raymond E., Taylor D., Trussell J., Steiner M.J. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of emergency contraception // Contraception. 2004. Vol. 69. P. 79–81.
199. Cheng L., Gulmezoglu A.M., Piaggio G. et al. Interventions for emergency contraception // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 2. CD001324.
200. Rodrigues I., Grou F., Joly J. Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 184. P. 531–537.
201. Glasier A.F., Cameron S.T., Fine P.M. et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 555–562.
202. Brache V., Cochon L., Deniaud M., Croxatto H.B. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens // Contraception. 2013. Vol. 88. P. 611–618.
203. Brache V., Cochon L., Jesam C. et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. P. 2256–2263.
204. Glasier A., Cameron S.T., Blithe D. et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel // Contraception. 2011. Vol. 84. P. 363–367.
205. Gemzell-Danielsson K., Trussell J. UPA > LNG, but not good enough // Contraception. 2013. Vol. 88. P. 585–586.
206. Rodriguez M.I., Curtis K.M., Gaffield M.L. et al. Advance supply of emergency contraception: a systematic review // Contraception. 2013. Vol. 87. P. 590–601.
207. Foster D.G., Harper C.C., Bley J.J. et al. Knowledge of emergency contraception among women aged 18 to 44 in California // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. P. 150–156.
208. The Emergency Contraception Website. URL: http://ec.princeton.edu/.
209. Skinner S.R., Hickey M. Current priorities for adolescent sexual and reproductive health in Australia // Med. J. Aust. 2003. Vol. 179. P. 158–161.
210. Jumping-Eagle S., Sheeder J., Kelly L.S., Stevens-Simon C. Association of conventional goals and perceptions of pregnancy with female teenagers' pregnancy avoidance behavior and attitudes // Perspect. Sex. Reprod. Health. 2008. Vol. 40. P. 74–80.

Медицинские книги
@medknigi

211. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; Blythe M.J., Diaz A. Contraception and adolescents // Pediatrics. 2007. Vol. 120. P. 1135–1148.
212. Nelson A.L. Combined oral contraceptives // Contraceptive Technology / ed. R.A. Hatcher. New York, NY : Ardent Media, 2007.
213. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 392: Intrauterine device and adolescents // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110. P. 1493–1495.
214. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Long-Acting Reversible Contraception Working GrouP. ACOG Committee Opinion No. 450: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 114. P. 1434–1438.
215. ACOG Committee Opinion No. 392: Intrauterine device and adolescents // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110. P. 1493–1495.
216. The Guttmacher Institute. State Policies in Brief: Minors' Access to Contraceptive Services. URL: http://www.guttmacher.org/statecenter/spibs/spib_MACS.pdf.
217. Whitaker A.K., Gilliam M. Contraceptive care for adolescents // Clin. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 51. P. 268–280.
218. The National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy. Bedsider Birth Control Network. URL: www.bedsider.org.
219. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 460: The initial reproductive health visit // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. P. 240–243.
220. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // MMWR Morb. Mortal. Wkly ReP. 2010. Vol. 59. P. 1–110.
221. Rosenstock J.R., Peipert J.F., Madden T. et al. Continuation of reversible contraception in teenagers and young women // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. P. 1298–1305.
222. Teal S.B. Postpartum contraception: optimizing interpregnancy intervals // Contraception. 2014. Vol. 89. P. 487–488.
223. Phemister D.A., Laurent S., Harrison F.N. Jr. Use of Norplant contraceptive implants in the immediate postpartum period: safety and tolerance // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 172. P. 175–179.
224. Gray R.H., Campbell O.M., Zacur H.A. et al. Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 64. P. 645–650.
225. Lopez L.M., Hiller J.E., Grimes D.A. Education for contraceptive use by women after childbirth // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 1. CD001863.
226. Truitt S.T., Fraser A.B., Grimes D.A. et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 2. CD003988.
227. Schwartz S.M., Petitti D.B., Siscovick D.S. et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 2277–2284.
228. Sidney S., Siscovick D.S., Petitti D.B. et al. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 1058–1063.
229. Chakhtoura Z., Canonico M., Gompel A. et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. 1169–1174.
230. Chakhtoura Z., Canonico M., Gompel A. et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 1059–1062.
231. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogenonly contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // Contraception. 1998. Vol. 57. P. 315–324.
232. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. P. 843–851.
233. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011–2012 // NCHS Data Brief. 2013. Vol. 131. P. 1–8.
234. Weiss J.L., Malone F.D., Emig D. et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate — a population-based screening study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 190. P. 1091–1097.
235. Lopez L.M., Grimes D.A., Chen M. et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 4. CD008452.

Медицинские книги
@medknigi

236. McNicholas C., Zhao Q., Secura G. et al. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. P. 585–592.
237. Trussell J., Schwarz E.B., Guthrie K. Obesity and oral contraceptive pill failure // Contraception. 2009. Vol. 79. P. 334–338.
238. Edelman A.B., Carlson N.E., Cherala G. et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity // Contraception. 2009. Vol. 80. P. 119–127.
239. Abdollahi M., Cushman M., Rosendaal F.R. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use // Thromb. Haemost. 2003. Vol. 89. P. 493–498.
240. Trussell J., Guthrie K.A., Schwarz E.B. Much ado about little: obesity, combined hormonal contraceptive use and venous thrombosis // Contraception. 2008. Vol. 77. P. 143–146.
241. Dutton C., Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management // Int. Rev. Neurobiol. 2008. Vol. 83. P. 113–134.
242. Dickinson B.D., Altman R.D., Nielsen N.H., Sterling M.L. Council on Scientific Affairs AMA. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 98. P. 853–860.
243. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013, 2013. URL: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf.
244. Phillips S.J., Curtis K.M., Polis C.B. Effect of hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review // AIDS. 2013. Vol. 27. P. 787–794.
245. Curtis K.M., Nanda K., Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: a systematic review // AIDS. 2009. Vol. 23, suppl. 1. P. 55–67.
246. Cardoso F., Polonia J., Santos A. et al. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure // Int. J. Gynaecol. Obstet. 1997. Vol. 59. P. 237–243.
247. Tepper N.K., Curtis K.M., Steenland M.W., Marchbanks P.A. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review // Contraception. 2013. Vol. 87. P. 631–638.
248. Curtis K.M., Mohllajee A.P., Martins S.L., Peterson H.B. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review // Contraception. 2006. Vol. 73. P. 179–188.
249. Shufelt C.L., Bairey Merz C.N. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. P. 221–231.
250. Van Rooijen M., von Schoultz B., Silveira A. et al. Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. P. 44–48.
251. Beasley A., Estes C., Guerrero J., Westhoff C. The effect of obesity and low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism // Contraception. 2012. Vol. 85. P. 446–452.
252. Sibai B.M., Odlind V., Meador M.L. et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. P. 19–26.
253. Tuppurainen M., Klimscheffskij R., Venhola M., Dieben T.O. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: a comparative study // Contraception. 2004. Vol. 69. P. 389–394.
254. Tepper N.K., Steenland M.W., Marchbanks P.A., Curtis K.M. Laboratory screening prior to initiating contraception: a systematic review // Contraception. 2013. Vol. 87. P. 645–649.
255. Berenson A.B., Rahman M., Wilkinson G. Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 114. P. 786–794.
256. Ng Y.W., Liang S., Singh K. Effects of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae T380 intrauterine copper device on lipid metabolism — a randomized comparative study // Contraception. 2009. Vol. 79. P. 24–28.
257. Dilbaz B., Ozdegirmenci O., Caliskan E. et al. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels // Contraception. 2010. Vol. 81. P. 510–514.
258. Visser J., Snel M., Van Vliet H.A. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2 // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 3. CD003990.
259. Rogovskaya S., Rivera R., Grimes D.A. et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105. P. 811–815.
260. Bloemenkamp K.W., Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 49–52.

Медицинские книги
@medknigi

261. Vandenbroucke J.P., Rosing J., Bloemenkamp K.W. et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1527–1535.
262. Robinson G.E., Burren T., Mackie I.J. et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery // BMJ. 1991. Vol. 302. P. 269–271.
263. Culwell K.R., Curtis K.M. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review // Contraception. 2009. Vol. 80. P. 337–345.
264. Heinemann L.A., Assmann A., DoMinh T., Garbe E. Oral progestogenonly contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 1999. Vol. 4. P. 67–73.
265. Mantha S., Karp R., Raghavan V. et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis // BMJ. 2012. Vol. 345. Article ID e4944.
266. Kadir R.A., Chi C. Levonorgestrel intrauterine system: bleeding disorders and anticoagulant therapy // Contraception. 2007. Vol. 175. P. 123–129.
267. Sonmezer M., Atabekoglu C., Cengiz B. et al. Depot-medroxyprogesterone acetate in anticoagulated patients with previous hemorrhagic corpus luteum // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2005. Vol. 10. P. 9–14.
268. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. // Cephalalgia. 2004. Vol. 24, suppl. 1. P. 9–160.
269. Curtis K.M., Mohllajee A.P., Peterson H.B. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review // Contraception. 2006. Vol. 73. P. 189–194.
270. Bousser M.G., Conard J., Kittner S. et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy // Cephalalgia. 2000. Vol. 20. P. 155–156.
271. Calhoun A. Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? // Headache. 2012. Vol. 52. P. 648–660.
272. Culwell K.R., Curtis K.M. Contraception for women with systemic lupus erythematosus // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2013. Vol. 39. P. 9–11.
273. Bermas B.L. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus — a tough pill to swallow? // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 353. P. 2602–2604.
274. Petri M., Buyon J.P. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: the case for (and against) // Lupus. 2008. Vol. 17. P. 708–710.
275. De Ceulaer K., Gruber C., Hayes R., Serjeant G.R. Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease // Lancet. 1982. Vol. 2. P. 229–231.
276. Manchikanti A., Grimes D.A., Lopez L.M., Schulz K.F. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 2. CD006261.
277. Haddad L.B., Curtis K.M., Legardy-Williams J.K. et al. Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature // Contraception. 2012. Vol. 85. P. 527–537.
278. Austin H., Lally C., Benson J.M. et al. Hormonal contraception, sickle cell trait, and risk for venous thromboembolism among African American women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 200. P. 1–3.
279. Yoong W.C., Tuck S.M., Pasi K.J. et al. Markers of platelet activation, thrombin generation and fibrinolysis in women with sickle cell disease: effects of differing forms of hormonal contraception // Eur. J. Haematol. 2003. Vol. 70. P. 310–314.
280. Kessler R.C. Epidemiology of women and depression // J. Affect. Disord. 2003. Vol. 74. P. 5–13.
281. Deijen J.B., Duyn K.J., Jansen W.A., Klitsie J.W. Use of a monophasic, lowdose oral contraceptive in relation to mental functioning // Contraception. 1992. Vol. 46. P. 359–367.
282. Poromaa I.S., Segebladh B. Adverse mood symptoms with oral contraceptives // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012. Vol. 91. P. 420–427.
283. Westhoff C., Wieland D., Tiezzi L. Depression in users of depomedroxyprogesterone acetate // Contraception. 1995. Vol. 51. P. 351–354.
284. Koke S.C., Brown E.B., Miner C.M. Safety and efficacy of fluoxetine in patients who receive oral contraceptive therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 187. P. 551–555.
285. Murphy P.A., Kern S.E., Stanczyk F.Z., Westhoff C.L. Interaction of St. John's wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding // Contraception. 2005. Vol. 71. P. 402–408.

Медицинские книги
@medknigi

Глава 3
Заболевания яичек

ЭЛВИН М. МАТСУМОТО, УИЛЬЯМ ДЖ. БРЕМНЕР

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Яички играют критическую роль в нормальном развитии внутренних и наружных половых органов у плода; формировании вторичных половых признаков, сексуальной функции и начале сперматогенеза в пубертатном возрасте; поддержании внешних характеристик и мужских функций, сексуальной функции и фертильности во взрослом возрасте.
- Знание анатомии, физиологии и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси формирует основу для понимания клинических проявлений, диагностики и лечения основного нарушения функции яичка, мужского гипогонадизма.
- Мужской гипогонадизм представляет собой клинический синдром, который развивается вследствие недостаточной выработки тестостерона в яичках (дефицита андрогенов) и сперматозоидов, или в виде изолированного нарушения сперматогенеза.
- Последствия андрогенного дефицита варьируют в зависимости от стадии сексуального развития. У плода дефицит приводит к развитию промежуточных органов; в детском возрасте он вызывает задержку наступления пубертатного периода и евнухоидизм; у взрослых андрогенный дефицит проявляется сексуальной дисфункцией, гинекомастией, бесплодием и изменениями строения тела и функций, которые могут оказывать серьезное влияние на здоровье мужчины.
- Мужской гипогонадизм встречается часто, но его диагностику следует проводить только у мужчин с симптомами и признаками андрогенного дефицита и стабильно низким уровнем тестостерона, при отсутствии заболеваний, которые могут временно подавлять уровень тестостерона или ГСПГ, при которых необходимо определять уровень свободного тестостерона.
- У мужчин с гипогонадизмом уровень гонадотропных гормонов измеряют с целью исключения вторичного гипогонадизма, так как он может быть связан со сдавлением турецкого седла или дефицитом/избытком гормонов передней доли гипофиза, функциональными или потенциально обратимыми причинами и излечимым бесплодием.
- Перед началом заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом важно определить, принесет ли коррекция функциональных причин пользу, имеются ли противопоказания к лечению и перевешивают ли возможные преимущества риски лечения.
- Во время заместительной терапии требуется мониторинг эффективности и безопасности.

Яички играют критическую физиологическую роль во время различных этапов развития. На ранних сроках эмбрионального периода выработка тестостерона и анти-

Медицинские книги
@medknigi

мюллерова гормона (АМГ) яичками плода необходима для дифференциации и развития нормальных внутренних и наружных половых органов. В пубертатном возрасте активация гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси и синтеза тестостерона яичками требуется для индукции вторичных половых признаков, стимуляции сексуальной функции и начала сперматогенеза. У взрослых продукция тестостерона и сперматозоидов яичками необходима для поддержания мужских характеристик (вирилизации), сексуальной функции, сперматогенеза и фертильного потенциала. По этой причине заболевания яичек могут приводить к нарушению сексуального развития и функции, строения и функций тела, а также фертильности, которые могут оказывать глубокое влияние на здоровье и самочувствие.

Заболевания яичек встречаются часто. Синдром Клайнфельтера, наиболее распространенная патология половой хромосомы и вызывающая первичный гипогонадизм, сопровождается дефицитом тестостерона и нарушением сперматогенеза. Его частота составляет 1 на 500–600 мужчин [1, 2]. Изолированные нарушения сперматогенеза представляют собой основные причины мужского бесплодия, которые встречаются примерно у 5–6% мужчин репродуктивного возраста без другой патологии [3]. Заболевания яичек, приводящие к дефициту тестостерона, могут проявляться снижением либидо (сексуальный интерес и влечение), эректильной дисфункцией (ЭД), гинекомастией (доброкачественное увеличение грудных желез) и снижением костной массы (остеопороз). Эти симптомы часто наблюдают у мужчин, особенно по мере старения. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси могут быть связаны с хроническими заболеваниями, синдромами истощения, морбидным ожирением, длительным приемом препаратов (глюкокортикоидов) и старением. Эти состояния часто приводят к дефициту тестостерона, который при тяжелой степени и длительном течении может обусловливать клинические проявления и их выраженность [4, 5].

Лечение заболеваний яичка, как правило, сопровождается значительным клиническим улучшением функций и качества жизни. У мальчиков препубертатного возраста с тяжелым дефицитом тестостерона заместительная терапия приводит к значительному изменению строения и функций тела [6]. У мужчин с бесплодием и нарушением сперматогенеза вследствие недостаточности гонадотропных гормонов терапия гонадотропинами или ГнРГ может стимулировать сперматогенез и синтез тестостерона и способствовать восстановлению фертильности. Наконец, развитие ВРТ позволяет иметь детей мужчинам с заболеваниями яичка, которые ранее считались бесплодными. Например, хотя синдром Клайнфельтера с азооспермией (отсутствие сперматозоидов в эякуляте) относился к неизлечимым причинам бесплодия, выделение сперматозоидов из яичка с помощью микрохирургической техники в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ) дает возможность в ряде случаев иметь детей [7].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ

Яичко

Яички у взрослых представляют собой парный орган овоидной формы, который проходит через паховый канал по семенному канатику (состоящему из сосудисто-нервного пучка, семявыносящего протока и мышцы, поднимающей яичко); они расположены за пределами брюшной полости в мошонке. Левое яичко расположено ниже правого у 60% мужчин, а правое яичко локализуется ниже левого в 30% случаев. Каждое яичко имеет объем около 15–30 см^3, длину 3,5–5,5 см и ширину 2,0–3,0 см [8, 9].

Медицинские книги
@medknigi

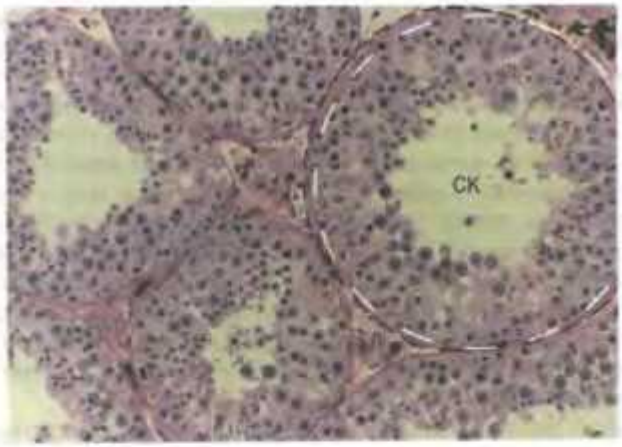


Рис. 3.1. Световая микрофотография семенных канальцев и интерстициального отдела яичка. Семенные канальцы (СК) составляют большую часть яичка и состоят из развивающихся зародышевых клеток, окруженных клетками Сертоли. Сперматогонии расположены на базальной пластинке семенных канальцев, а в средних слоях канальцев находятся сперматоциты на различных стадиях развития. Сперматиды различной степени созревания локализуются на люминальной поверхности семенных канальцев. В каждом канальце имеются зародышевые клетки на различных стадиях сперматогенеза. В интерстициальном отделе можно увидеть большое количество клеток Лейдига (Л), расположенных в виде гнезд между семенными канальцами, перитубулярные миоидные клетки на базальной пластинке канальцев и диффузно расположенные кровеносные сосуды и макрофаги. [Из Matsumoto A.M. Spermatogenesis // Adashi E.Y., Rock J.A., Rosenwaks Z. (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. P. 359–384]

Яички состоят из двух структурно и функционально различных отделов. Первый представлен семенными канальцами, включающими клетки Сертоли и развивающиеся зародышевые клетки на различной стадии сперматогенеза, которые составляют от 80 до 90% объема яичка. В интерстициальный отдел входят клетки Лейдига, которые вырабатывают тестостерон — основной мужской половой гормон, а также перитубулярные миоидные клетки, фибробласты, сосудисто-нервные клетки и макрофаги (рис. 3.1) [10]. Поскольку зародышевые клетки составляют большую часть объема яичка, небольшие яички, как правило, свидетельствуют о значительном нарушении сперматогенеза.

Яичко окружено фиброзной капсулой, называемой *белочной оболочкой*. От нее отходят фиброзные перегородки, которые разделяют паренхиму яичка на дольки.

Артериальное кровоснабжение яичка осуществляется преимущественно из яичковой (внутренней семенной) артерии, которая отходит от брюшного отдела аорты и проходит через паховой канал в составе семенного канатика. Коллатеральное кровоснабжение обеспечивает сохранение яичка после перевязки яичковой артерии во время хирургической фиксации при крипторхизме (орхипексии). Однако перекрут семенного канатика (перекрут яичка) приводит к нарушению кровоснабжения, некрозу и инфаркту через 6–8 ч, вследствие чего это состояние требует экстренного вмешательства [11]. Наличие деформации по типу *«языка колокола»* (отсутствие фиксации к стенке мошонки) повышает риск перекрута яичка. Лимфатический отток от яичка соответствует ходу яичковых артерий и идет к периаортальным лимфатическим узлам; это основной путь метастазирования при раке яичка.

Сеть вен, которые составляют гроздевидное сплетение, обеспечивает венозный отток от яичка. Сплетение формирует яичковую (внутреннюю семенную) вену. Правая яичковая вена впадает в нижнюю полую вену, а левая — под прямым углом в левую почечную вену. Клапаны в яичковых венах препятствуют рефлюксу крови

Медицинские книги
@medknigi

в мошонку. Патологическое увеличение венозного сплетения яичка, известное как *варикоцеле*, развивается вследствие дефекта или отсутствия клапанов или при наличии внешней компрессии вен, нарушающей нормальный венозный отток [12]. Увеличение давления при рефлюксе крови и изменение терморегуляции могут вносить вклад в тестикулярную дисфункцию, связанную с варикоцеле. В 90% случаях варикоцеле развивается слева, возможно, из-за отсутствия или дефектов клапанов левой яичковой вены. Наличие выраженного одностороннего варикоцеле или внезапное развитие варикоцеле с любой из сторон требует исключения венозной обструкции злокачественной опухолью брюшной полости или малого таза (почечно-клеточный рак) или лимфаденопатии; кроме того, хроническое варикоцеле справа может указывать на транспозицию внутренних органов (*situs inversus*). В редких случаях к левостороннему варикоцеле приводит анатомическая аномалия верхней брыжеечной артерии, которая сдавливает левую почечную вену; такое состояние носит название *«синдром аорто-мезентериального пинцета»*.

Поскольку яички расположены вне брюшной полости, температура в них на 2 °С ниже. Положение яичек в мошонке и температура регулируются мышцей, поднимающей яичко. Она сокращается при необходимости повышения температуры яичка, что приводит к укорочению семенного канатика и подтягиванию яичка к брюшной полости; если требуется снизить температуру, мышца расслабляется, в результате чего яичко возвращается в мошонку. Кроме того, вены гроздевидного сплетения обеспечивают обмен тепла для охлаждения яичка, поскольку они окружают яичковую артерию. Более низкая температура яичка, чем в брюшной полости, имеет большое значение для нормального сперматогенеза. Воздействие высокой температуры на яички, например при нарушении опущения яичка в мошонку (крипторхизме) или избыточном внешнем согревании (частое принятие горячих ванн), приводит к нарушению сперматогенеза.

Семенные канальцы

Семенные канальцы включают эпителий, состоящий из клеток Сертоли, которые окружают и поддерживают зародышевые клетки, подвергающиеся постепенной дифференцировке и развитию в зрелые сперматозоиды. После попадания в просвет зрелые сперматозоиды транспортируются по канальцам, которые имеют длину до 70 см и плотно свернуты в дольках яичек. Далее они попадают в сеть яичка, выносящие канальцы, придаток и, наконец, в семявыносящие протоки во время эякуляции. Семенные канальцы окружены базальной пластинкой, состоящей из внеклеточного матрикса, который необходим для их отделения от интерстициального отдела и обеспечения структурной целостности канальцев, и регулируют функцию контактирующих с ним клеток. При гистологическом исследовании биоптатов яичка в поперечном срезе определяется много различных семенных канальцев, окруженных базальной пластинкой и кластерами клеток Лейдига в интерстициальном отделе между каждым канальцем (см. рис. 3.1) [10].

Клетки Сертоли направлены от базальной пластинки к просвету канальцев, и прилежащие клетки окружают и обеспечивают структурную организацию для зародышевых клеток, по мере того, как последние дифференцируются в канальцах (рис. 3.2) [9]. Недифференцированные сперматогенные зародышевые клетки, называемые *сперматогониями*, лежат вдоль базальной пластинки по периферии канальцев, располагаясь между клетками Сертоли. Прилежащие клетки Сертоли окружают сперматогонии и формируют специализированные сложные соединения или плотные контакты, разделяющие семенные канальцы на *базальный отдел*, в котором находятся сперматогонии, и *адлюминальный отдел*, который заполнен дифференцирующимися зародыше-

Медицинские книги
@medknigi

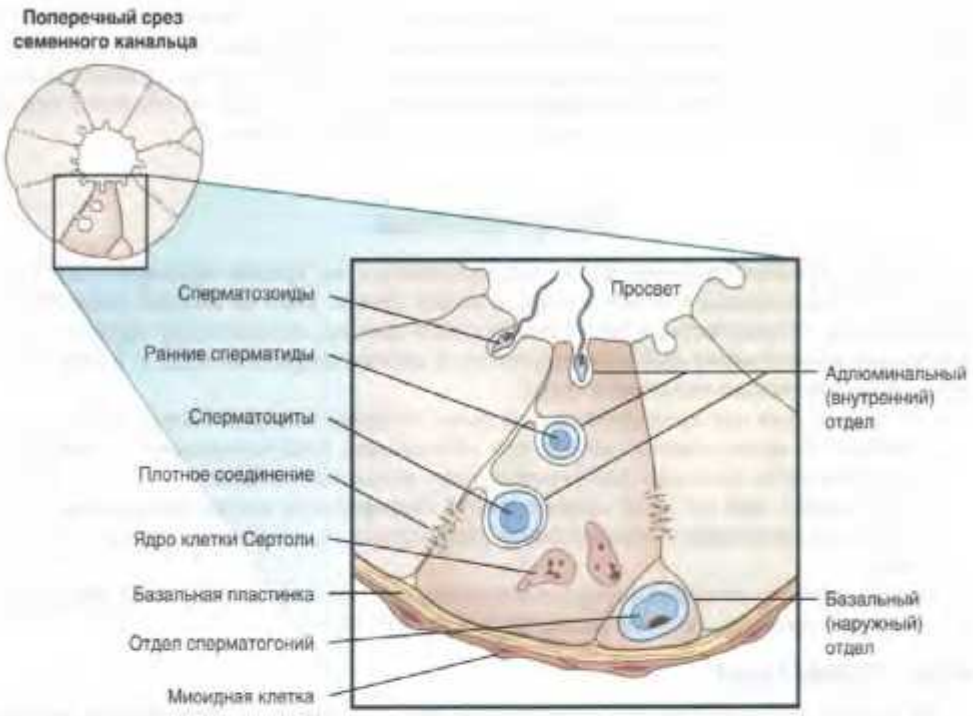


Рис. 3.2. Схематическое изображение клеток в семенном канальце (*сверху*). Семенной каналец состоит из клеток Сертоли, которые окружают развивающиеся зародышевые клетки (*посередине*). Клетки Сертоли располагаются от базальной пластинки к просвету. Плотные соединения между прилежащими клетками Сертоли разделяют семенные канальцы на базальный и адлюминальный отделы и представляют собой анатомическую основу гематотестикулярного барьера (*снизу*). Базальный отдел, который содержит сперматогонии, покрывающие базальную пластинку и перитубулярные миоидные клетки, подвергается воздействию интерстициального отдела. Последний содержит клетки Лейдига и кровеносные сосуды, по которым транспортируются эндокринные регуляторы функции яичка (например, гонадотропины). Адлюминальный отдел состоит из развивающихся сперматоцитов, сперматид и зрелых сперматозоидов, которые выходят в просвет семенных канальцев. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

выми клетками. Плотные соединения клеток Сертоли препятствуют проникновению крупных молекул, стероидов и ионов в семенные канальцы и составляют цитологическую основу *гематотестикулярного барьера*, аналогичного гематоэнцефалическому барьеру. В адлюминальном отделе сперматоциты, образовавшиеся из сперматогоний в базальном отделе, подвергаются мейозу с образованием сперматид, которые постепенно созревают (*спермиогенез*) и по мере этого перемещаются ближе к просвету, до тех пор пока зрелые сперматозоиды не попадут в просвет канальца (*спермиация*).

Благодаря гематотестикулярному барьеру только клетки Сертоли и сперматогонии могут подвергаться прямому воздействию эндокринных и паракринных факторов крови и клеток интерстициального отдела соответственно. Клетки Сертоли синтезируют и секретируют различные вещества, часть из которых определяются в кровотоке, но не доступны для развивающихся зародышевых клеток в адлюминальном отделе, для того чтобы обеспечивать и регулировать сперматогенез. Клетки Сертоли содержат рецепторы ФСГ и андрогенов, и они опосредуют регуляцию сперматогенеза циркулирующим ФСГ и тестостероном, вырабатываемым локально клетками Лейдига, в ответ

Медицинские книги
@medknigi

на стимуляцию циркулирующим ЛГ. Кроме того, клетки Сертоли также вырабатывают гликопротеиновые гормоны — АМГ, который вызывает регрессию структур мюллеровых протоков и препятствует развитию женских добавочных половых органов у плода мужского пола, и ингибин В, который по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию ФСГ, и компоненты внеклеточного матрикса.

Сперматогенез

У людей процесс сперматогенеза поддерживается на уровне примерно 120 млн зрелых сперматозоидов в сутки в каждом яичке (около 1000 на каждое сокращение сердца!) [13]. Сперматогенез представляет собой процесс, по которому зародышевые клетки (сперматогонии) дифференцируются в зрелые сперматозоиды, и включает в себя 3 функционально различные фазы:

- *митотическая или пролиферативная фаза*, во время которой большинство сперматогоний подвергаются митозу для обновления пула зародышевых клеток, а меньшая часть проходят дифференцировку до сперматоцитов;
- *фаза мейоза*, при которой сперматоциты подвергаются последовательным мейотическим делениям с образованием гаплоидных зародышевых клеток (сперматид);
- *сперматогенез*, во время которого незрелые, круглые сперматиды дифференцируются во взрослые сперматозоиды (рис. 3.3) [10, 14].

ФАЗА ПРОЛИФЕРАЦИИ

По характеру окрашивания и распределения хроматина сперматогонии можно классифицировать как типа А темные (Ad), типа А светлые (Ap) и типа В. Из-за относительно низкой скорости митотического деления сперматогонии типа А темные считаются резервными клетками сперматогенеза. Они довольно устойчивы к воздействию внешних факторов (ионизирующее излучение), и в ответ на их действие они подвергаются пролиферации путем митоза. Тяжелая или полная потеря сперматогоний типа А темные, например, при высокой дозе облучения или сосудистых нарушениях, приводит к необратимому повреждению или потере сперматогенеза.

Небольшое число сперматогоний типа А темные подвергаются митотическому делению с формированием вначале сперматогоний типа А светлые, а затем типа В. У человека низкая скорость формирования сперматогоний типа В, поскольку очень небольшое их число может вступить в фазу мейоза и пройти дальнейшую дифференцировку [15]. Это ограничивает эффективность сперматогенеза у людей. Сперматогонии типа В являются наиболее чувствительными из зародышевых клеток к влиянию ионизирующего излучения, и их количество уменьшается после облучения яичек [16].

Сперматогонии типа В, подвергающиеся дальнейшей дифференцировке, вступают в митоз с образованием сперматоцитов на стадии *прелептотены* или *покоя*, которые входят в длительную фазу мейоза, занимающую 24 дня. После митоза сперматогонии полностью не разделяются (*неполный цитокинез*). Группы сперматогоний остаются связанными через цитоплазматические мостики, формируя синцитии, и синхронно подвергаются мейозу и спермиогенезу.

ФАЗА МЕЙОЗА

Первичные сперматоциты на стадии прелептотены содержат диплоидный набор хромосом (46 хромосом или 2N, где N — число гаплоидных хромосом), и они являются последними зародышевым клетками, в которых происходит синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Сперматоциты на стадии прелептотены подверга-

Медицинские книги
@medknigi

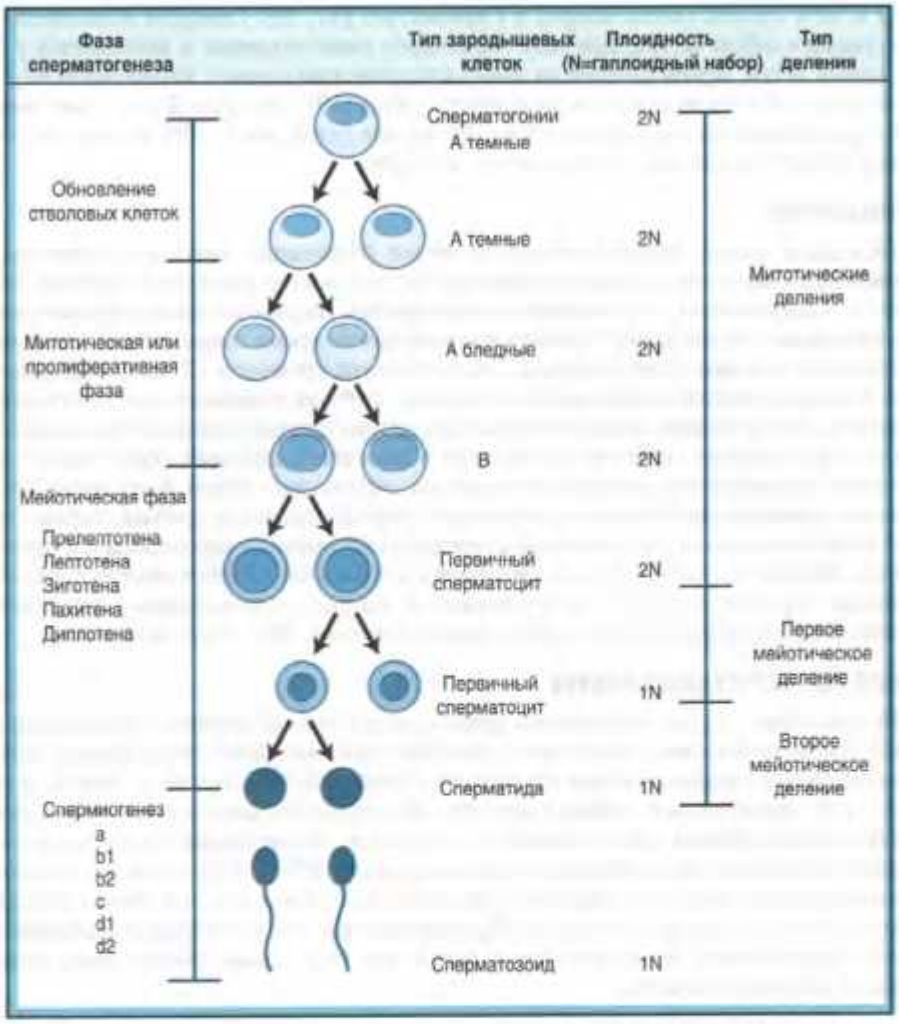


Рис. 3.3. Схематическое изображение сперматогенеза у человека. Сперматогонии подвергаются самообновлению путем митотического деления. После начала сперматогенеза некоторые сперматогонии дифференцируются в первичные сперматоциты, которые содержат диплоидный набор хромосом (2N=46 хромосом). Первичные сперматоциты затем подвергаются последовательным мейотическим делениям с формированием сперматид, которые имеют гаплоидный набор хромосом (1N=23 хромосомы). Сперматиды подвергаются спермиогенезу с образованием зрелых сперматозоидов, которые также имеют гаплоидное число хромосом. [Из Matsumoto A.M. Spermatogenesis // Adashi E.Y., Rock J.A., Rosenwaks Z. (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. P. 359–384]

ются первому циклу мейотического деления (*мейоз I*), которое длится более 2 нед, в результате чего образуются вторичные сперматоциты, которые содержат гаплоидный набор хромосом (1N). Фаза вторичных сперматоцитов длится всего около 8 ч, после чего они подвергаются второму мейотическому делению (*мейоз II*) с формированием гаплоидных сперматид.

Неправильное расхождение хромосом (*мейотическое нерасхождение*) приводит к изменению числа хромосом (*анэуплоидии*), которое встречается у 0,7% живых

Медицинские книги
@medknigi

детей и 50% плодов (после аборта в I триместре) [17, 18]. Синдром Клайнфельтера представляет собой частую причину первичного гипогонадизма и развивается у 1 на 500 живых детей. В 50% случаев он имеет классическую форму с кариотипом 47,XXY, связанным с мейотическим нерасхождением у отца [19]. Синдром Дауна (трисомия по 21-й паре) выявляется примерно у 1 из 700 живых детей, и в 5–20% случаев он также вызван мейотическим нерасхождением у отца [20].

СПЕРМИОГЕНЕЗ

Последней фазой сперматогенеза является созревание круглых сперматид до удлиненных сперматид с образованием зрелых сперматозоидов; этот процесс носит название «спермиогенез» и завершается попаданием сперматозоидов в просвет семенного канальца (спермиация). Основные изменения во время спермиогенеза включают образование головки сперматозоида с конденсацией хромосом (ДНК и нуклеопротеины) и формирование *акросомальной шапочки*, которая содержит протеолитические ферменты, необходимые для проникновения сперматозоида в яйцеклетку; появление хвоста или *концевого сегмента* (направлен к просвету), который обеспечивает подвижность; удаление избыточной цитоплазмы сперматиды путем фагоцитоза (носит название «*резидуальное тельце*») клетками Сертоли; попадание зрелых сперматозоидов в просвет канальца. Постепенное созревание сперматид сопровождается прогрессивным движением более зрелых сперматид к просвету. Спермиогенез управляется клетками Сертоли, которые поддерживают и питают развивающиеся сперматиды, основными эндокринными факторами клеток Сертоли, ФСГ и тестостероном.

ПОТЕРЯ ГЕРМИНОГЕННЫХ КЛЕТОК

По сравнению с представителями других видов эффективность сперматогенеза у людей достаточно низкая, и основной причиной этого являются дегенерация и потеря герминогенных клеток, которые происходят преимущественно в фазу митоза и мейоза [21]. В значительной степени дегенерация герминогенных клеток наблюдается в фазу мейоза, которая сопровождается снижением соотношения числа сперматид к сперматоцитам на стадии прелептотены примерно на 40%. С возрастом это соотношение продолжает снижаться, приводя к уменьшению ежедневной выработки сперматозоидов у мужчин пожилого возраста. Предполагается, что дегенерация зародышевых клеток препятствует их дальнейшему развитию, тем самым обеспечивая важную функцию контроля качества.

ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

При гистологическом исследовании поперечного среза яичка можно увидеть герминогенные клетки в различных фазах развития в виде кластеров 6 клеточных ассоциаций, называемых по стадиям, и все вместе они составляют полный цикл сперматогенеза. У большинства млекопитающих стадии организованы последовательно вдоль продольной оси канальца, поэтому в поперечном срезе присутствуют все зародышевые клетки, которые находятся на одной стадии [22, 23]. Напротив, в срезе яичка человека можно увидеть 3 различные стадии цикла и более. Хотя ряд авторов предполагают спиральный характер распределения стадий вдоль канальцев для объяснения такого, казалось бы, хаотического порядка, другие работы опровергают эти данные.

У людей длительность сперматогенеза от сперматогоний типа А светлые для появления зрелых сперматозоидов составляет 74±4 дня [24, 25]. Транспорт сперматозоидов по придатку занимает от 12 до 21 дня [25]. Таким образом, снижение количества сперматозоидов под влиянием внешних повреждающих стимулов (ионизирующее излучение) или на фоне индукции дефицита гонадотропинов (мужские контрацептивы), которые нарушают раннее развитие зародышевых клеток и подавляют сперматогенез, может проявиться только спустя несколько месяцев.

Медицинские книги
@medknigi

Транспорт сперматозоидов и оплодотворение

Зрелые сперматозоиды, которые попали в просвет семенных канальцев, транспортируются в сеть яичка, к выносящим канальцам, и далее в головку придатка в основном за счет перистальтических сокращений и тока жидкости внутри канальца. В придатке сперматозоиды подвергаются биохимическим и функциональным модификациям, которые обеспечивают длительную прогрессивную подвижность. После эякуляции из семявыносящих протоков и полового члена в женские половые пути сперматозоиды подвергаются *капацитации* в матке; биохимические изменения акросомальной шапочки повышают текучесть и усиливают подвижность сперматозоидов под действием секреторных продуктов матки, и они приобретают способность оплодотворить яйцеклетку [26, 27]. После капацитации, когда сперматозоиды встречают яйцеклетку в ампулярном отделе фаллопиевой трубы, они связывают овоцит и выделяют гиалуронидазу для прохождения прозрачной зоны, которая окружает яйцеклетку. Этот процесс называется акросомальной реакцией. Затем наступает оплодотворение, при котором сливаются плазматические мембраны сперматозоида и яйцеклетки.

СПЕРМАТОЗОИДЫ

Морфологически большинство эякулированных сперматозоидов у человека имеют головку овальной формы, которая содержит конденсированный хроматин и нуклеопротеины; акросомальную шапочку, покрывающую примерно две передних трети головки; короткую шейку, содержащую центриоли, которые имеют большое значение для фиксации хвоста и деления зиготы после фертилизации; среднюю часть, состоящую из аксиальных филаментов, окруженных спиралями митохондрий, в которых находятся окислительные ферменты, обеспечивающие энергией движения сперматозоидов; и длинный хвост или концевой сегмент, который обеспечивает нормальную прогрессивную подвижность (рис. 3.4) [10]. Концевой сегмент состоит из цитоскелета на основе *микротрубочек*, окруженных 9 дуплетами микротрубочек (набор 9×2+2), которые служат для фиксации протеинов двигательного аппарата (*динеиновых ручек*) [28].

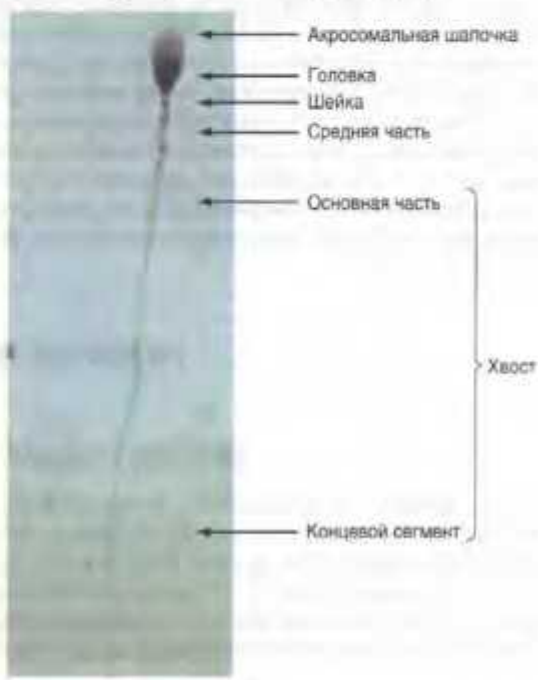


Рис. 3.4. Световая микроскопия сперматозоида человека, полученного после эякуляции, который состоит из головки, шейки, средней части и хвоста (основная часть и концевой сегмент). [Из Matsumoto A.M. Spermatogenesis // Adashi E.Y., Rock J.A., Rosenwaks Z. (eds). Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. 1996. P. 359–384]

Медицинские книги
@medknigi

У людей нормальная концентрация сперматозоидов в эякуляте составляет более 15 млн/мл, из которых 4% и выше имеют нормальные морфологические характеристики по строгим критериям (≥30% по предыдущим критериям) и 40% и более имеют общую подвижность, согласно последним рекомендациям ВОЗ [29, 30]. При бесплодии могут определяться морфологические изменения головки сперматозоидов (сигарообразные, аморфные или с удвоенной головкой), хвоста (свернутая форма) и снижение/отсутствие подвижности. Изменения структурных или функциональных компонентов аксонемы (например, отсутствие динеиновых ручек) приводят к нарушению подвижности, а дефицит динеин аденозинтрифосфатазы (АТФаза) – к первичной цилиарной дискинезии или синдрому неподвижных ресничек [31].

ИНТЕРСТИЦИЙ

Интерстициальный отдел содержит группы клеток Лейдига – основных клеток, вырабатывающих половые гормоны в яичке. Он составляет всего около 5% объема яичка (см. рис. 3.1) [23, 32]. Клетки Лейдига вырабатывают тестостерон, который действует в качестве паракринного регулятора в семенных канальцах на расположенные рядом клетки Сертоли, стимулируя сперматогенез. Тестостерон выделяется в прилежащие капилляры яичка, а затем попадает в системный кровоток, воздействуя в качестве эндокринного сигнала на ткани-мишени андрогенов по всему организму. Клетки Лейдига также вырабатывают *инсулиноподобный фактор роста-3* (*INSL3*), пептидный гормон семейства релаксин-инсулина, который играет важную роль в первой фазе опущения яичка из брюшной полости в мошонку во время внутриутробного развития [33]. Кроме того, этот фактор может быть важным аутокринным регулятором клеток Лейдига и прямым паракринным регулятором зародышевых клеток [34].

Перитубулярные миоидные клетки, которые окружают семенные канальцы, представляют собой гладкие клетки, обладающие способностью к сокращению, и напоминают миоциты. Они обеспечивают прогрессивное движение сперматозоидов и тестикулярной жидкости в просвете канальца, создают структурную целостность, секретируют компоненты внеклеточного матрикса и возможные регуляторные факторы, включая факторы роста, которые участвуют в метаболизме тестостерона [23, 35]. Эти клетки имеют рецепторы к андрогенам и, как считается, обусловливают ряд паракринных эффектов тестостерона на клетки Сертоли в семенных канальцах, хотя их точная роль в физиологии яичек остается неизученной.

Интерстициальный отдел также содержит макрофаги, которые могут регулировать стероидогенез путем секреции цитокинов и играть роль в фагоцитозе дегенерирующих клеток и некротического детрита. Интерстиций содержит артериолы и богатую сеть капилляров, обеспечивающих секрецию тестостерона и других продуктов в кровоток и поступление основных эндокринных регуляторов функции яичка, гонадотропинов ЛГ и ФСГ.

РАЗВИТИЕ ЯИЧЕК

Внутриутробное развитие

Во время эмбриогенеза Y-хромосома определяет развитие яичка из недифференцированного зачатка половых желез, который обладает потенциалом к развитию в яичко или яичник [36]. Ген *SRY* (участок Y-хромосомы, определяющий пол), расположенный в псевдоаутосомальной области Y-хромосомы, кодирует фактор транскрипции, которая повышает экспрессию SRY-box 9 (*SOX9*), который, в свою очередь, способствует формированию клеток Сертоли и дифференциации яичка.

Медицинские книги
@medknigi

Экспрессия гена *SRY* активируется различными факторами, включая стероидогенный фактор-1 (SF-1) и связывающий белок GATA-4 [37]. *SRY*-независимая экспрессия *SOX9* происходит также под контролем SF1. *SOX9* обусловливает экспрессию других генов, которые необходимы для дифференциации яичка, включая фактор роста фибробластов 9 (*FGF9*) и *AMH*, и подавления яичниковой дифференциации, например *WNT4* и *DAX1* (в настоящее время называется *NR0B1*). При отсутствии действия гена *SRY* или его действия *SOX9* подавляется различными факторами, включая β-катенин, в результате чего происходит развитие фолликулярных клеток и яичников.

Примордиальные зародышевые клетки образуются в желточном мешке и мигрируют к половым гребням. Вместе с целомическими эпителиальными и мезенхимальными клетками, которые в конечном счете дифференцируют, соответственно, в клетки Сертоли и интерстициальные клетки (клетки Лейдига и перитубулярные миоидные клетки), они формируют к 6-й неделе гестации половую бластему. Примордиальные герминогенные клетки, которые не мигрируют, объясняют локализацию экстрагонадных герминогенных раков у мужчин. Под влиянием генетических продуктов, активированных *SRY*, вокруг примордиальных зародышевых клеток располагаются примитивные клетки Сертоли с образованием семенных канальцев.

Клетки Лейдига начинают формироваться на 8-й неделе гестации. Затем вначале под влиянием материнского ХГЧ и далее ЛГ и ФСГ из гипофиза плода незрелые клетки Лейдига, клетки Сертоли и герминогенные клетки подвергаются дифференцировке, пролиферации и организации. Синтез тестостерона клетками Лейдига плода прогрессивно увеличивается и стимулирует развитие придатка, семявыносящего протока и семенных пузырьков из вольфова или мезонефрального протока. Превращение тестостерона в 5α-ДГТ в мочеполовой системе приводит к формированию предстательной железы из урогенитального синуса, полового члена из половых бугорков и складок и мошонки из губно-мошоночных складок [38]. При отсутствии синтеза или действия тестостерона развиваются женские внутренние и наружные половые органы. Секреция АМГ клетками Сертоли плода вызывает регрессию мюллерова или парамезонефрального протоков и препятствует образованию матки и фаллопиевых труб.

Развитие мужского фенотипа завершается примерно к 15-й неделе гестации, после чего прекращается пролиферация клеток Сертоли или герминогенных клеток, а клетки Лейдига подвергаются инволюции до тех пор, пока в пубертатном возрасте не повышается секреция гонадотропинов.

Опущение яичка

Развивающееся яичко прикреплено к диафрагме краниальной поддерживающей связкой и фиксировано к паховой области каудальной связкой, называемой *тяжом яичка*. Опущение яичка происходит в две фазы [33]. Во время первой, *абдоминальной*, фазы яичко опускается из брюшной полости в паховую область; это происходит с 10-й по 23-ю неделю гестации. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что опущение яичка во время этой фазы зависит от двух процессов:

- регрессии краниосуспензорной связки, вызванной тестостероном, что позволяет яичку опускаться;
- утолщения гунтерова тяжа, которое контролируется INSL3, вырабатываемым клетками Лейдига, и его когнатным рецептором, пептидным рецептором семейства релаксинов 2 [RXFP2, также называемый сопряженным с G-белками рецептором, содержащим богатые лейцином повторы 8 (LGR8) или сопряженный с G-белками рецептор, влияющий на опущение яичка (GREAT)].

Медицинские книги
@medknigi

Во время *пахово-мошоночной* фазы, которая начинается на 26–28-й неделе гестации, яичко опускается в мошонку; этот процесс во многом контролируется действием тестостерона на укорочение и сокращение гунтерова тяжа. Влияние тестостерона может быть отчасти опосредовано нейротрансмиттером, связанным с геном кальцитонина — пептидом (CGRP), который выделяется бедренно-половым нервом. Важность тестостерона, гонадотропинов и INSL3 в опущении яичек у людей подчеркивается развитием крипторхизма, связанного с дефицитом или устойчивостью к тестостерону, дефицитом гонадотропинов и мутациями INSL3 или RXFP2 во внутриутробном периоде [34].

Опущение яичек, как правило, завершается от 7-го месяца гестации до рождения, и яичко полностью опускается в мошонку. Во время *процесса опущения* вдоль хода гунтерова тяжа образуется выпячивание брюшной полости — влагалищный отросток, который формирует внутреннее кольцо и паховый канал и опускается вместе с яичком в мошонку. С развитием брюшной стенки и мышц паховые кольца закрываются, а влагалищный отросток зарастает с формированием *влагалищной оболочки*, которая покрывает переднюю и латеральную часть яичка. Неполное закрытие паховых колец предрасполагает к развитию *паховой грыжи*, а неполная облитерация влагалищного отростка связана с накоплением серозной жидкости и образованием *гидроцеле*; оба состояния проявляются увеличением мошонки.

Постнатальное развитие

На поздних этапах внутриутробного развития плод мужского пола подвергается действию высоких концентраций эстрогенов из плаценты. В результате снижения уровня эстрогенов после рождения гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось выходит из-под контроля механизма отрицательной обратной связи, что приводит к постнатальному повышению уровня гонадотропинов, которые стимулируют выработку яичками тестостерона и ингибина B.

Уровень ЛГ и тестостерона начинает повышаться примерно с 1-й недели жизни, достигая через 1–2 мес пика, который эквивалентен уровню подросткового возраста. Это связано с увеличением количества клеток Лейдига. Примерно к 6-му месяцу уровень гормонов снижается до препубертатных показателей. У грудных детей с полной нечувствительностью к андрогенам вследствие мутации рецептора андрогенов (см. ниже) отсутствует постнатальный подъем уровня гонадотропинов, а постнатальный уровень ЛГ и тестостерона низкий или неопределяемый, что свидетельствует о необходимости экспрессии рецепторов андрогенов для этого роста [39]. В литературе нет данных о том, что у людей постнатальный рост уровня ЛГ и тестостерона оказывает влияние на функцию клеток Лейдига во взрослом возрасте. Однако у грудных детей с гипогонадотропным гипогонадизмом отсутствие роста уровня тестостерона может играть роль в развитии микропениса или крипторхизма, подчеркивая его важность для постнатального развития [40, 41]. У грудных детей с микропенисом анализ уровня гормонов позволяет выявить на ранних этапах и, возможно, скорректировать изолированный гипогонадотропный гипогонадизм или гипопитуитаризм.

Уровень ФСГ и ингибина B начинает увеличиваться к 1-й неделе жизни, что сопровождается повышением пролиферации клеток Сертоли. Пик концентрации достигается к 3 мес, а затем уровень ФСГ снижается до препубертатных показателей и достигает плато примерно в 15 мес, что, вероятно, отражает продолжающуюся пролиферацию клеток Сертоли. Поскольку количество клеток Сертоли определяет сперматогенный потенциал, постнатальный рост уровня гонадотропинов может иметь особое значение для сперматогенеза у взрослых. Он также повышает образование сперматогоний типа A темные (резервные стволовые клетки) из гоноцитов в течение первых 3 мес и уве-

Медицинские книги
@medknigi

личивает размер яичек и длину семенных канальцев в течение 1 года жизни, что также свидетельствует о влиянии уровня гонадотропинов на последующий сперматогенез и, возможно, на фертильность. У мужчин с дефицитом гонадотропинов неадекватная стимуляция в постнатальном периоде приводит к образованию недостаточного количества клеток Сертоли и сперматогоний, и это может обусловливать неэффективность терапии гонадотропинами для количественной стимуляции сперматогенеза у пациентов с синдромом Каллмана, которым проводится лечение во взрослом возрасте.

Пубертатное развитие

После начала пубертатного периода реактивация секреции гипоталамусом ГнРГ стимулирует секрецию ЛГ гипофизом и тестостерона клетками Лейдига яичек вначале только в вечернее время (рис. 3.5), а затем на протяжении всего дня с повышением секреции ФСГ [42, 43]. Прогрессивное увеличение уровня тестостерона в пубертатном периоде вызывает развитие вторичных половых признаков и вместе с повышением уровня ФСГ стимулирует клетки Сертоли для индукции первой волны сперматогенеза. Размер яичек постепенно увеличивается с возрастанием количества зародышевых

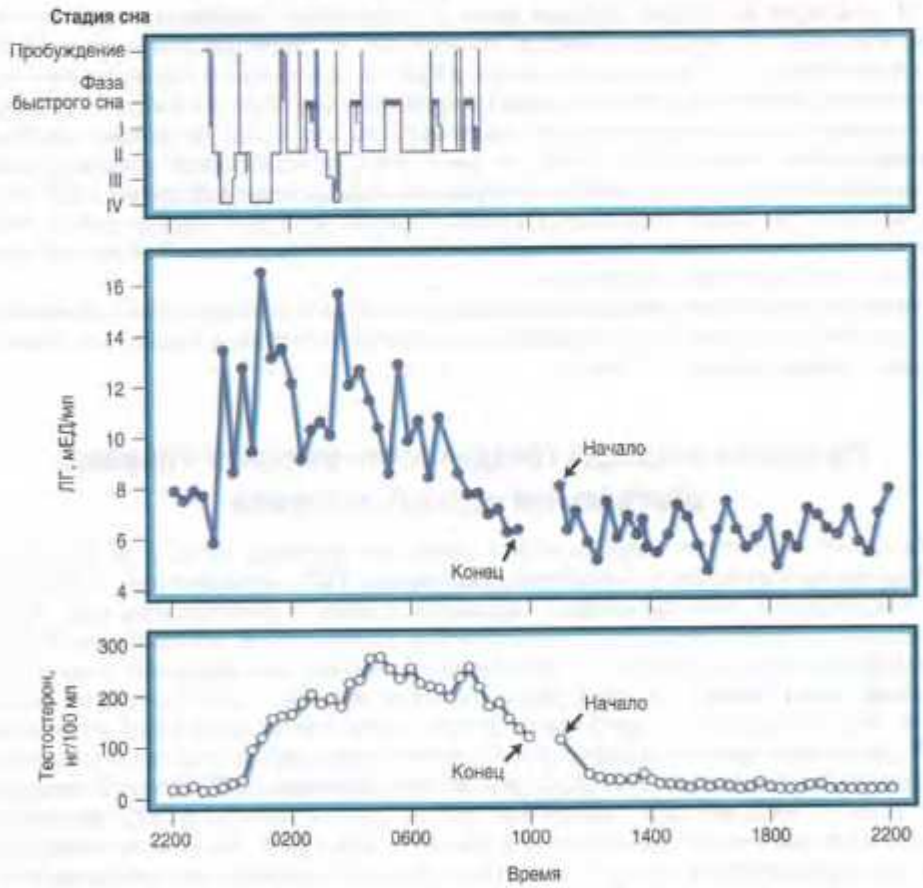


Рис. 3.5. Секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ; *посередине*) и тестостерона (*внизу*), связанная с фазами сна (*сверху*) у мальчиков препубертатного возраста, входящих в пубертатный период. [Из Boyar R.M., Rosenfeld R.S., Kapen S. et al. Human puberty: simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep // J. Clin. Invest. 1974. Vol. 54. P. 609–618]

Медицинские книги
@medknigi

клеток и ростом семенных канальцев. Это является первым клиническим признаком пубертатного периода. Также с выделением зрелых сперматозоидов в просвет семенных канальцев и их транспортом в мочеполовой системе они начинают появляться в моче (*спермархе*) в раннем пубертатном периоде (обычно в 12–15 лет) [44].

ФИЗИОЛОГИЯ ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН

Гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось

Функция яичек контролируется классическим механизмом положительной и отрицательной обратной связи (рис. 3.6). Основные положительные регуляторы функции яичка включают гонадотропины ЛГ и ФСГ, которые синтезируются и секретируются из переднего отдела гипофиза. Секреция ЛГ и в меньшей степени ФСГ носит пульсовой характер и определяется преимущественно эпизодическим выбросом ГнРГ из нейронов гипоталамуса [45]. ГнРГ стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ гонадотропин-продуцирующими клетками переднего гипофиза (гонадотропами).

ЛГ действует на клетки Лейдига яичек и стимулирует выработку тестостерона, основного полового гормона у мужчин. Вместе с ФСГ тестостерон действует локально на клетки Сертоли в семенных канальцах яичек для индукции и поддержания сперматогенеза. Тестостерон, секретируемый в кровоток, действует в качестве медиатора и опосредует действие андрогенов практически на все ткани организма, включая ингибирование секреции ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи (преимущественно путем конверсии в эстрадиол) и подавление продукции ГнРГ гипоталамусом. ФСГ также стимулирует клетки Сертоли, которые вырабатывают ингибин В, пептидный гормон, угнетающий по механизму отрицательной обратной связи секрецию ФСГ передним гипофизом.

Знание функции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси необходимо для понимания причин, классификации, дифференциальной диагностики, клинических последствий и лечения заболеваний яичка.

Регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона центральной нервной системой

Головной мозг играет важную роль в регуляции функции яичка и репродуктивной функции посредством выработки декапептида, ГнРГ, относительно небольшим числом нейронов, располагающихся преимущественно в дугообразном ядре медиобазального гипоталамуса. ГнРГ эпизодически выделяется из аксонных окончаний в медиальной возвышенности в капилляры гипоталамо-гипофизарной портальной системы, через которую он попадает в передний гипофиз, где стимулирует синтез ЛГ и ФСГ. Поскольку в портальной системе присутствует небольшое количество ГнРГ, его концентрация в периферической крови очень низкая, и ее нельзя измерить достоверно в клинических целях (для диагностики дефицита ГнРГ). Точный механизм синхронного эпизодического выделения ГнРГ из группы отдельных ГнРГ-нейронов в портальную систему гипофиза для поддержания пульсовой стимуляции гонадотропов гипофиза не изучен. Получены данные о том, что генерация импульсов является прямым следствием периодичности, присущей ГнРГ- или другим нейронам, которые имеют синаптические связи с ГнРГ-нейронами в медиобазальном гипоталамусе, например кисспептин-содержащие нейроны или возбуждающие или ингибиторные нейротрансмиттеры.

Медицинские книги
@medknigi

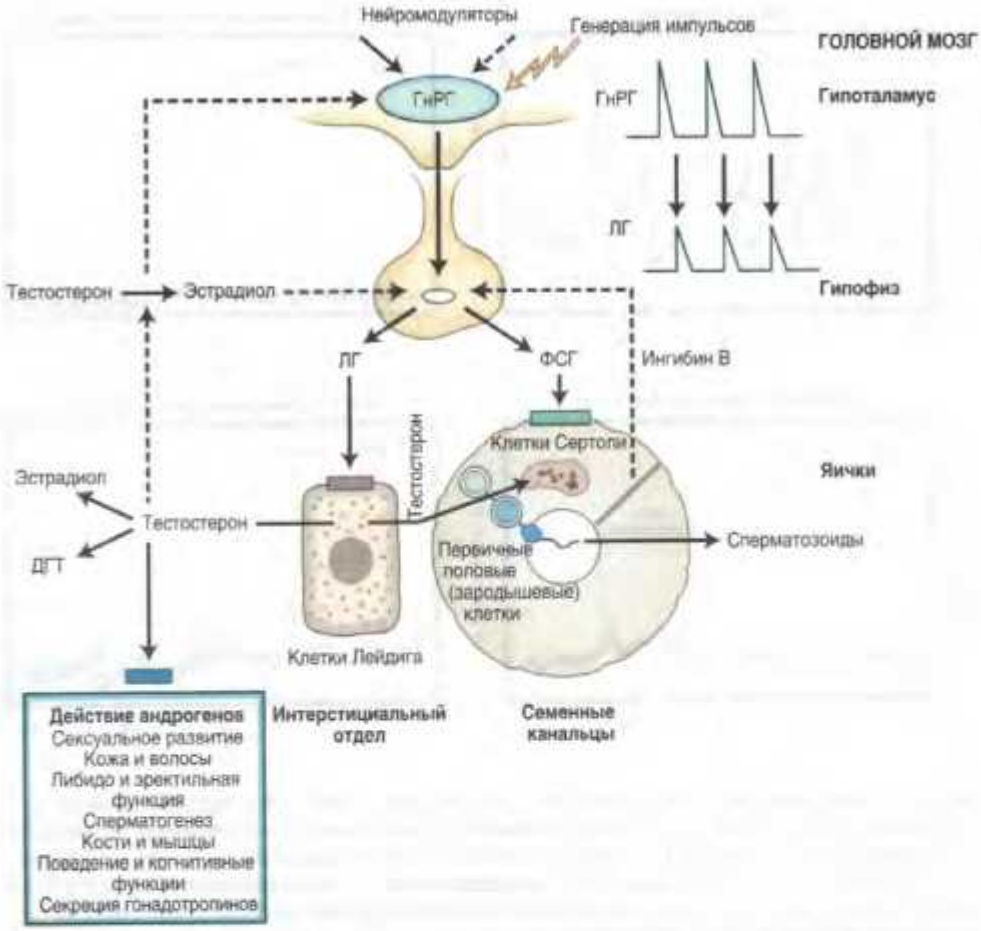


Рис. 3.6. Схематическое изображение гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) стимулирует выработку лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона в гипофизе. Лютеинизирующий гормон стимулирует образование тестостерона в клетках Лейдига, который активно метаболизируется в эстрадиол и дигидротестостерон (ДГТ), что приводит к различным прямым и косвенным эффектам андрогенов. Фолликулостимулирующий гормон стимулирует клетки Сертоли в яичках, которые вместе с стимулированным лютеинизирующим гормоном тестостероном повышают сперматогенез. Стимулированный лютеинизирующим гормоном тестостерон и эстрадиол подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона в гипофизе по механизму отрицательной обратной связи, а стимулированный фолликулостимулирующим гормоном ингибин В также по механизму отрицательной обратной связи снижает секрецию фолликулостимулирующего гормона в гипофизе. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

Частота пульсовой секреции ГнРГ по времени сопряжена с эпизодической секрецией ЛГ, свободной α-субъединицы (выделяется с интактными гонадотропинами) и ФСГ [46]. Поскольку период полураспада ЛГ и свободной α-субъединицы в крови меньше, чем у ФСГ, уровень ЛГ и α-субъединицы имеет дискретный характер пульсации, о чем свидетельствуют частые заборы крови (каждые 10 мин в течение 10–12 ч), в то время как пульсовой характер секреции ФСГ не доказан. Частота пульсовой секреции ЛГ или свободной α-субъединицы отражает частоту секреции ГнРГ и служит

Медицинские книги
@medknigi

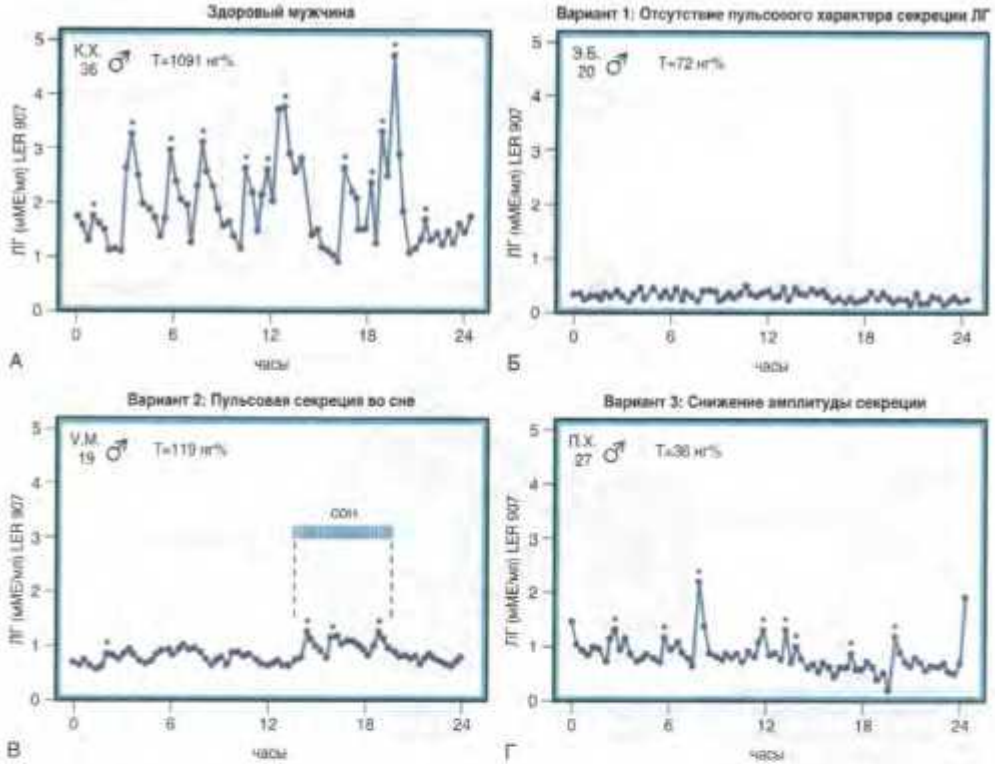


Рис. 3.7. Эндогенная пульсовая секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) у здоровых мужчин (А) и у пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (В–Г), оцениваемая по анализам крови каждые 20 мин в течение 24 ч. У здоровых мужчин (А) дискретные импульсы (*) лютеинизирующего гормона происходят примерно каждые 2 ч, что свидетельствует о пульсовой секреции гонадотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса и стимулирует нормальный уровень тестостерона для взрослых (Т). У большинства пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (Б) не определяется импульсов лютеинизирующего гормона, и уровень тестостерона у них находится в препубертатных пределах. У других во сне появляются импульсы лютеинизирующего гормона со сниженной амплитудой, без значимой пульсовой секреции во время бодрствования (В) или импульсы лютеинизирующего гормона со сниженной амплитудой на протяжении сна и бодрствования (Г) с уровнем тестостерона в пубертатных или препубертатных пределах соответственно. [Из Santoro N., Filicori M., Crowley W.F. Jr. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7. P. 11–23]

индикатором синхронной активности ГнРГ-нейронов (генерация импульса) в головном мозге. Амплитуда секреции ЛГ и свободной α-субъединицы показывает амплитуду импульсов ГнРГ и восприимчивость гонадотропов к стимуляции ГнРГ. У здоровых мужчин в течение 24 ч происходит от 12 до 16 импульсов ЛГ различной амплитуды (рис. 3.7). У мужчин с дефицитом ГнРГ (ИГТ или синдром Каллмана) отсутствует пульсовая секреция ЛГ (чаще всего) или она меняет свой характер [47].

Лечение мужчин с дефицитом ГнРГ низкими дозами пульсирующей терапии ГнРГ позволяет нормализовать секрецию ЛГ и ФСГ и функцию яичка. Напротив, непрерывная терапия низкими дозами ГнРГ в таких случаях не стимулирует нормальную секрецию гонадотропинов [48]. Мощные агонисты рецепторов ГнРГ вначале обеспечивают непрерывную высокодозную стимуляцию гипофиза ГнРГ, а затем снижают регуляцию и значительно подавляют секрецию гонадотропинов и тестостерона. Этот

Медицинские книги
@medknigi

эффект стал основой их использования для медикаментозной кастрации (андрогенная депривация) у пациентов с распространенным раком предстательной железы. Эти данные подчеркивают критическое значение для репродуктивной функции у мужчин пульсового контроля ГнРГ.

ГнРГ-нейроны получают различные стимулирующие и ингибирующие импульсы из других областей головного мозга (например, от кисспептин-нейронов), а также сигналы по механизму обратной связи от яичек и другие эндокринные сигналы из крови. По этой причине нейрональная система ГнРГ играет важную интегрирующую роль в регуляции репродуктивной функции и функции яичка. Большой и сложный ансамбль нейрорегуляторов опосредует секрецию ГнРГ, действуя напрямую на ГнРГ-нейроны или косвенно на другие нейроны, которые, в свою очередь, регулируют ГнРГ-нейроны и стимулируют или подавляют секрецию ГнРГ. Эти системы нейромодуляторов ЦНС вместе с другими эндокринными регуляторами являются механизмом, через который на секрецию ГнРГ и функцию яичка могут влиять факторы окружающей среды, включая стресс (через кортикотропин-рилизинг-гормон, глюкокортикоиды), нарушения питания (через лептин) и препараты (опиаты).

Во время эмбриогенеза ГнРГ и обонятельные нейроны образуются за пределами ЦНС в обонятельной плакоде и мигрируют вместе вдоль обонятельных аксонов через решетчатую пластинку решетчатой кости к обонятельной луковице, где ГнРГ-нейроны отклоняются и продолжают миграцию в медиобазальный гипоталамус [49]. Нарушения развития обонятельной луковицы и миграции этих нейронов объясняют связь между ИГГ вследствие дефицита ГнРГ и снижением или отсутствием обоняния (гипосмия и аносмия соответственно), которые наблюдаются у пациентов с синдромом Каллмана. Мутации, приводящие к потере функции, происходят в генах, которые играют важную роль в миграции и эмбриологическом развитии ГнРГ-нейронов, включая гены синдрома Каллмана 1 (*KAL1*), *KAL2* [в настоящее время называется «рецептор фактора роста фибробластов 1» (*FGFR1*)], рецептора прокинетицина 2 (*PROKR2*) и его лиганда, прокинетицина 2 (*PROK2*). Аналогично гены, которые имеет важное значение в регуляции нейронов ГнРГ, могут подвергаться мутациям, приводящим к потере функции. К примерам относят гены рецептора кисспептина 1 [*KISS1R* (предыдущее название *GPR54*)] и его лиганда, кисспептина 1 (*KISS1*), также называемого метастином; рецептора нейрокинина В (тахикинина 3) (*TACR3*) и его лиганда (*TAC3*); и рецептора ГнРГ (*GNRHR*) и его лиганда (*GNRH*). Эти мутации вызывают изолированный дефицит ГнРГ и нарушение пубертатного развития, часто в сочетании с отсутствием или снижением обоняния или другими морфологическими дефектами [50].

Регуляция секреции гонадотропинов гонадотропин-рилизинг-гормоном

ГнРГ выделяется гипоталамусом в портальную систему гипофиза, связывается с рецепторами ГнРГ на гонадотропах гипофиза, сопряженными с G-белками [51]. У людей рецепторы ГнРГ связаны преимущественно с протеинами Gq/11, которые активируют фосфолипазу С-β и синтез 1,2-диацилглицерола и инозитола 1,4,5-трифосфата. 1,2-Диацилглицерол активирует протеинкиназу С, а инозитол 1,4,5-трифосфат мобилизует внутриклеточный кальций, который связывается с кальций-связывающим белком — кальмодулином. Протеинкиназа С и кальций фосфорилируют и активируют различные факторы транскрипции, что приводит к повышению синтеза β-субъединиц гонадотропинов ЛГ и ФСГ и общей α-субъединицы и выделению в кровоток интактного ЛГ и ФСГ и свободной α-субъединицы. Рецептор ГнРГ может быть

Медицинские книги
@medknigi

также связан с протеином Gs, который активирует протеинкиназу А, что приводит к синтезу и выделению гонадотропинов.

ЛГ и ФСГ вместе с другим гормоном передней доли гипофиза — ТТГ и плацентарным гормоном ХГЧ являются членами группы гликопротеиновых гормонов. Они представляют собой гетеродимеры, у которых имеются две общие α-субъединицы, каждая из которых связана с уникальной β-субъединицей; эта структура обеспечивает их биологическую активность и способность связываться со своими когнатными рецепторами. В гонадотрофах гипофиза общая α-субъединица и β-субъединица ЛГ и ФСГ являются продуктами различных генов, которые дифференцированно синтезируются и регулируются [52]. После синтеза α-субъединица нековалентно связывается с β-субъединицами ЛГ и ФСГ. После трансляции гетеродимер в различной степени подвергается гликозилированию, при котором олигосахаридные цепи (гликаны) ковалентно связываются со специфическими аминокислотами, в результате чего образуются молекулы ЛГ и ФСГ с высокой степенью микрогетерогенности (большое количество изоформ ЛГ и ФСГ, характеризующихся различным характером гликозилирования). α-Субъединица вырабатывается с избытком по отношению к β-субъединице ЛГ и ФСГ; она тоже гликозилируется. Свободная α-субъединица выделяется в кровоток вместе с ЛГ и ФСГ. Многие нефункционирующие и гонадотропин-секретирующие аденомы гипофиза секретируют избыточное количество свободной α-субъединицы в кровоток [53].

Степень гликозилирования гонадотропинов и других гликопротеиновых гормонов влияет на их клиренс из крови и сигналы, которые передаются после связывания с рецепторами, тем самым определяя их биологическую активность *in vivo*. Период полураспада гонадотропинов возрастает с более высокой степенью гликозилирования: ХГЧ > ФСГ > ЛГ > свободная α-субъединица. У людей первый период полураспада ЛГ составляет около 40 мин, а второй — 120 мин; для ФСГ эти показатели равны примерно 4 и 70 ч соответственно [54, 55]. Вариации гликозилирования ЛГ и ФСГ приводят к значительной микрогетерогенности изоформ циркулирующих гонадотропинов, которые имеют разный период полураспада и биологическую активность. Она может подвергаться влиянию различных физиологических событий, включая пубертатный период, старение и андрогенную депривацию.

Клинически уровень ЛГ и ФСГ измеряют с помощью быстрого, нерадиоактивного, высокочувствительного иммуноферментного анализа, в котором используют моноклональные антитела, распознающие два отдельных эпитопа на молекуле гонадотропинов. Оценка уровня гонадотропинов имеет большое значение у мужчин с гипогонадизмом для дифференциации первичного поражения яичка (первичный гипогонадизм; уровень гонадотропинов повышен) и вторичного к патологии гипоталамуса или гипофиза (вторичный гипогонадизм; уровень гонадотропинов нормальный или снижен).

Для диагностики и мониторинга пациентов с нефункционирующими и гонадотропин-секретирующими аденомами гипофиза проводят специфический иммуноферментный анализ на свободную α-субъединицу.

Контроль функции яичка гонадотропинами

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

Циркулирующий ЛГ связывается с сопряженным с G-белками рецептором ЛГ и ХГЧ (носит название *LHCGR*) на поверхности клеток Лейдига, что приводит к агрегации и конформационным изменениям рецептора, активирующим Gs протеин. Он, в свою очередь, участвует преимущественно в активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А [56]. Активированная протеинкиназа А повышает выработку протеинов, регу-

Медицинские книги
@medknigi

лирующих стероидогенез и биосинтез тестостерона (рис. 3.8). Основные протеины, регулируемые ЛГ-стимулированной протеинкиназой А, включают следующие.

- *Стероидогенный острый регуляторный белок* (*StAR*), транспортный белок, который регулирует перенос холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрий — стадия, определяющая скорость биосинтеза стероидов.
- *Изофермент цитохрома P450 11a1* (*CYP11A1*), также называемый ферментом, расщепляющим боковую цепь холестерина, располагается на внутренней мембране митохондрий и катализирует превращение холестерина, доставленного белком StAR, в прегненолон — первая и определяющая скорость биосинтеза стероидов стадия.
- *CYP17A1*, также называемый 17α-гидроксилазой, катализирует превращение прегненолона в 17α-гидроксипрегненолон — второй ферментативный этап биосинтеза тестостерона [57].

В клетках Лейдига у людей холестерин образуется из ацетата под действием фермента 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А-редуктазы или захватывается из ЛПНП крови.

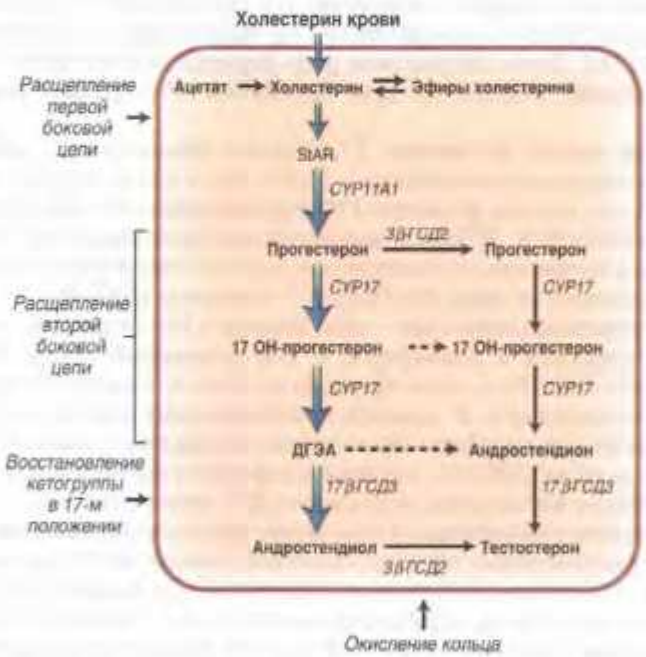


Рис. 3.8. Пути биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига яичек человека. В клетках Лейдига холестерин может синтезироваться *de novo* из ацетата, образовываться путем гидролиза эфиров холестерина или захватываться из циркулирующего холестерина. Холестерин переносится на внутреннюю мембрану митохондрий стероидогенным острым регуляторным белком (StAR); здесь он превращается в прегненолон под действием фермента, расщепляющего боковую цепь (CYP11A1). Биосинтез тестостерона в яичках человека происходит преимущественно по пути Δ^5, при котором прегненолон превращается в 17-гидроксипрегненолон, а затем в дегидроэпиандростерон под действием 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17), а он, в свою очередь, переходит в андростендиол под действием 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17β-ГСД3 или HSD17B3), а затем в тестостерон с участием фермента 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (3β-ГСД2 или HSD3B2). В пути Δ^4 прегненолон последовательно превращается в 17-гидроксипрогестерон, андростендион и тестостерон. ДГЭА — дегидроэпиандростерон. [Из Bhasin S. Testicular disorders // Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. et al (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. P. 645–698]

Медицинские книги
@medknigi

Клинически, редкие инактивирующие мутации LHCGR вызывают гипоплазию клеток Лейдига, что приводит к нарушению развития мужских половых органов и половой дифференцировки 46,XY (предыдущее название «мужской псевдогермафродитизм»), вследствие недостаточной выработки тестостерона во внутриутробном возрасте [58]. Редкие мутации β-субъединицы ЛГ проявляются нарушением пубертатного развития у мальчиков с нормальным развитием половых органов при рождении, свидетельствуя о том, что для дифференциации мужских половых органов во внутриутробном периоде не требуется нормальная эндогенная секреция ЛГ, а основным стимулом для выработки тестостерона клетками Лейдига плода является ХГЧ [59]. У мальчиков с семейным вариантом раннего пубертата описаны активирующие мутации LHCGR (тестотоксикоз) [60]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарилкофермент А-редуктазы (статины), которые используют для лечения гиперхолестеринемии, не влияют на уровень тестостерона.

ПРОДУКЦИЯ ТЕСТОСТЕРОНА И ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-3 КЛЕТКАМИ ЛЕЙДИГА

В яичках у человека после ЛГ-стимулированного транспорта холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий происходит его превращение в прегненолон под действием фермента CYP11A1, а он образует 17α-гидроксипрегненолон под влиянием фермента CYP17A1. Затем посредством ряда ферментативных шагов происходит биосинтез тестостерона, вначале по пути биосинтеза Δ^5-стероидов (см. рис. 3.8) [57, 61].

CYP17A1 также имеют активность *17,20-лиазы* (*десмолазы*) и катализируют превращение 17α-гидроксипрегненолона в ДГЭА. Он, в свою очередь, переходит в Δ^5-андростендиол при участии фермента *17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа* (*17β-ГСД3* или *HSD17B3*). *ДГЭА* и Δ^5-андростендиол превращаются в Δ^4-стероиды, Δ^4-андростендион и тестостерон соответственно под действием фермента *3-β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа* (*3β-ГСД*)/Δ^{5-4}*-изомеразы* (*HSD3B2*).

Ранние предшественники стероидов — прегненолон и 17α-гидроксипрегненолон — могут также превращаться в прогестерон и 17α-прогестерон соответственно под действием фермента HSD3B1 и затем проходят по пути Δ^4 биосинтеза тестостерона. Однако в яичках человека путь Δ^5 является преобладающим для синтеза ранних стероидов, необходимых для выработки тестостерона. Ферменты *ароматаза* (*CYP19A1*) и *5α-редуктаза 1-го типа* (*SRD5A1*, основная изоформа в яичках) могут превращать тестостерон в активные метаболиты, эстрадиол и ДГТ соответственно.

Мутации ферментов, участвующих в биосинтезе тестостерона, приводят к нарушению дифференцировки половых органов различной степени 46,XY (мужской псевдогермафродитизм), в зависимости от тяжести андрогенного дефицита [62]. Тестостерон является основным андрогеном, вырабатываемым яичками. У людей средняя скорость секреции тестостерона составляет около 7000 мкг/сут. Яички также секретируют биологически значимые, но количественно небольшие количества 17α-прогестерона, прегненолона, Δ^4-андростендиона и прогестерона. Кроме того, они вырабатывают совсем немного эстрадиола (около 10 мкг/сут) или ДГТ (около 69 мкг/сут) (рис. 3.9) [9, 63]. В ответ на пульсовую стимуляцию ЛГ тестостерон эпизодически секретируется в семенную вену, а затем попадает в системный кровоток. При этом импульсы тестостерона менее дискретные, имеют относительно небольшую амплитуду и следуют за импульсами ЛГ только после задержки 80–120 мин, что свидетельствует о замедленном ответе клеток Лейдига на стимуляцию ЛГ [45]. Кроме ультрадианных вариаций, уровень тестостерона у молодых мужчин имеет циркадные вариации, характеризующиеся максимальным подъемом на 140 нг/дл, с пиковым уровнем тестостерона примерно в 8 ч утра и надиром в 8 ч вечера [64]. У пожилых мужчин циркадные вариации уровня тестостерона сохранены, но ослаблены, с максимальным подъемом на 60 нг/

Медицинские книги
@medknigi

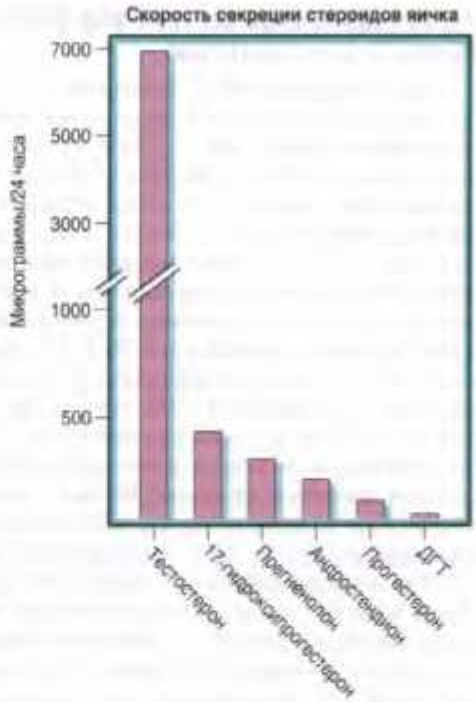


Рис. 3.9. Относительная скорость секреции стероидных гормонов в яичках человека. Скорость секреции рассчитывают по разнице уровня тестостерона и других стероидов между яичковой артерией и веной, принимая скорость секреции тестостерона 7000 мкг в течение 24 ч и используя следующую формулу: скорость секреции = принятая скорость секреции тестостерона / разница уровня между артерией и веной × разница для необходимого стероида. Тестостерон представляет собой основной стероидный гормон, секретируемый яичками; кроме того, вырабатываются намного меньшие количества 17-гидроксипрогестерона, прегненолона (Δ^5P), андростендиона (Δ^4A), прогестерона и дигидротестостерона (ДГТ). [Из Hammond G.L., Ruokonen A., Kontturi M. et al. The simultaneous radioimmunoassay of seven steroids in human spermatic and peripheral venous blood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977. Vol. 45. P. 16–24]

дл. Ответ тестостерона на стимуляцию ХГЧ (ЛГ-подобную) более выражен в утренние часы, чем в вечерние, и поэтому дневные вариации восприимчивости клеток Лейдига могут объяснять циркадные вариации уровня тестостерона [65]. Ультрадианные и циркадные секреции тестостерона обусловливают различия в уровне тестостерона у одного пациента; в сочетании с вариабельностью анализа это подчеркивает важность повторного измерения при клиническом обследовании пациентов с проявлениями мужского гипогонадизма.

INSL3 представляет собой пептидный гормон семейства релаксин-инсулина, который вырабатывается клетками Лейдига и секретируется в кровь [66]. Уровень INSL3 отражает количество и дифференцировку клеток Лейдига. В пубертатном возрасте ЛГ вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток Лейдига и выработку INSL3. Уровень INSL3 постепенно повышается и достигает взрослых показателей примерно к 18 годам, и остается стабильным до 35–40 лет, после чего стабильно снижается. Больные анорхизмом и после двусторонней орхэктомии, у которых отсутствуют клетки Лейдига, и пациенты с хронической супрессией гонадотропинов, вызванной аналогами ГнРГ или антагонистами андрогенов, имеют неопределяемый или очень низкий уровень INSL3. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом уровень INSL3 не достигает определяемых значений; у этих пациентов стимуляция ХГЧ (ЛГ-подобная) повышает уровень тестостерона в течение 72–96 ч, но не оказывает стимулирующего влияния на уровень INSL3. Однако при длительной терапии ХГЧ, возможно, вследствие индукции дифференцировки клеток Лейдига на фоне постоянной ЛГ-подобной стимуляции, возрастает уровень как тестостерона, так и INSL3 [67]. После односторонней орхэктомии уровень INSL3 занимает промежуточное положение между нормой и показателем у мужчин с двусторонней орхэктомией, но уровень тестостерона находится в пределах нормы и указывает на влияние количества клеток Лейдига на концентрацию циркулирующего INSL3.

Медицинские книги
@medknigi

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОК СЕРТОЛИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА И ТЕСТОСТЕРОНА

Циркулирующий ФСГ связывается с сопряженным с G-белками рецептором ФСГ на поверхности клеток Сертоли, активируя протеин Gs, который, в свою очередь, активирует цАМФ [68]. цАМФ катализирует протеинкиназу А и другие сигнал-передающие белки (фосфатидилинозитол-3-киназа, фосфолипаза А2, протеины кальциевых каналов, митоген-активированная протеинкиназа). Активированная протеинкиназа А вызывает активацию различных протеинов, включая фактор транскрипции, цАМФ-элементсвязывающий белок (CREB); они, в свою очередь, регулируют экспрессию генов и выработку клетками Сертоли протеинов, которые играют важную роль в поддержании и регуляции сперматогенеза в семенных канальцах. У крыс экспрессия рецепторов ФСГ в клетках Сертоли циклически варьирует в зависимости от стадии сперматогенеза, и она максимальная на стадиях XIII–I и минимальная на стадиях VII–VIII [69]. Точная роль продуктов синтеза клеток Сертоли в сперматогенезе до конца не определена. Ее изучали в исследованиях клеток Сертоли, полученных от молодых животных, преимущественно крыс. Тестостерон, вырабатываемый локально клетками Лейдига, связывается с внутриклеточными рецепторами андрогенов в цитоплазме клеток Сертоли; связанный с лигандом рецептор андрогенов переносится в ядро, где связывается с андроген-чувствительными элементами (AREs) и взаимодействует с корегуляторными протеинами для регуляции экспрессии генов и выработки протеинов клетками Сертоли, которые имеют особое значение для поддержания и регуляции сперматогенеза. Экспрессия рецепторов андрогенов также циклически изменяется в зависимости от стадии сперматогенеза — она максимальная на стадии VII, когда минимальна экспрессия рецептора ФСГ [70].

Основные функции клеток Сертоли включают [71, 72]:

- поддержание структуры и разграничение семенных канальцев;
- обеспечение развивающихся зародышевых клеток и сперматозоидов питательными веществами и факторами роста;
- транслокация, созревание и выделение развивающихся зародышевых клеток;
- секреция жидкости семенных канальцев;
- выработка репродуктивных гормонов.

Поддержание структуры и разграничения семенных канальцев

Гематотестикулярный барьер формируется базальными плотными соединениями между прилежащими клетками Сертоли; они необходимы для разграничения семенных канальцев на базальный и адлюминальный отделы. Разграничение обеспечивает микроокружение, в котором развивающиеся зародышевые клетки защищены от внешних повреждающих стимулов и иммунной системы. Клетки Сертоли вырабатывают различные соединительные комплексы, структурные белки и протеины внеклеточного матрикса, например клеточные адгезивные молекулы (клаудин 3, который имеет особое значение для интеграции плотных соединений клеток Сертоли), кадерины, ламинины, коллаген I и IV типа и протеогликаны, включая хондроитин и гепарин. Эти белки необходимы для обеспечения структурной целостности и поддержания развивающихся зародышевых клеток, формирования гематотестикулярного барьера, межклеточных взаимодействий и поляризующего характера секреции продуктов клеток Сертоли.

Обеспечение питательными веществами и факторами роста развивающихся зародышевых клеток и сперматозоидов

Хотя гематотестикулярный барьер оказывает защитное действие, он также изолирует зародышевые клетки от питательных веществ и факторов роста, которые находятся в крови. Клетки Сертоли играют важную роль в обеспечении питательными веществами, кофакторами и протеинами, которые необходимы для нормального

Медицинские книги
@medknigi

сперматогенеза и поддержания сперматозоидов во время их транспорта в просвете семенных канальцев. Клетки Сертоли вырабатывают пируват и содержат лактатдегидрогеназу, которая катализирует превращение пирувата в лактат — основной энергетический субстрат для зародышевых клеток.

Большинство белков, вырабатываемых клетками Сертоли, представляют собой связывающие или транспортные белки для других веществ (например, металлов, витаминов, сфинголипидов, андрогенов, гормонов, факторов роста), которые выступают в роли кофакторов и регуляторов развития зародышевых клеток в семенных канальцах. Связывающие протеины, синтезируемые в клетках Сертоли, включают трансферрин, железосвязывающий протеин; церулоплазмин, медьсвязывающий протеин; глюкосфинголипид-связывающий протеин; сульфатированный гликопротеин 2 (SGP-2), также называемый кластерином, липидсвязывающий протеин с другой биологической активностью; *андрогенсвязывающий протеин* (ABP); α2-макроглобулин, который связывает ингибин и активин; фоллистатин, мощный связывающий протеин для активина; и белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBPs), которые связывают ИФР-1.

Андрогенсвязывающий протеин является тестикулярным гомологом *глобулина, связывающего половые гормоны* (ГСПГ), основного циркулирующего андрогенсвязывающего протеина, который синтезируется печенью и кодируется тем же геном [73]. По результатам исследований на крысах считается, что андрогенсвязывающий протеин играет роль в регуляции локальной концентрации тестостерона в семенных канальцах и придатке. Однако в одном из исследований показано, что ГСПГ у людей экспрессируется в зародышевых клетках, но не клетках Сертоли, и что менее крупная изоформа ГСПГ локализована между наружной акросомальной мембраной и плазматической мембраной и выделяется во время капацитации [74]. Эти данные могут свидетельствовать о различной роли ГСПГ/андрогенсвязывающего протеина у людей и крыс и подчеркивают риски экстраполирования результатов исследований на животных.

Клетки Сертоли также вырабатывают различные факторы роста, включая инсулиноподобный фактор роста типа 1, основной фактор роста фибробластов, активин А, трансформирующий фактор роста-α (TGF-α) и TGF-β, интерлейкин 1α и интерлейкин 6, фактор стволовых клеток (SCF, лиганд KIT), нейротрофический фактор линии глиальных клеток (GDNF) и полиамины (путресцин, спермин и спермидин), которые действуют в качестве паракринных факторов обновления и развития зародышевых клеток, функции клеток Лейдига и перитубулярных миоидных клеток, а также аутокринных регуляторов.

Транслокация, созревание и выделение развивающихся зародышевых клеток

Клетки Сертоли активно перемещают развивающиеся зародышевые клетки из базального отдела в адлюминальный отдел и выделяют сперматозоиды из эпителия семенных канальцев в просвет (спермиация). Во время транслокации клетки Сертоли удаляют дегенерирующие зародышевые клетки, резидуальную цитоплазму из поздних, удлиненных сперматид (резидуальные тельца), жидкость и содержимое семенных канальцев путем фагоцитоза и пиноцитоза. Клетки Сертоли вырабатывают протеазы и ингибиторы протеаз (например, тестибумин или SGP-1, тканевые активаторы плазминогена, коллагеназу IV типа, цистатин, α2-макроглобулин), которые участвуют в транслокации, удалении дегенерирующих зародышевых клеток и спермиации.

Секреция жидкости в семенные канальцы

Жидкость в семенных канальцах играет важную роль в доставке питательных веществ в развивающиеся зародышевые клетки в эпителии семенных канальцев, транспорте регулирующих факторов и питательных веществ в просвете семенных канальцев и транспортировке сперматозоидов, выделяемых в просвет семенных канальцев, в сеть яичка, выносящие канальцы и придаток.

Медицинские книги
@medknigi

Синтез репродуктивных гормонов

Клетки Сертоли вырабатывают гормоны, которые играют важную роль в дифференцировке и функции мужских половых органов. Они включают АМГ, который вызывает регрессию мюллеровых протоков и препятствует формированию матки и маточных труб во время эмбриогенеза; ингибин В и активин А, пептидные гормоны, первый из которых участвует в регуляции секреции ФСГ по механизму отрицательной обратной связи, а второй, возможно, выступает в роли паракринного регулятора сперматогенеза; а также эстрадиол – сильный эстроген, синтезируемый путем ароматизации тестостерона в незрелых клетках Сертоли.

ФСГ оказывает прямой контроль, а тестостерон (секретируется клетками Лейдига под влиянием ЛГ) – прямой и непрямой (путем стимуляции перитубулярных миоидных клеток) контроль функции клеток Сертоли и регуляции сперматогенеза. Исследования профиля экспрессии генов с помощью микрочипового анализа клеток Сертоли у крыс, которые получали ФСГ, мышей со специфической мутацией андрогеновых рецепторов в клетках Сертоли и мышей с мутацией ГнРГ, которым вводили тестостерон, позволили изучить специфические гены клеток Сертоли, напрямую регулируемые ФСГ и тестостероном [75]. К настоящему времени не проводилось аналогичных исследований на людях, в которых бы оценивали регуляцию экспрессии генов в клетках Сертоли под влиянием ФСГ и тестостерона.

ПАРАКРИННАЯ И АУТОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧКА

Как описано ранее, гонадотропины, ЛГ и ФСГ, секретируемые гипофизом, являются основными эндокринными регуляторами, а тестостерон, вырабатываемый клетками Лейдига в ответ на стимуляцию ЛГ, основным паракринным регулятором функции яичка. В исследованиях на животных и *in vitro*, в которых использовали изолированные клеточные типы из яичек животных, преимущественно получены данные о том, что клетки Лейдига, Сертоли и перитубулярные миоидные клетки и макрофаги в яичке секретируют другие паракринные и аутокринные факторы, которые могут быть важными модуляторами для тестостерона и сперматогенеза.

Одним из наиболее значимых примеров паракринной регуляции в яичке является влияние тестостерона, вырабатываемого локально клетками Лейдига. По данным литературы, тестостерон оказывает прямое действие на клетки Сертоли и сперматогенез и непрямое действие (через эффекты андрогенов) на перитубулярные миоидные клетки. У *hpg*-мышей с дефицитом ГнРГ и гонадотропинов, у которых в клетках Сертоли выключены рецепторы андрогенов, терапия ДГТ не позволяет стимулировать сперматогенез, что свидетельствует о важности прямого действия андрогенов на клетки Сертоли для сперматогенеза [76]. У животных с выключенными рецепторами андрогенов в перитубулярных миоидных клетках определяется нарушение функции клеток Сертоли (уменьшение количества жидкости в семенных канальцах и андроген-зависимой экспрессии генов в клетках Сертоли), азооспермия и бесплодие, не объясняемые изменениями уровня тестостерона, ЛГ и ФСГ [77]. Это подтверждает, что паракринный эффект тестостерона, синтезируемого в клетках Лейдига, на функцию клеток Сертоли и регуляцию сперматогенеза опосредован отчасти андроген-управляемыми взаимодействиями между перитубулярными миоидными клетками и клетками Сертоли. Неизвестно, имеются ли аналогичные взаимодействия между стромальными и эпителиальными клетками у людей. В настоящее время не изучена роль других паракринных и аутокринных факторов, кроме тестостерона, в регуляции функции яичек.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

ФСГ и ЛГ представляют собой основные гормоны, которые регулируют сперматогенез у людей. ФСГ является прямым эндокринным регулятором клеток Сертоли, а ЛГ

Медицинские книги
@medknigi

действует на клетки Лейдига, которые вырабатывают тестостерон. Он, в свою очередь, оказывает локальное паракринное влияние в яичках, прямое — на клетки Сертоли и, возможно, непрямое — посредством регуляции миоидных клеток через клетки Сертоли. Уровень гонадотропинов, который требуется для начала сперматогенеза в пубертатном возрасте, отличается от необходимого для поддержания сперматогенеза у взрослых, после того как он уже появился [10, 78].

Начало сперматогенеза

Как правило, для появления сперматогенеза в пубертатном возрасте требуется и ФСГ, и ЛГ.

Для стимуляции высокого интратестикулярного уровня тестостерона у мужчин с дефицитом гонадотропинов в препубертатном возрасте (ИГГ), необходимого для поддержания сперматогенеза и выработки семенной жидкости добавочными половыми железами (семенные пузырьки и предстательная железа), требуется терапия ЛГ. В большинстве случаев для индукции и завершения первой волны сперматогенеза и появления сперматозоидов в эякуляте необходимо также вводить ФСГ [79]. У ряда мужчин с частичным дефицитом гонадотропинов (при наличии признаков эндогенной секреции ФСГ, например, при большом объеме яичек) для индукции и завершения сперматогенеза достаточно монотерапии ЛГ. У мужчин с дефицитом гонадотропинов в препубертатном возрасте монотерапия ФСГ без ЛГ (ХГЧ) не стимулирует сперматогенез.

Естественные инактивирующие мутации β-субъединицы гонадотропинов и их рецепторов проливают свет на роль ФСГ и ЛГ в индукции сперматогенеза. У мужчин с инактивирующими мутациями ЛГβ, как правило, отсутствуют пубертатное развитие и сперматогенез (азооспермия и бесплодие) [59]. Недавно обследован мужчина с мутацией ЛГβ, которая привела к частичному снижению активности молекулы ЛГ (о чем свидетельствовали экспрессия стероидогенных ферментов в нескольких зрелых клетках Лейдига и низкий интратестикулярный уровень тестостерона), у которого был полный сперматогенез, без количественных изменений показателей [80]. Данный случай указывает на то, что наличие высокого уровня ФСГ крови обеспечивает индукцию сперматогенеза даже на фоне низких концентраций ЛГ и интратестикулярного тестостерона.

У мужчин с инактивирующими мутациями рецептора ЛГ определяется нарушение дифференциации половых органов различной степени выраженности или нарушение полового развития 46,XY (мужской псевдогермафродитизм), начиная от половых органов промежуточного типа до промежностно-мошоночной гипоспадии. Кроме того, у них наблюдается азооспермия, хотя нарушения сперматогенеза могут быть связаны с наличием во многих случаях крипторхизма [58]. В литературе описан мужчина с частичной инактивирующей мутацией рецептора ЛГ. Клинические проявления включали микропенис, задержку пубертатного развития, низкий уровень тестостерона крови и нормальный уровень ФСГ. При этом яички были нормального размера и локализации, сперматогенез не нарушен, несмотря на низкую концентрацию сперматозоидов (олигозооспермия) [81]. Эти данные свидетельствуют о том, что при нормальном уровне ФСГ для индукции сперматогенеза необходимы очень низкая активность ЛГ и низкий интратестикулярный уровень тестостерона.

У мужчин с инактивирующими мутациями β-субъединицы ФСГ, как правило, определяется азооспермия с низким или нормальным уровнем тестостерона и высоким уровнем ЛГ [82–85]. Напротив, при инактивирующих мутациях рецептора ФСГ наблюдается снижение концентрации сперматозоидов умеренной/тяжелой степени (но не азооспермией) при нормальном уровне тестостерона и нормальном/высоком уровне ЛГ [58, 86]. Причины таких различий в степени нарушения сперматогенеза у мужчин с мутациями β-субъединицы ФСГ и рецептора ФСГ неизвестны. Резидуальная

Медицинские книги
@medknigi

функция рецептора ФСГ при инактивирующей мутации могла сопровождаться постоянно низкой активностью ФСГ, а у пациента с мутацией β-субъединицы ФСГ была сильнее выражена дисфункция клеток Лейдига, о чем свидетельствует низкий уровень ЛГ крови и интратестикулярный уровень тестостерона, и сопровождалась более сильными нарушениями сперматогенеза.

В заключение отметим, что результаты небольшого числа публикаций по больным с инактивирующими мутациями β-субъединицы гонадотропинов и рецепторов указывают на то, что для индукции первого цикла сперматогенеза может потребоваться очень небольшой уровень или активность ЛГ (интратестикулярного тестостерона) или ФСГ при наличии достаточного количества других гонадотропинов. Однако с клинической точки зрения большинству пациентов с дефицитом гонадотропинов в препубертатном возрасте для стимуляции сперматогенеза требуется комбинированная терапия ЛГ и ФСГ.

Поскольку ФСГ стимулирует пролиферацию клеток Сертоли и определяет их количество во время развития яичек, он играет важную роль в установлении количественных показателей нормального сперматогенеза.

Поддержание сперматогенеза

У мужчин с дефицитом гонадотропинов в препубертатном возрасте (например, ИГГ), после индукции сперматогенеза на фоне терапии ЛГ (ХГЧ) и ФСГ, для поддержания сперматогенеза достаточно монотерапии ЛГ без дополнительного введения ФСГ [79]. Комбинация ФСГ и тестостерона (для поддержания нормального уровня тестостерона крови, но сохранения низкого ЛГ и интратестикулярного уровня тестостерона) не позволяет стимулировать сперматогенез у пациентов с ИГГ. В таких случаях после периода дефицита гонадотропинов, связанного с заместительной терапией тестостероном, для повторной индукции сперматогенеза достаточно монотерапии ЛГ (ХГЧ). Кроме того, у мужчин с дефицитом гонадотропинов и азооспермией, приобретенным во взрослом возрасте (например, вторично при аденоме гипофиза), для повторной индукции и поддержания сперматогенеза используют монотерапию ЛГ (ХГЧ) [79].

У здоровых мужчин с экспериментальным дефицитом гонадотропинов, вызванным высокими дозами тестостерона, для повторной индукции и поддержания сперматогенеза достаточно монотерапии ЛГ или ХГЧ, несмотря на выраженное снижение уровня ФСГ, или монотерапии ФСГ, несмотря на выраженное снижение уровня ЛГ (и, возможно, низкого интратестикулярного уровня тестостерона).

Однако на фоне монотерапии ЛГ или ФСГ сперматогенез не восстанавливается до исходного уровня, который был до экспериментального подавления гонадотропинов [87]. В этой модели комбинированная терапия ЛГ (ХГЧ) и ФСГ позволяла полностью восстановить количество сперматозоидов до исходных показателей. Наконец, доказательством способности ФСГ самостоятельно стимулировать сперматогенез служит сохранение сперматогенеза у больных с активирующими мутациями рецептора ФСГ, которым выполнена гипофизэктомия, несмотря на неопределяемый уровень гонадотропинов в крови [88].

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что для поддержания качественно нормального сперматогенеза у людей достаточно нормальной концентрации или ФСГ, или ЛГ, но для количественно нормального сперматогенеза необходимы оба гонадотропина.

Влияние гонадотропинов на специфические стадии сперматогенеза изучалось у здоровых мужчин с экспериментально вызванной супрессией гонадотропинов, индуцированной введением высоких доз прогестина и тестостерона. При дефиците гонадотропинов селективное замещение ФСГ или ЛГ (для повышения интратестикулярного уровня тестостерона) поддерживает все стадии сперматогенеза, включая

Медицинские книги
@medknigi

созревание сперматогоний, мейоз, спермиогенез и спермиацию, но каждый гормон оказывает преимущественное действие на определенную стадию [89]. ФСГ оказывает более сильное влияние на созревание сперматогоний (превращение сперматогоний типа А светлые в сперматогонии типа В), ранний мейоз и поддержание сперматоцитов на стадии пахитены (превращение сперматогоний в сперматоциты на стадии пахитены). ЛГ, стимулируя высокий интратестикулярный уровень тестостерона, больше действует на завершение фазы мейоза (превращение сперматоцитов на стадии пахитены в круглые сперматиды) и на спермиацию (выделение зрелых сперматозоидов в просвет канальцев). При этом действие ФСГ и ЛГ (интратестикулярного тестостерона) на спермиогенез (превращение круглых сперматид в удлиненные) сопоставимо.

В норме у мужчин ЛГ обеспечивает высокую концентрацию тестостерона в яичке, которая примерно в 100–200 раз превышает концентрацию в крови и коррелирует с уровнем циркулирующего ЛГ. Различные комбинации экзогенного тестостерона, прогестина и антагонистов ГнРГ для индукции дефицита гонадотропинов в исследованиях по мужской контрацепции приводят к снижению интратестикулярного уровня тестостерона на 98%, до концентрации, сравнимой с уровнем в крови, и к нарушению сперматогенеза, которое проявляется тяжелой олигозооспермией или азооспермией [90]. Краткосрочное введение ХГЧ (ЛГ-подобная активность) нормальным мужчинам с экспериментальным дефицитом гонадотропинов вызывает дозозависимое повышение уровня интратестикулярного тестостерона [91].

Заместительная терапия тестостероном у больных с дефицитом гонадотропинов не повышает интратестикулярный уровень тестостерона в достаточной степени, чтобы поддержать сперматогенез. Фактически тестостерон подавляет уровень эндогенных гонадотропинов и может угнетать сперматогенез. Однако это наблюдается не во всех случаях дефицита гонадотропина, особенно если доза препаратов неадекватна. В одном исследовании, которое включало небольшое количество мужчин с приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом, связанным с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы, у половины пациентов на фоне терапии тестостероном количество сперматозоидов было определяемым, начиная от очень низкого (1 млн/мл) до нормального (120 млн/мл), преимущественно из-за неполной супрессии гонадотропинов, связанной с низкой дозой тестостерона (200–250 мг внутримышечно каждые 3–4 нед) [92].

Сперматогенез поддерживается при интратестикулярной концентрации тестостерона до 10% от нормальной, хотя минимальная концентрация, необходимая для сперматогенеза, неизвестна. Интратестикулярный тестостерон превращается в яичках в активные метаболиты, эстрадиол и ДГТ под действием ферментов CYP19A1 (ароматаза) и 5α-редуктазы (SRD5A1) соответственно. Как и для тестостерона, интратестикулярная концентрация эстрадиола примерно в 100 раз выше, чем в крови; при этом концентрация ДГТ в яичке всего в 15 раз выше, чем в системном кровотоке [93]. Роль относительно высоких концентраций эстрадиола и ДГТ в яичках в регуляции сперматогенеза не изучена.

Регуляция секреции гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи

Как описано выше, механизм обратной связи для регуляции функции яичка включает стимуляцию гипоталамическим ГнРГ секреции гонадотропинов в гипофизе, что, в свою очередь, стимулирует выработку тестостерона в яичках и сперматогенез (см. рис. 3.6). Важным аспектом регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси является подавление секреции ГнРГ в гипоталамусе и гонадотропинов в гипофи-

Медицинские книги
@medknigi

зе стероидами и пептидными гормонами, синтезируемыми в яичке, по механизму отрицательной обратной связи. Тестостерон, вырабатываемый клетками Лейдига, и эстрадиол, его активный метаболит, действуют на гипоталамус и гипофиз, ингибируя секрецию ГнРГ и гонадотропинов. Ингибин В, синтезируемый клетками Сертоли в семенных канальцах яичка, оказывает преимущественное влияние на гипофиз, подавляя секрецию ФСГ.

Недавно в ряде красивых проспективных исследований здоровым мужчинам и пациентам с ИГГ и недостаточностью ГнРГ, которые получали физиологические дозы ГнРГ (например, фиксированные дозы), проводилась медикаментозная кастрация путем ингибирования ароматазы с назначением высоких доз кетоконазола в комбинации с физиологическими дозами тестостерона или эстрадиола. При этом оценивалось влияние терапии на уровень ФСГ и ЛГ. Эти исследования помогают определить роль тестостерона и эстрадиола в регуляции секреции гонадотропинов и механизма отрицательной обратной связи между этими стероидами [94, 95]. Тестостерон и эстрадиол, синтезируемый путем ароматизации тестостерона, влияют по механизму отрицательной обратной связи в гипоталамусе на пульсирующий характер секреции ГнРГ. В этих исследованиях также показано, что ингибирование тестостероном секреции ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи требует ароматизации тестостерона в эстрадиол. Подавление ФСГ эстрадиолом слабо выражено при нормальном уровне ингибина В и нормальных яичках, свидетельствуя о том, что ингибин В является важным регулятором секреции ФСГ по механизму отрицательной обратной связи [96]. При низком уровне ингибина В, например, у мужчин с дефектами семенных канальцев или анорхизмом, в подавлении секреции ФСГ более важную роль, вероятно, играет отрицательная обратная связь от эстрадиола, полученного из тестостерона.

Хотя активный метаболизм тестостерона в эстрадиол имеет большое значение в механизме отрицательной обратной связи, превращение тестостерона в ДГТ под действием 5α-редуктазы 1-го и 2-го типа не имеет важного значения для взаимодействия стероидов. У мужчин с мутациями *SRD5A2* определяются незначительное повышение уровня гонадотропинов и увеличение амплитуды секреции ЛГ, но не частоты [97]. У мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и у здоровых мужчин, которые получают финастерид (ингибитор SRD5A2) или дутастерид (ингибитор SRD5A1 и SRD5A2), уровень ЛГ и ФСГ крови не возрастает [98], что свидетельствует об относительно небольшой роли ДГТ в регуляции уровня гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи. При этом использование супрафизиологического количества ДГТ приводит к снижению уровня ЛГ (на 30–60%) и ФСГ (на 15–30%) [99].

Гонадотрофы гипофиза содержат рецептор эстрогенов α (ERα), но считается, что в ГнРГ-нейронах рецепторы андрогенов и эстрогенов отсутствуют. Отрицательный обратный эффект тестостерона и эстрадиола, вероятно, косвенно опосредован другими системами нейротрансмиттеров, которые направляют стероидные сигналы по механизму обратной связи к ГнРГ-нейронам. Результаты исследований на животных свидетельствуют, что нейроны, вырабатывающие *кисспептин*, пептидный продукт гена *KISS1*, состоящий из 54 аминокислот, могут быть кандидатами в медиаторы механизма отрицательной обратной связи для стероидов [100, 101]. Эти нейроны напрямую взаимодействуют с ГнРГ-нейронами в медиобазальном гипоталамусе, большинство из которых содержит рецептор к кисспептину – *KISS1R*, и выделяют кисспептин, тем самым стимулируя секрецию ГнРГ. Кисспептин-нейроны могут также влиять на другие нейроны (например, гамма-аминомасляная кислота-нейроны) для непрямой регуляции секреции ГнРГ. Кисспептиновые нейроны содержат рецепторы андрогенов и ERα. В экспериментах на животных кастрация повышает экспрессию кисспептина и сопровождается повышением секреции ГнРГ и гонадотропинов; тера-

Медицинские книги
@medknigi

пия тестостероном, эстрадиолом или ДГТ обращает эти изменения, а антагонисты кисспептина блокируют посткастрационное повышение секреции ЛГ. Мутации гена *KISS1* или *KISS1R* у людей вызывают гипогонадотропный гипогонадизм и нарушение пубертатного развития [102]. В настоящее время накапливаются данные о роли кисспептина у животных в начале пубертатного возраста.

Ингибины представляют собой гетеродимерные гликопротеины, которые принадлежат к суперсемейству протеинов TGF-β, включающему активины, ингибины, TGF-β, костные морфогенетические белки (BMPs) и факторы роста и дифференциации, например АМГ и миостатин [103]. Ингибины состоят из α-субъединицы, соединенной дисульфидным мостиком с βA- или βB-субъединицей в ингибине A или ингибине B соответственно. У людей *ингибин B* (α-βB-гетеродимер) является физиологически важным типом ингибина. В отличие от большинства белков семейства TGF-β, которые действуют в качестве местных паракринных или аутокринных регуляторов различных клеточных функций, ингибин B циркулирует в системном кровотоке. Ингибин B вырабатывается клетками Сертоли в ответ на стимуляцию ФСГ. Он связывается с корецептором, состоящим из рецептора TGF-β III типа (TGFBR3 или бета-гликана) и рецептора активина IIB типа (ACVR2B), и считается основным ингибитором секреции ФСГ гонадотропами гипофиза по механизму отрицательной обратной связи.

У мужчин уровень ингибина B постепенно растет в пубертатном возрасте, коррелируя с уровнем ФСГ и пролиферацией клеток Сертоли, стимулированных ФСГ [103]. В середине пубертатного возраста достигаются взрослые показатели. В то же время функция клеток Сертоли становится тесно связанной с началом сперматогенеза, а уровень ингибина B обратно пропорционально связан с уровнем ФСГ, так как активируется петля отрицательной обратной связи, опосредованная ингибином B. Например, у мальчиков с Сертоли-клеточным синдромом уровень ингибина B остается нормальным до пубертатного возраста, как и пролиферация клеток Сертоли, но он становится неопределяемым в пубертатном возрасте, указывая на отсутствие зародышевых клеток и дисфункцию клеток Сертоли. Эта взаимосвязь свидетельствует о том, что зародышевые клетки регулируют функцию клеток Сертоли, хотя неизвестны точные клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции. В исследованиях и в ряде случаев в клинической практике уровень ингибина B используют в качестве биомаркера сперматогенеза и функции клеток Сертоли, но он не применяется в рутинной клинической практике.

Активины включают гомодимеры, состоящие из двух βA-субъединиц (активин A) или двух βB-субъединиц (активин B) и гетеродимера одной субъединицы βA и βB (активин AB) [103, 104]. Активины вырабатываются гонадотропами и связываются с рецепторами ACVR2B. Они оказывают преимущественно аутокринную регуляцию, стимулируя синтез ФСГβ и повышая чувствительность гонадотропов к стимуляции ГнРГ, что приводит к повышению секреции ФСГ. Ингибин B действует в качестве селективного антагониста активинов в гонадотропах путем связывания рецепторов ACVR2B. *Фоллистатины* и гликопротеины, вырабатываемые гонадотропами и фолликулозвездчатыми клетками гипофиза, связывают активин и являются его антагонистами. Они осуществляют аутокринную и паракринную регуляцию секреции ФСГ. Кроме того, активины и фоллистатины синтезируются клетками Сертоли и зародышевыми клетками и могут действовать как аутокринные и паракринные регуляторы функции яичка.

Подавление секреции гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи фармакологическими дозами андрогенов, комбинацией андрогенов и прогестинов или антагонистами ГнРГ, которых достаточно для угнетения сперматогенеза, составляет основу для стратегий развития мужской гормональной контрацепции [105].

Медицинские книги
@medknigi

ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ТЕСТОСТЕРОН

Как и другие стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы, большая часть тестостерона, секретируемого в системный кровоток клетками Лейдига, связана с белками плазмы, преимущественно с ГСПГ и альбумином. *Общий* тестостерон в крови находится в 3 формах: 0,5–3,0% в виде *свободного* тестостерона, не связанного с белками плазмы, 30–44% тестостерона, связанного с ГСПГ, и 54–68% – с альбумином (рис. 3.10) [106, 107].

Клинически биологическое действие тестостерона, как и других стероидных гормонов, оказывается согласно гипотезе свободных гормонов. По этой причине биологическая активность тестостерона обусловлена только его свободной (несвязанной) формой или формой, которая легко отделяется от белков плазмы [107, 108]. Тестостерон прочно связан с ГСПГ с настолько сильной аффинностью ($1{,}6\times10^{-9}$ ммоль/л), что он трудно диссоциирует и не способен оказывать действие в тканях-мишенях. Напротив, тестостерон слабо связан с альбумином, и его аффинность на несколько порядков слабее, чем с ГСПГ.

По этой причине тестостерон, связанный с альбумином, может диссоциировать и оказывать действие в тканях-мишенях. Свободный и связанный с альбумином тестостерон вместе составляют биодоступный тестостерон, так как эти фракции могут осуществлять диффузию в тканях-мишенях, связываться с рецепторами андрогенов и изменять транскрипцию генов, вызывая эффекты андрогенов. Недавно описан случай пациента с неопределяемым уровнем ГСПГ и низким общим уровнем тестостерона вследствие точечной мутации гена *SHBG*, которая блокирует его секрецию [109]. Несмотря на симптомы сексуальной дисфункции, слабость, усталость и депрессивное настроение, уровень свободного тестостерона и гонадотропинов, а также спермограмма были в пределах нормы, и он имел объективные признаки сексуального развития. Это подтверждает гипотезу свободных гормонов.

ГСПГ синтезируется гепатоцитами печени и является гомодимером β-глобулина, состоящего из тяжелой и легкой субъединицы. Они имеют аналогичные пептидные последовательности и кодируются одним геном, но отличаются по степени гликозилирования [73]. Ген *SHBG* также экспрессируется в яичках, и у большинства млекопитающих клетки Сертоли вырабатывают под контролем ФСГ гомолог ГСПГ (андрогенсвязывающий протеин). У людей *SHBG* экспрессируется скорее в зародышевых клетках, чем в клетках Сертоли, с образованием «усеченной» формы ГСПГ, которая локализуется в акросоме сперматозоидов [74]. ГСПГ – гомодимер, состоящий из двух идентичных молекул, и каждый мономер имеет два конкурирующих места связывания; они связывают ДГТ и тестостерон с высокой аффинностью и эстрадиол с более

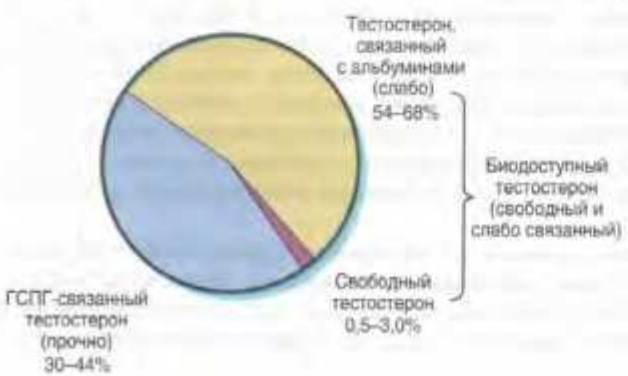


Рис. 3.10. Фракции циркулирующего тестостерона в крови. Большая часть тестостерона связано с белками плазмы: около 54% слабо связано с альбумином, 44% — прочно связано с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободной форме находится около 2% циркулирующего тестостерона. Комбинация свободного и слабо связанного (с альбумином) тестостерона носит название «биодоступный тестостерон»

Медицинские книги
@medknigi

низкой аффинностью. В ряде исследований показано, что аффинность связывания мономеров ГСПГ для тестостерона аналогична другим лигандам. Результаты последних работ свидетельствуют, что связывание тестостерона с одним мономером димера ГСПГ изменяет аффинность связывания тестостерона со вторым мономером и что связывание можно охарактеризовать только сложной, динамической, многоэтапной аллостерической моделью [110].

Гликозилирование ГСПГ не влияет на связывание стероидов, но может увеличивать период полувыведения ГСПГ из крови. Синтез ГСПГ печенью повышается под влиянием эстрогенов и гормонов щитовидной железы и снижается под действием андрогенов и инсулина.

Вопреки гипотезе свободных гормонов получены данные о том, что тестостерон, связанный с ГСПГ, может влиять на действие андрогенов в ряде тканей-мишеней. У людей ГСПГ может связываться с рецепторами на поверхности клеток в таких тканях, как предстательная железа; затем тестостерон связывается с комплексом ГСПГ–рецептор, активируя цАМФ и оказывая влияние на функцию органов-мишеней [111]. Гликозилирование ГСПГ может играть важную роль для взаимодействия комплекса стероиды–ГСПГ с плазматической мембраной.

Мегалин является членом суперсемейства рецепторов ЛПВП, которые служат в качестве эндоцитозных протеинов, обеспечивающих попадание стероидов в клетки (наиболее известный — 26-гидроксивитамин D в клетках проксимальных почечных канальцев). Мегалин обнаружен в почке и придатке яичка, в предстательной железе, яичнике и матке. В исследованиях *in vitro* клеток, которые из эндоцитозных рецепторов экспрессируют только мегалин, показано, что тестостерон, ДГТ и эстрадиол, связанные с ГСПГ, попадают в клетки путем эндоцитоза и активируют транскрипцию, опосредованную рецептором андрогенов; эти эффекты блокируются антагонистами мегалина [112]. Кроме того, у нокаутных мышей отмечается нарушение опущения яичек — процесса, опосредованного андрогенами. Эти данные указывают на важную роль мегалина в захвате андрогенов в клетки некоторых тканей. Однако важность тестостерона, связанного с ГСПГ, или эндоцитозных белков, включая мегалин, в физиологии человека остается неизученной.

У здоровых мужчин с интактной гипоталамо-гипофизарно-яичковой осью изменения уровня ГСПГ и тестостерона, связанного с ГСПГ, не оказывают влияния на физиологию или действие андрогенов в стабильном состоянии. Острое влияние любой природы на уровень свободного тестостерона, вызванное изменением уровня ГСПГ, нарушает механизм отрицательной обратной связи гонадотропинов, приводя к нормализации уровня свободного тестостерона. Например, острое повышение уровня ГСПГ может транзиторно снижать уровень свободного тестостерона, но последующее уменьшение сигналов по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению секреции ЛГ в гипофизе и повышает выработку тестостерона в яичках для восстановления нормального уровня свободного тестостерона. Напротив, у мужчин с нарушениями репродуктивной функции, у которых изменена регуляция по механизму отрицательной обратной связи или которые получают заместительную терапию тестостероном, изменения уровня ГСПГ могут влиять на уровень свободного тестостерона.

Уровень ГСПГ может снижаться или повышаться при различных часто встречаемых состояниях [113]. С клинической точки зрения, изменения уровня ГСПГ имеют особое значение в диагностике мужского гипогонадизма (см. ниже). Поскольку уровень общего тестостерона зависит от изменений уровня ГСПГ, для оценки адекватности функции клеток Лейдига, диагностики гипогонадизма, а также для мониторинга заместительной терапии тестостероном у пациентов с изменением уровня циркулирующего ГСПГ необходимо точно измерять уровень свободного или биодоступного тестостерона.

Медицинские книги
@medknigi

АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И КАТАБОЛИЗМ ТЕСТОСТЕРОНА

Важным аспектом влияния тестостерона на ткани-мишени служит его активный метаболизм в *17β-эстрадиол* (эстрадиол) под действием фермента CYP19A1 и в ДГТ по действием ферментов SRD5A1 и SRD5A2; это наиболее сильные эндогенные эстрогены и андрогены (рис. 3.11) [9]. Многие биологические эффекты тестостерона опосредованы этими активными метаболитами, которые действуют по механизмам, зависящим от рецепторов эстрогенов ERα и ERβ (эстрадиол) или рецептора андрогенов (ДГТ). После образования активные метаболиты действуют локально в качестве паракринных или аутокринных факторов, но они также секретируются и выступают в роли эндокринных факторов в тканях-мишенях.

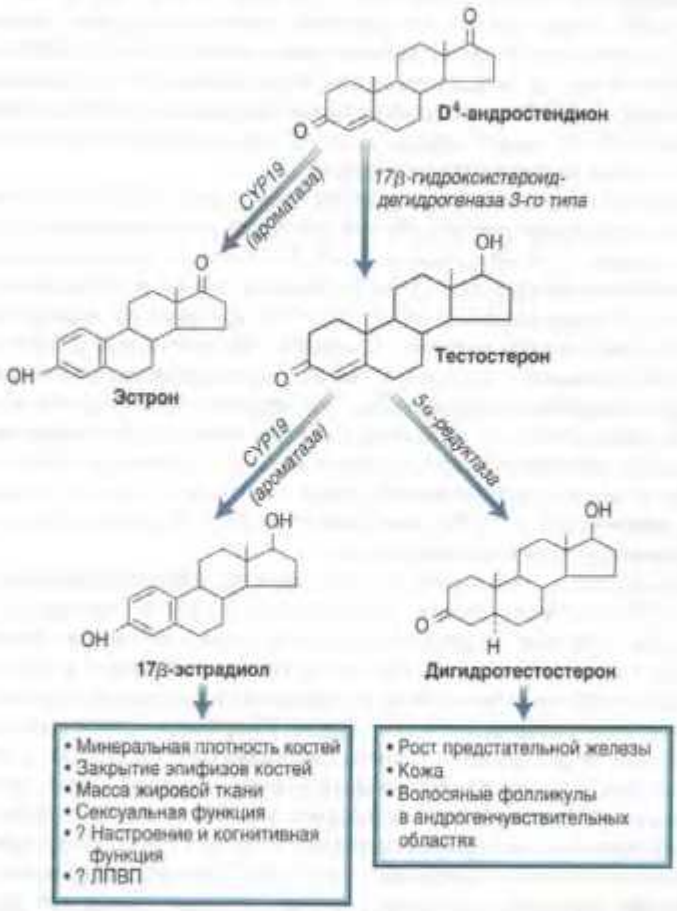


Рис. 3.11. Активный метаболизм тестостерона. Тестостерон может превращаться в сильный эстроген — 17β-эстрадиол, под действием фермента ароматазы (CYP19) или в более сильный андроген — дигидротестостерон, под действием фермента 5α-редуктазы. Влияние тестостерона на рост предстательной железы, кожу и волосяные фолликулы в андрогенчувствительных областях требует конверсии тестостерона в дигидротестостерон. Эффекты тестостерона, для которых необходима ароматизация в эстрадиол, включают снижение резорбции костей, повышение минеральной плотности костей, закрытие эпифизов костей, снижение жировой массы, сексуальную дифференциацию головного мозга, сексуальную функцию и, возможно, некоторые аспекты когнитивной функции, настроение и уровень липопротеинов высокой плотности. [С изменениями из Bhasin S. Testicular disorders // Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. et al (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. P. 645–698]

Медицинские книги
@medknigi

Ароматизация тестостерона в эстрадиол

Ароматаза катализирует превращение тестостерона в эстрадиол, а также превращение более слабого андрогена – Δ^4-андростендиона в более слабый эстроген – эстрон. Эти процессы преимущественно происходят в жировой ткани, а также в других областях, включая головной мозг, костную ткань, грудную железу, печень, кровеносные сосуды и яички (клетки Сертоли и Лейдига). Ежедневно вырабатывается примерно 40–50 мкг эстрадиола, в основном за счет ароматизации вне яичек тестостерона в эстрадиол и Δ^4-андростендиона в эстрон (который затем превращается в эстрадиол под действием различных изоформ фермента, 17β-ГСД).

Примерно 15–25% циркулирующего эстрадиола вырабатывается яичками, в основном в клетках Лейдига [114]. Ароматизация тестостерона и эстрадиола опосредует влияние тестостерона на закрытие эпифизов в пубертатном периоде, ингибирование резорбции костной ткани и поддержание минеральной плотности костей, регуляцию накопления жировой массы, подавление секреции ГнРГ в гипоталамусе и гонадотропинов в гипофизе по механизму отрицательной обратной связи, сексуальную функцию, настроение и, возможно, регуляцию уровня ЛПВП и некоторые аспекты когнитивной функции [115, 116]. В одном исследовании здоровые мужчины среднего возраста с экспериментальным гипогонадизмом, вызванным аналогами ГнРГ, получали плацебо или различные дозы тестостерона с возможным добавлением ингибитора ароматазы, чтобы изучить относительное влияние экспериментального дефицита андрогенов и эстрогенов соответственно [117]. Дефицит андрогенов вызывал снижение массы мышечной ткани, размера и силы мышц; недостаточность эстрогенов приводила к накоплению жировой ткани, а снижение сексуальной функции было связано с недостаточностью как андрогенов, так и эстрогенов.

У мужчин уровень циркулирующего эстрадиола в основном регулируется количеством субстратов андрогенов, тестостероном и Δ^4-андростендионом и активностью ароматазы в жировой и других периферических тканях. Активность ароматазы в клетках Лейдига контролируется преимущественно влиянием ЛГ. Стимуляция активности ароматазы у мужчин с дефицитом гонадотропинов, которые получают ХГЧ, может привести к относительно высокой концентрации эстрадиола в крови по сравнению с тестостероном и вызывать доброкачественное увеличение и болезненность грудных желез (гинекомастию) на фоне терапии. Как и у женщин, при развитии ER-положительного рака грудной железы у мужчин для снижения синтеза эстрогенов эффективны ингибиторы ароматазы.

Небольшое число мужчин с инактивирующими мутациями гена ароматазы (*CYP19A1*) имеют высокий рост, сохранение линейного роста после пубертатного возраста, евнухоидные пропорции тела, отставание костного возраста, остеопению или остеопороз, прогрессирующее *вальгусное колено* и различные нарушения метаболизма глюкозы и липидов, включая инсулинорезистентность, повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень ЛПВП, изменение уровня печеночных ферментов и жировую дистрофию печени, снижение количества сперматозоидов и бесплодие, а также неопределяемый уровень эстрадиола с нормальным/повышенным уровнем тестостерона крови и гонадотропинов [118]. Кроме того, терапия эстрогенами приводит к закрытию эпифизов, повышению минеральной плотности костей и увеличению костного возраста. Больные с редкой инактивирующей мутацией ERα имеют похожий фенотип, но, в отличие от пациентов с недостаточностью ароматазы, у них выше уровень эстрадиола в крови и гонадотропинов, что соответствует нечувствительности к эстрогенам [115]. Эти данные показывают потенциально важную роль эстрадиола в метаболизме костной ткани, обмене глюкозы и жиров, функции печени, гипофиза и яичек.

Превращение тестостерона в дигидротестостерон

Под действием ферментов SRD5A1 и SRD5A2 тестостерон превращается в ДГТ – андроген, активность которого в 2,5–3 раза выше. Два изофермента 5α-редуктазы

Медицинские книги
@medknigi

различаются по оптимальному уровню pH для своей активности и характеру экспрессии [119]. SRD5A2 сильнее всего экспрессируется в предстательной железе, придатке яичка, семенных пузырьках, коже половых органов и в печени. Кроме того, более низкая экспрессия определяется в других тканях, например, в некоторых областях головного мозга, коже других областей, в яичках и почках. Самая высокая экспрессия SRD5A1 обнаружена в коже, не относящейся к половым органам (волосяные фолликулы), печени и определенных областях головного мозга, а более низкая экспрессия – в предстательной железе, придатке яичка, семенных пузырьках, коже половых органов, надпочечниках и почках. Ежедневно вырабатывается около 200–300 мкг ДГТ, преимущественно за счет конверсии из тестостерона в периферических тканях под действием 5α-редуктазы (в основном в коже и печени). Предстательная железа и яички вносят относительно небольшой вклад в уровень ДГТ в крови.

Мужчины с инактивирующими мутациями *SRD5A2* рождаются с тяжелым нарушением полового развития 46.XY (мужской псевдогермафродитизм) с промежуточными половыми органами (клитороподобный половой член, раздвоенная мошонка, псевдовагинальная гипоспадия и рудиментарная предстательная железа), нормальной дифференциацией структур вольфова протока (нормальные семенные пузырьки, придаток яичка и семявыносящие протоки), но без структур мюллерова протока, что свидетельствует о критической роли ДГТ в дифференциации наружных половых органов и развитии предстательной железы [120]. Мужчины с недостаточностью SRD5A2, как правило, развиваются как девочки. С началом пубертатного возраста и увеличением уровня тестостерона до взрослых показателей, с ростом полового члена, развитием мошонки, стимуляцией либидо и эрекции больные могут менять гендерную роль от женской к мужской. У них часто, но не всегда, встречается крипторхизм, который связан с олигозооспермией или азооспермией. Яички могут опускаться в пубертатном возрасте. Пациенты с опущенными яичками могут иметь нормальное количество сперматозоидов. У больных с недостаточностью SRD5A2 описаны случаи сохранения фертильности. Тем не менее у взрослых предстательная железа остается недостаточно развитой и не пальпируется, снижено оволосение лица и тела, сальные железы не вырабатывают секрет и не наступает облысение по мужскому типу, что свидетельствует о важности нормальной активности SRD5A2 и ДГТ для роста волос, функции потовых желез и развития предстательной железы. В крови определяются низкий уровень ДГТ, нормальный или незначительно повышенный уровень тестостерона и нормальный или умеренно повышенный уровень гонадотропинов.

В предстательной железе превращение тестостерона в ДГТ приводит к тому, что концентрация ДГТ в 10 раз выше, чем в крови, что необходимо для усиления андрогенной активности в предстательной железе. Интрапростатическая концентрация андрогенов может оказывать влияние на развитие заболеваний предстательной железы, включая ДГПЖ и рак [121].

Ингибиторы SRD5A2 (финастерид) или обеих изоформ – SRD5A1 и SRD5A2 (дутастерид), используются для лечения симптомов нарушенного мочеиспускания, улучшения скорости мочеиспускания и профилактики осложнений ДГПЖ, а также для лечения облысения по мужскому типу и андрогенной алопеции [122]. Прием финастерида или дутастерида снижает, соответственно, распространенность или встречаемость рака предстательной железы, выявленного на биопсии, но, возможно, связан с более частой диагностикой рака высокой степени злокачественности [123, 124]. Важным аспектом влияния андрогенов на предстательную железу является отсутствие зависимости интрапростатической концентрации андрогенов от их уровня в крови, что подчеркивает значение местного паракринного и аутокринного действия андрогенов в физиологии и патофизиологии предстательной железы и, вероятно, других органов-мишеней андрогенов.

Медицинские книги
@medknigi

Катаболизм тестостерона

Основным местом катаболизма циркулирующего тестостерона и 5α-ДГТ является печень [125]. Тестостерон и 5α-ДГТ захватываются клетками печени, и тестостерон превращается в неактивный метаболит 5β-ДГТ под действием фермента 5β-редуктазы. Далее фермент 3α-ГСД катализирует восстановление 5α- и 5β-ДГТ в 3α-положении с образованием 3α,5α-андростендиола (также называется 3α-диол) и 3α,5β-андростендиола соответственно; далее происходит восстановление в 17β-положении под действием фермента 17β-ГСД с формированием андростерона и этиохоланолона в качестве конечных продуктов катаболизма. В периферических тканях, включая кожу, 5α-ДГТ может также превращаться в 3α-диол, который затем метаболизируется в печени. Здесь тестостерон, ДГТ, 3α-андростендиолы, андростерон и этиохоланолон подвергаются глюкуронидации и в меньшей степени сульфированию с образованием более гидрофильных конъюгатов, которые выделяются в кровоток и выводятся с мочой и желчью. Метаболическая инактивация тестостерона преимущественно включает его превращение в метаболиты, такие как тестостерон (около 50%), андростерон (20%) и этиолохоланолон (20%), глюкурониды (а также сульфаты) и, в меньшей степени, конверсию в глюкурониды 3α-диола (3α-диол G). Поскольку 3α-диол образуется в основном в коже, уровень 3α-диола G в крови и моче используется в качестве маркера периферического действия андрогенов [125]. У мужчин с недостаточностью 5α-редуктазы снижена концентрация 3α-диол G. Количество волос на теле и акне коррелирует с уровнем 3α-диол G.

Эпитестостерон (17α-гидрокси-4-андростен-3-он) является биологически неактивным эпимером тестостерона, восстановленном в 17α-положении (17β-гидрокси-4-андростен-3-он), который вырабатывается в яичках в ответ на ЛГ [126]. Скорость синтеза эпитестостерона составляет около 3% от уровня тестостерона, но его клиренс достигает 33% от тестостерона, и при этом эпитестостерон и тестостерон не могут превращаться друг в друга. Как и тестостерон, эпитестостерон конъюгируется в печени, преимущественно в глюкурониды и сульфаты, и выводится с мочой. Поскольку конъюгаты эпитестостерона быстро выделяются с мочой, скорость экскреции тестостерона и эпитестостерона сопоставима, а соотношение уровня тестостерона и эпитестостерона в моче (Т/Э) составляет 1:1.

Измерение отношения Т/Э и уровня других метаболитов в моче с помощью чувствительного метода газовой хроматографии/масс-спектрометрии используют для выявления приема анаболических стероидов, в частности тестостерона, у спортсменов во время соревнований [126]. Прием андрогенных анаболических стероидов подавляет выработку и клиренс эпитестостерона по сравнению с тестостероном, что приводит к повышению их отношения в моче. Всемирная антидопинговая служба и антидопинговая служба США установили показатель для отношения Т/Э более 4:1 как подозрительный на использование анаболических стероидов.

Тестостерон подвергается глюкуронизации в основном под действием фермента уридиндифосфат-глюкоронилтрансферазы 2B17 (UGT2B17), а эпитестостерон – преимущественно под влиянием второй изоформы: UGT2B7. Хотя другие изоформы также могут вызывать глюкуронизацию тестостерона (например, UGT2B15), у пациентов с инактивирующим генетическим полиморфизмом UGT2B17 (распространен в азиатских странах) снижены глюкуронизация и клиренс тестостерона, что сопровождается снижением отношения Т/Э, которое не достигает пороговых значений при использовании андрогенов [125–128]. Понимание того, что существуют популяции с естественно низким отношением Т/Э, привело к уменьшению порогового значения, подозрительного на допинг – от >6:1 до нынешнего >4:1. Кроме того, у ряда индивидуумов от природы высокое отношение Т/Э, возможно, вследствие полиморфизма других генов или действия факторов окружающей среды, включая употребление алкоголя, которое приводит к временному повышению показателя, особенно у жен-

Медицинские книги
@medknigi

щин [129]. При отсутствии выраженных изменений окружающей среды отношение Т/Э у конкретного лица остается поразительно стабильным на протяжении длительного времени, а продольное измерение отношения Т/Э используется для борьбы с допингом (носит название «биологический паспорт атлета»). Чтобы не допустить выявления допинга, спортсмены одновременно принимают эпитестостерон и тестостерон.

Если соотношение Т/Э в моче подозрительно в отношении употребления допинга, для подтверждения приема андрогенов используется метод GC/C/IRMS (масс-спектрометрия изотопных отношений в сочетании с газовой хроматографией и реактором сожжения), который позволяет обнаружить небольшие различия между отношением ^{13}C и ^{12}C ($^{13}C/^{12}C$) изотопов тестостерона или его метаболитов [126]. Поскольку синтетические андрогены синтезируются из растительных источников (ямс или соя), отношение $^{13}C/^{12}C$ у них ниже, чем у эндогенного тестостерона и других стероидов, что свидетельствует о диетическом употреблении как животных, так и растительных продуктов. При этом изотопная масс-спектрометрия не позволяет выявить допинг при использовании ХГЧ или ЛГ-подобной активности для стимуляции эндогенного синтеза тестостерона или применении андрогенов, полученных из животных источников, у которых отношение $^{13}C/^{12}C$ аналогично эндогенному тестостерону.

Механизм действия андрогенов

Тестостерон и ДГТ, циркулирующие в крови, попадают в ткани-мишени для андрогенов путем диффузии через цитоплазматическую мембрану и связываются с внутриклеточными рецепторами [130]. Связывание с андрогенами вызывает конформационные изменения в рецепторе, которые приводят к диссоциации сопряженных с ними белков теплового шока, транслокации в ядро, индукции фосфорилирования, гомодимеризации и взаимодействию с ДНК, а именно с андроген-чувствительными элементами, расположенными в регуляторных зонах таргетных генов. Димер рецептора андрогенов активно стимулирует ткань-специфические корегуляторы (коактиваторы и корепрессоры) с формированием транскрипционного аппарата, необходимого для контроля над транскрипцией генов, регулируемой андрогенами, и последующего синтеза белков.

Ген рецептора андрогенов расположен на длинном плече Х-хромосомы (Xq11-12). Он структурно разделен на функциональные домены (рис. 3.12) [130].

- *N-концевой домен* включает два локуса трансактивации (AF1 и AF5), которые опосредованно влияют на основную транскрипционную активность рецептора и взаимодействие корегуляторов, и два сегмента с тринуклеотидной последовательностью (CAG и GGN, кодирующие полиглутаминный и полиглициновый тракт соответственно) различной длины, которые модифицируют трансактивацию рецептора андрогенов.
- *ДНК-связывающий домен*, состоящий из двух пальцевых структур: первая отвечает за распознание и связывание ДНК, а вторая стабилизирует взаимодействие ДНК и димеризацию рецептора.
- Небольшой *шарнирный участок*.
- *Лиганд-связывающий домен*, который опосредует высокую аффинность связывания андрогенов с рецептором и, кроме того, содержит другой домен трансактивации (AF2).

Рецептор андрогенов является членом суперсемейства ядерных рецепторов, которое включает рецепторы к другим стероидным гормонам. Он имеет 80% гомологичность по ДНК-связывающему домену и 50% по лиганд-связывающему домену с наиболее тесно связанными стероидными рецепторами, прогестерона, глюкокортикоидов и минералокортикоидов [130]. Это может объяснять, почему, например, некото-

Медицинские книги
@medknigi

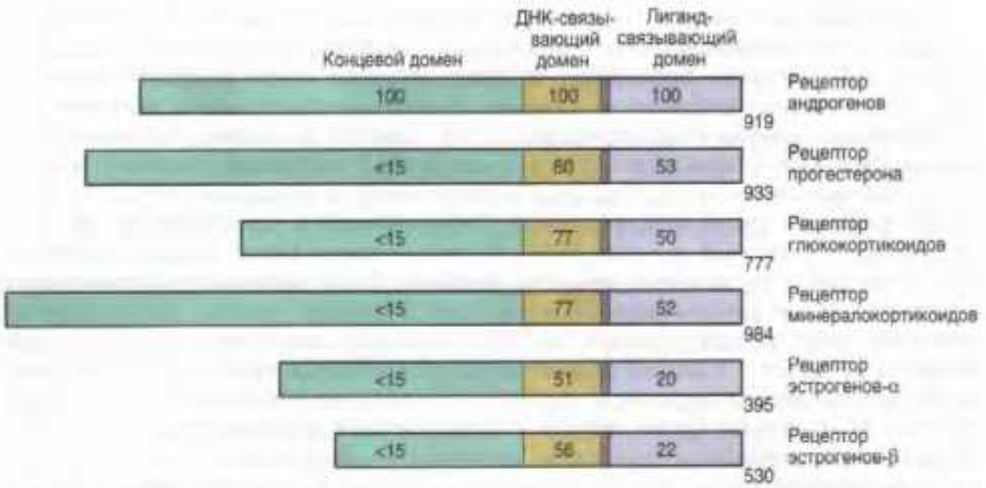


Рис. 3.12. Схематическое изображение структуры гена рецептора андрогенов у людей и схожести с другими рецепторами стероидных гормонов; рецептор прогестерона, глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрогенов-α и эстрогенов-β. Рецептор андрогенов представляет собой протеин, который состоит из 919 аминокислот и включает 3 функциональных домена: лиганд-связывающий домен, связывающий дезоксирибонуклеиновую кислоту домен и концевой домен. Связывающий дезоксирибонуклеиновую кислоту домен обладает самой высокой гомологичностью (>51% по сравнению с рецептором андрогенов), а концевой домен — самой низкой (<15%) среди рецепторов всех стероидных гормонов. [Из Li J., Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action // Maturitas. 2009. Vol. 163. P. 142–148]

рые прогестины (МПА) имеют агонистическую активность в отношении рецепторов андрогенов, а другие (ципротерона ацетат[н]) имеют антагонистическую активность, так же как и антагонист минералокортикоидов, — спиронолактон. По сравнению с тестостероном ДГТ связывается с рецептором андрогенов с более высокой аффинностью, стабильностью и низким уровнем диссоциации, что обусловливает более высокую андрогенную активность ДГТ — наиболее сильного эндогенного андрогена у людей.

Инактивирующие мутации *рецептора андрогенов* могут вызывать качественные или количественные изменения функции рецептора, что приводит к различным нарушениям действия андрогенов [131]. Мутации рецептора андрогенов сопровождаются различным фенотипом, начиная от мужчин, которые фенотипически похожи на женщину, с нормальным развитием женских наружных половых органов и молочных желез (*полная тестикулярная феминизация*), что происходит у лиц с полной нечувствительностью или резистентностью к андрогенам, до внешне нормальных мужчин с неполной гипоспадией, небольшим снижением вирилизации или бесплодием.

В нормальной популяции количество CAG-повторов в первом экзоне гена рецептора андрогенов варьирует от 11 до 35. Количество CAG-повторов обратно коррелирует с функцией и действием рецепторов андрогенов как *in vitro*, так и *in vivo* у трансгенных мышей и у людей. *Болезнь Кеннеди*, или *Х-сцепленная спинальная и бульбарная мышечная атрофия*, представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание с дебютом во взрослом возрасте, при котором поражаются двигательные мотонейроны, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости. Она связана с выраженным увеличением количества CAG-повторов — от 40 до 62, что не соответствует нормальной популяции [132]. Нейродегенеративный процесс при этом заболевании, как считается, связан с токсичностью внутриклеточного накопления рецепторов андрогенов и кофакторов, которая усиливается за счет связывания андрогенов с мутантными рецепторами и транслокацией в ядро.

Медицинские книги
@medknigi

У большинства мужчин с болезнью Кеннеди также определяются признаки частичной нечувствительности к андрогенам, включая гинекомастию, снижение либидо, ЭД, снижение оволосения на лице, атрофию яичка и олигозооспермию или азооспермию, связанные с высоким уровнем тестостерона и высоким или нормальным уровнем гонадотропинов [133]. Тяжесть последних биохимических показателей при нечувствительности к андрогенам напрямую связана с длиной CAG-повторов. Хотя результаты ряда исследований не совпадают, в части публикаций показана связь между длиной CAG-повторов и проявлением действия андрогенов у здоровых мужчин [134]. В этих исследованиях низкое количество CAG-повторов в нормальных пределах связано с более высокой андрогенизацией (например, более ранним развитием рака предстательной железы, облысением по мужскому типу, низким уровнем ЛПВП), а большое количество повторов в нормальных пределах – с низкой андрогенизацией (гинекомастией, нарушением сперматогенеза, низкой минеральной плотностью костей, депрессивными симптомами). Длина CAG-повторов также связана с клиническими проявлениями у мужчин с андрогенным дефицитом вследствие синдрома Клайнфельтера и их ответом на терапию тестостероном. Последнее свидетельствует о возможном фармакологическом влиянии полиморфизма рецептора андрогенов. В исследованиях *in vitro* и на экспериментальных животных показано, что некоторые эффекты андрогенов могут наступать в течение нескольких секунд или минут, что слишком быстро для классических геномных эффектов через рецептор с транскрипцией генов или последующим синтезом белка, как правило, занимающих несколько часов [135]. Быстрые, негеномные эффекты андрогенов могут быть опосредованы взаимодействием на поверхности клеток и с рецепторами и активацией стандартных механизмов передачи сигнала, включая активацию протеинкиназы А и протеинкиназы С, которые повышают внутриклеточный уровень кальция, и сигнальный путь митогенактивированной протеинкиназы. Связывание андрогенов с внутриклеточными рецепторами может активировать корегуляторы, которым для передачи сигнала не требуется транскрипция генов, например тирозинкиназу, коактиватор стероидных рецепторов (SRC). Негеномное действие андрогенов описано в яичках (клетки Сертоли), головном мозге, мышцах, сердечно-сосудистой системе, предстательной железы и иммунных клетках. Быстрое вазодилатирующее влияние тестостерона на ишемию миокарда у мужчин с ИБС относится к прямому негеномному эффекту андрогенов на клетки сосудистой стенки.

Влияние андрогенов на различных стадиях сексуального развития

Уровень тестостерона и его аффинность различаются на разных стадиях сексуального развития (рис. 3.13) [136]. Во время *внутриутробного развития* тестостерон секретируется яичками плода, начиная с 7-й недели гестации [36]. Выработка тестостерона вначале в основном контролируется ХГЧ матери, а затем ЛГ, синтезируемым гипофизом плода. В этом периоде уровень тестостерона повышается практически до взрослых значений, и тестостерон вместе с ДГТ имеют особое значение для нормальной дифференциации мужских внутренних и наружных половых органов (развития первичных половых признаков). Уровень тестостерона остается повышенным на протяжении большей части II триместра, после чего снижается.

Сразу после рождения в неонатальном периоде повышается секреция ЛГ, что стимулирует второй подъем уровня тестостерона, почти до подросткового уровня, от 3 до 6 мес жизни; далее следует снижение до низкого препубертатного уровня [137]. Неонатальный подъем уровня тестостерона имеет большое значение в развитии

Медицинские книги
@medknigi

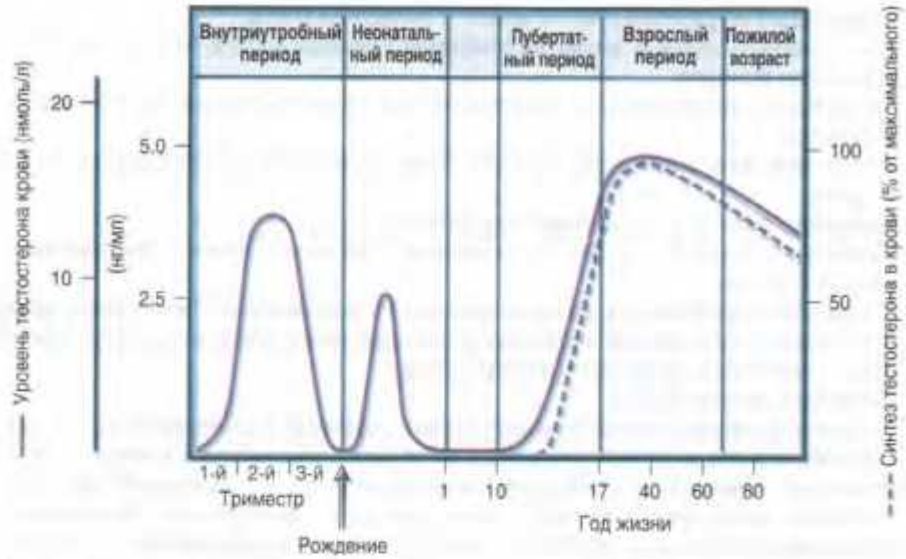


Рис. 3.13. Схематическое изображение изменений уровня тестостерона в крови и сперматогенеза во время различных периодов жизни. Во время внутриутробного периода уровень тестостерона повышается почти до взрослых показателей, с пиком в I триместре, и остается повышенным на протяжении II триместра, после чего снижается. В неонатальном периоде в возрасте 3–6 мес уровень тестостерона повышается почти до подросткового уровня, а затем снижается до препубертатного уровня. В пубертатном периоде в течение нескольких лет концентрация тестостерона и сперматогенез увеличиваются до показателей взрослых мужчин. Начиная с возраста 40 лет наблюдается варьирующее, постепенное и прогрессивное снижение уровня тестостерона в крови и сперматогенеза. [Из Griffin J.E., Wilson J.D. The testis // Bondy P.K., Rosenberg L.E. (eds). Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1980. P. 1535–7158]

нормального размера полового члена и завершении опущения яичек. Неонатальное повышение уровня тестостерона и ФСГ также стимулирует пролиферацию клеток Сертоли и развитие сперматогоний, что может играть роль в определении порога возможностей сперматогенеза.

В пубертатном периоде уровень тестостерона увеличивается до взрослых показателей в ответ на активацию секреции ГнРГ в гипоталамусе и стимуляцию секреции гонадотропинов в гипофизе [43, 138]. Постепенное повышение уровня тестостерона и его активных метаболитов эстрадиола и ДГТ отвечает за развитие вторичных половых признаков (вирилизацию или маскулинизацию) и другие изменения. Изменения в пубертатном периоде, вызванные тестостероном, можно разделить на относящиеся к функциям и строению тела, головному мозгу и сексуальной функции. Опосредованные тестостероном и его активными метаболитами изменения функций тела включают следующее.

- Рост и развитие полового члена и мошонки и появление морщинистости и пигментации кожи мошонки.
- Увеличение предстательной железы и семенных пузырьков, секреции добавочных половых желез и семенной жидкости.
- Андрогензависимый рост волос и распределение волос по мужскому типу — на лице (усы и борода), наружный слуховой канал, грудная клетка, подмышечная область, лобок и нижняя часть живота (мужской тип), в перианальной области, на внутренней поверхности бедер, ногах и руках и высокий рост волос на лбу.
- Повышение секреции сальных желез.

Медицинские книги
@medknigi

- Стимуляция выработки ИФР-1 вместе с гормоном роста.
- Рост длинных костей и закрытие эпифизов длинных костей, что приводит к прекращению их роста.
- Увеличение минеральной плотности костной ткани и стимуляция пиковой костной массы.
- Увеличение массы и силы мышечной ткани, особенно в мышцах плечевого пояса и груди.
- Снижение и перераспределение жировой массы.
- Увеличение хрящей гортани и утолщение голосовых связок с формированием низкого голоса.
- Стимуляция эритропоэза, которая приводит к повышению гематокрита, преимущественно путем прямой индукции в костном мозге дифференциации эритроидов и стимуляции секреции эритропоэтина.
- Снижение уровня ЛПВП.

Изменения функций головного мозга, опосредованные тестостероном и его активными метаболитами, включают стимуляцию либидо (сексуальный интерес, влечение и мотивация), повышение мотивации, инициативности и социальной агрессивности, аспектов когнитивной функции (визуально-пространственные возможности). К изменениям сексуальной функции, опосредованным тестостероном и его активными метаболитами, относятся начало сперматогенеза и приобретение фертильного потенциала, а также увеличение количества спонтанных эрекций.

Во взрослой жизни нормальный уровень тестостерона необходим для поддержания многих изменений, которые произошли в пубертатном периоде. Они включают поддержание изменений функций организма, таких как нормальное оволосение по мужскому типу в андрогензависимых областях, секреция сальных желез, минеральная плотность костной ткани, масса и сила мышц, гематокрит в нормальном диапазоне для мужчин (выше, чем у женщин) и уровень ЛПВП в нормальном диапазоне для мужчин (ниже, чем у женщин); изменения функций головного мозга, например либидо, мотивации, инициативности, социальной агрессивности, энергии и жизненной активности, настроения и, возможно некоторых аспектов когнитивных функций; и изменения сексуальной функции, такие как сперматогенез и фертильный потенциал и спонтанные эрекции. Часть изменений, вызванных тестостероном в пубертатном периоде, носят перманентный характер. Как только они развиваются, тестостерон перестает быть необходимым, например, для поддержания размера полового члена, развития мошонки, линейного роста, размера гортани, толщины голосовых связок или глубины голоса [113].

С возрастом наблюдается постепенное и прогрессивное снижение уровня тестостерона в крови, связанное со снижением мышечной массы и силы, минеральной плотности костной ткани, либидо, энергии и жизненной активности, настроения, различных аспектов когнитивной функции, сперматогенеза и фертильности и эректильной функции [139]. Однако вклад возрастного снижения уровня тестостерона в возрастные изменения этих функций по-прежнему неизвестен.

МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Две основных функции яичка включают выработку достаточного количества тестостерона и сперматозоидов для обеспечения развития и поддержания мужской сексуальной функции, функций организма и фертильности. *Мужской гипогонадизм* представляет собой клинический синдром, который связан с недостаточным синтезом тестостерона в яичках; это почти всегда сопровождается нарушением сперматогенеза (*дефицит андрогенов* и *нарушение сперматогенеза*) либо *изолированным*

Медицинские книги
@medknigi

нарушением сперматогенеза или *функций* при нормальном уровне тестостерона. Гипогонадизм является самым частым нарушением функции яичка, встречаемым в клинической практике. Поскольку функция яичка контролируется гипоталамусом и гипофизом, мужской гипогонадизм может быть вызван первичным поражением яичек (*первичный гипогонадизм*), заболеваниями гипофиза или гипоталамуса (*вторичный гипогонадизм*) или в ряде случаев их сочетанием (*сочетание первичного и вторичного гипогонадизма*).

Выявление мужчин с вторичным гипогонадизмом имеет большое клиническое значение, так как это может влиять на тактику лечения [113]. Например, вторичный гипогонадизм может быть связан с аденомой гипофиза, которая сопровождается симптомами сдавления (головная боль, изменения полей зрения), дефицитом или избыточной секрецией других гормонов передней доли гипофиза или несахарным диабетом (полиурией), вызванным недостаточностью антидиуретического гормона гипоталамуса. Таким пациентам в дополнение к заместительной терапии тестостероном требуется лечение основного заболевания гипофиза или гипоталамуса. В ряде случаев вторичный гипогонадизм является обратимым после коррекции причины его развития (дефицит питательных веществ) или прекращения приема лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, опиаты), либо он может быть связан с хроническими заболеваниями, которые необратимы, например хроническая болезнь почек (ХБП). При нарушении сперматогенеза и бесплодии, вызванном дефицитом гонадотропинов у мужчин с вторичным гипогонадизмом, показана терапия гонадотропинами или ГнРГ, на фоне которой можно восстановить сперматогенез и фертильность. Напротив, при бесплодии, вызванном первичным поражением яичек, как правило, гормональная терапия неэффективна и требуется использование других методов, например, донорских сперматозоидов, ВРТ (ИКСИ) или взятия приемных детей.

Клинические проявления андрогенного дефицита и нарушения сперматогенеза

ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ВОЗРАСТЕ

Поскольку тестостерон играет различную роль во время внутриутробного, препубертатного периода и во взрослой жизни, проявления дефицита андрогенов зависят от стадии сексуального развития [9, 113].

Во время развития плода тестостерон и его превращение в ДГТ имеют важнейшую роль в дифференциации и развитии мужских внутренних и наружных половых органов. Дефицит андрогенов во внутриутробном возрасте (например, вследствие врожденных дефектов ферментов, участвующих в биосинтезе тестостерона) или резистентность/нечувствительность к андрогенам (при мутациях рецептора андрогенов или недостаточности 5α-редуктазы) при рождении проявляется наличием промежуточных половых органов различной степени и 46,XY (мужским псевдогермафродитизмом) (табл. 3.1) [36, 62, 140]. В зависимости от тяжести дефицита или наличия резистентности/нечувствительности к андрогенам, фенотип может варьировать от внешне нормальной девочки до в целом нормального мальчика с микрофаллосом, псевдовагинальной промежностно-мошоночной гипоспадией, раздвоением мошонки и/или крипторхизмом различной степени.

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 3.1. Клинические проявления дефицита андрогенов

Дефицит андрогенов во внутриутробном возрасте	
Симптомы	**Признаки**
Половые органы промежуточного типа	Половые органы промежуточного типа (46,XY). Нормальные женские половые органы. Микрофаллос (напоминает клиторомегалию). Псевдовагинальная промежностно-мошоночная гипоспадия. Раздвоение мошонки. Криптorхизм
Дефицит андрогенов в препубертатном возрасте	
Симптомы	**Признаки**
Задержка пубертатного развития. Отсутствие сексуального интереса или влечения (либидо). Уменьшение спонтанных эрекций в ночное и утреннее время. Увеличение и болезненность грудных желез. Снижение мотивации и инициативности. Снижение силы и физических возможностей. Отсутствие эякулята или эякуляции (спермарче). Невозможность иметь детей (бесплодие)	Евнухоидизм. Инфантильные половые органы. Небольшие яички. Отсутствие роста волос по мужскому типу, акне. Диспропорционально длинные руки и ноги по отношению к росту. Распределение жира, характерное для пубертатного возраста. Плохо развитая мышечная масса. Высокий голос. Снижение пиковой костной массы, остеопения или остеопороз. Гинекомастия. Небольшая предстательная железа. Аспермия, тяжелая олигозооспермия или азооспермия
Дефицит андрогенов во взрослом возрасте	
Симптомы	**Признаки**
Неполное сексуальное развитие. Отсутствие сексуального интереса или влечения (либидо). Снижение спонтанных эрекций в утреннее или ночное время. Увеличение и болезненность грудных желез. Невозможность иметь детей (бесплодие). Снижение роста, переломы при минимальном воздействии. Горячие приливы, избыточное потоотделение. Снижение потребности в бритье	Евнухоидизм. Небольшие или сморщенные яички. Уменьшение оволосения по мужскому типу (подмышечная область и лобок). Гинекомастия. Аспермия или азооспермия, или тяжелая олигозооспермия. Низкая минеральная плотность костной ткани (остеопения или остеопороз). Снижение роста, переломы при минимальном воздействии или компрессионные переломы позвонков. Необъяснимое уменьшение размера предстательной железы или уровня простатического специфического антигена (ПСА)
Менее специфические симптомы	**Менее специфические признаки**
Снижение энергии, жизненной активности. Снижение мотивации, уверенности в себе. Ощущение грусти или уныние, раздражимость. Слабость, снижение физических возможностей или работоспособности. Плохая концентрация и память. Повышенная сонливость	Нормоцитарная, нормохромная анемия легкой степени (в нормальных пределах для женщин). Снижение настроения, легкая депрессия или дистимия. Снижение массы и силы мышц. Повышение жировой массы или индекса массы тела. Небольшие морщины на лице (латеральнее глаз и рта)

Дефицит андрогенов в препубертатном возрасте

Повышение уровня тестостерона, которое происходит в пубертатном возрасте, обусловливает развитие вторичных половых признаков, включая увеличение мышечной массы и уменьшение и перераспределение жировой ткани; рост длинных костей и закрытие эпифизов, что приводит к прекращению роста; стимуляцию сексуального

Медицинские книги
@medknigi

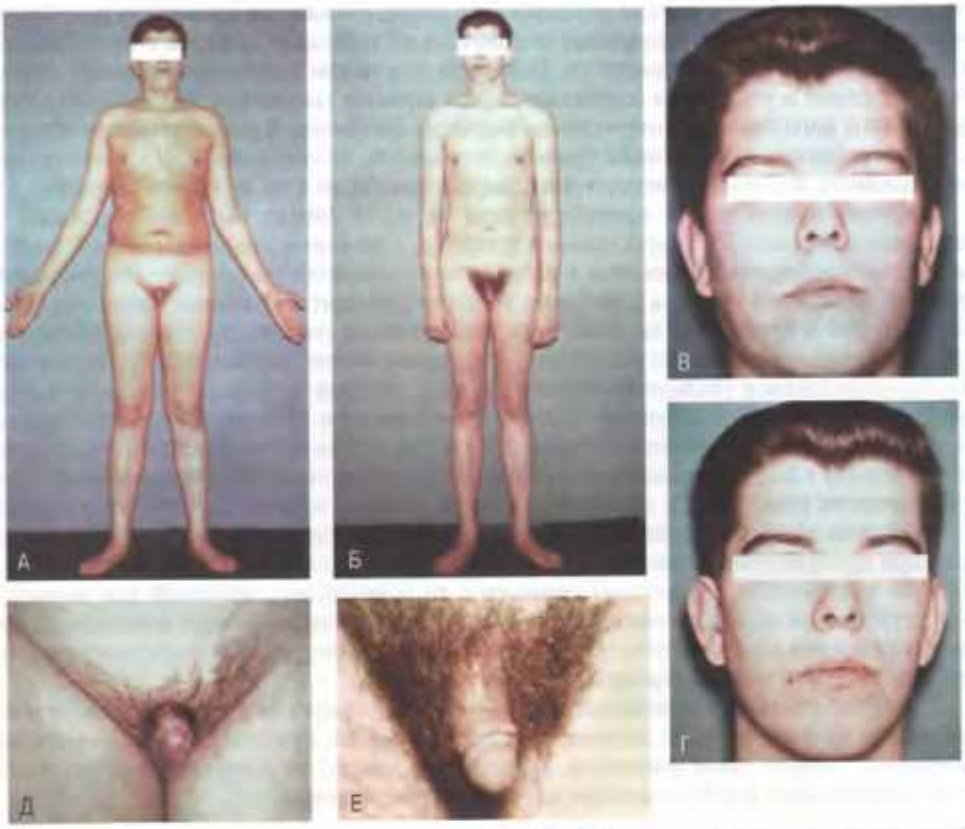


Рис. 3.14. 19-летний пациент с дефицитом андрогенов в препубертатном возрасте, вызванным врожденным анорхизмом до (А, В и Д) и после (Б, Г и Е) 5 лет заместительной терапии тестостероном. До лечения у него были евнухоидные пропорции, характеризующиеся инфантильными половыми органами (небольшой половой член и плохо развитая мошонка); отсутствовало оволосение на груди, лобке и лице; руки и ноги были длинными по отношению к росту, мышцы верхней половины тела плохо развиты, а на лице, груди и бедрах отмечались накопления жира. После заместительной терапии наблюдаются увеличение размера полового члена, повышение оволосения груди, лобка и лица с высокой линией лба и появлением акне; увеличение мышечной массы, особенно верхней половины тела, и уменьшение жировых отложений на лице, груди и бедрах. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

интереса (либидо); спонтанные эрекции и сексуальную активность и начало сперматогенеза и выработки семенной жидкости [141]. Препубертатный дефицит андрогенов вызывает евнухоидизм (рис. 3.14, см. табл. 3.1) [141], который характеризуется, прежде всего, инфантильными половыми органами с небольшим половым членом и плохо развитой мошонкой, в которой нет морщинистости и пигментации. Яички имеют небольшой размер, обычно до 2 см в длину и от 2 до 4 $см^3$ по объему. Волосы на теле тонкие и хрупкие, и при этом отсутствует андрогензависимый рост волос (распределение по мужскому типу по всему телу) и высокая линия висков. Рост волос на лобке по характеру больше напоминает женский, в форме треугольника, направленного к пупку основанием, а не верхушкой, и небольшим количеством волос, переходящих на бедра. Акне не развиваются, поскольку сальные железы не стимулируются андрогенами.

Евнухоидизм характеризуется своеобразным строением тела, проявляющимся плохим развитием мышечной массы (особенно плечевого пояса и груди), распределением жира по препубертатному типу (преимущественно на лице, груди и бедрах) и избыточ-

Медицинские книги
@medknigi

но длинными руками и ногами относительно роста. Размах рук превышает рост более чем на 5 см, и разница в расстоянии от макушки до лобкового симфиза и от лобкового симфиза до пола не превышает 5 см. Голос при отсутствии андрогензависимого увеличения гортани и утолщения голосовых связок остается высоким. Относительно длинные руки и ноги связаны с отсутствием закрытия эпифизов. В норме закрытие эпифизов опосредовано повышенным уровнем эстрадиола, полученного при ароматизации повышенного количества тестостерона, вырабатываемого в пубертатном возрасте.

Дефицит андрогенов в препубертатном возрасте может быть не распознан и не диагностирован до подросткового возраста. Снижение пиковой костной массы вследствие дефицита андрогенов с возрастом проявляется снижением минеральной плотности костной ткани, а длительно текущий дефицит андрогенов повышает риск остеопороза и переломов по мере того как мужчина становится старше. Несмотря на отсутствие пубертатного развития, у пациентов может развиваться гинекомастия (доброкачественное увеличение грудных желез), которая связана скорее с дефицитом андрогенов, чем с относительно высоким отношением эстрадиолу к тестостерону, характеризующим пубертатную гинекомастию. Мотивация и инициативность снижены и, наряду с плохим развитием и силой мышц, обусловливают низкие физические возможности (например, в спорте или армии). У таких мужчин снижен сексуальный интерес или влечение (либидо) и отсутствуют спонтанные эрекции в ночное время или при пробуждении в утреннее время. Вследствие неадекватной стимуляции андрогенами эритропоэза, гематокрит снижается до нормальных значений для женщин. Предстательная железа и семенные пузырьки без стимуляции имеют небольшой размер, а семенная жидкость отсутствует, что приводит к аспермии (отсутствию эякулята) или ненаступлению спермархе (первая эякуляция).

У мужчин с легким или неполным андрогенным дефицитом в препубертатном возрасте или на фоне терапии андрогенами при эякуляции может выделяться семенная жидкость. Однако такие пациенты, как правило, имеют тяжелую олигозооспермию или азооспермию, и в большинстве случаев они бесплодные.

Дефицит андрогенов во взрослом возрасте

У ряда пациентов с дефицитом андрогенов в препубертатном возрасте, которым не был установлен диагноз или не проводилось адекватное лечение, во взрослом возрасте имеются евнухоидные пропорции и другие проявления препубертатного дефицита андрогенов (см. табл. 3.1). В таких случаях диагноз, как правило, очевиден вследствие несоответствия сексуального развития хронологическому возрасту. У взрослых тестостерон необходим для поддержания сексуальной функции, некоторых вторичных половых признаков, роста мышечной и костной ткани и сперматогенеза. Клинические проявления дефицита андрогенов неспецифичны и могут изменяться в зависимости от тяжести и длительности, наличия сопутствующих заболеваний, получаемой ранее терапии тестостероном или различий в чувствительности тканей-мишеней к андрогенам. По этой причине сложнее установить клинический диагноз дефицита андрогенов, приобретенного во взрослом возрасте, особенно у мужчин пожилого возраста [113].

Некоторые клинические симптомы и признаки указывают на дефицит андрогенов. У взрослых чаще всего развивается *сексуальная дисфункция* (снижение либидо, проявляющееся уменьшением сексуального интереса или влечения, количества спонтанных или стимулированных эрекций и ЭД), *гинекомастия* (доброкачественное увеличение грудных желез, которое может сопровождаться болезненностью) и *бесплодие* (отсутствие наступления беременности при незащищенных половых актах), наряду с олигозооспермией или азооспермией и небольшими или сморщенными яичками и тяжелыми нарушениями сперматогенеза. Вторичные половые признаки не регрессируют до препубертатного состояния, но при большой длительности и тяжелом дефиците андрогенов наблюдается потеря оволосения в андрогензависимых областях, включая

Медицинские книги
@medknigi



Рис. 3.15. 54-летний мужчина с возрастным андрогенным дефицитом, вызванным гипопитуитаризмом, который обратился с жалобами на сексуальную дисфункцию (снижение либидо и эректильная дисфункция), отсутствие волос на груди, в подмышечных впадинах и лобке (А, Б и В) и на гинекомастию (А). Половой член и яички имеют нормальный размер (Б). Определяется нормальный рост волос на лице (В), но он стал реже бриться

лицо, со снижением потребности в бритье и уменьшением оволосения в подмышечной области и на лобке (рис. 3.15).

У мужчин с быстрым и выраженным снижением уровня тестостерона (например, на фоне аналогов ГнРГ при лечении рака предстательной железы) могут появляться горячие приливы и избыточная потливость из-за вазомоторной нестабильности, аналогично женщинам в менопаузальном периоде. Поскольку тестостерон и его активный метаболит – эстрадиол – играют важную роль в поддержании массы костной ткани, у мужчин с хроническим дефицитом андрогенов при измерении минеральной плотности костной ткани выявляются остеопения или остеопороз (методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии), переломы костей или компрессионные переломы позвонков при минимальном воздействии, что может сопровождаться снижением роста. Необъяснимое уменьшение размера предстательной железы или уровня простатического специфического антигена (ПСА) встречается редко, но может развиваться при длительном, тяжелом приобретенном дефиците андрогенов.

Другие симптомы и признаки намного менее специфичны для андрогенного дефицита, но могут сочетаться с описанными выше проявлениями, которые больше указывают на гипогонадизм. Мужчины с низким уровнем тестостерона часто предъявляют жалобы на снижение энергии и жизненной активности, плохую мотивацию и социальную агрессивность, снижение настроения и раздражимость, которые могут соответствовать субсиндромальной депрессии (легкая депрессия или дистимия), повышенную сонливость или плохую концентрацию и память. При отсутствии сти-

Медицинские книги
@medknigi

муляции эритропоэза андрогенами у мужчин с тяжелым андрогенным дефицитом может развиваться гипопролиферативная, нормоцитарная, нормохромная анемия легкой степени (уровень гемоглобина в пределах нормы для женщин). При длительно текущем дефиците наблюдается снижение массы и силы мышц, сопровождающееся слабостью и снижением работоспособности. Последний симптом может сочетаться с повышением жировой массы, но дефицит андрогенов сам по себе не является причиной развития выраженного ожирения. Изменения кожи и снижение секреции сальных желез при тяжелом, длительно текущем дефиците могут приводить к появлению морщин на лице, которые особенно заметны возле латеральных углов глаз (наружный кантус) и рта. Яички могут иметь небольшой размер, особенно при тяжелом нарушении сперматогенеза, но у большинства мужчин с приобретенным дефицитом андрогенов размер яичек нормальный или немного снижен.

Поскольку клинические проявления гипогонадизма неспецифичны, у мужчин пожилого возраста могут быть различные сопутствующие заболевания и побочные эффекты от приема препаратов, которые вызывают симптомы и признаки, аналогично дефициту андрогенов, что представляет собой диагностическую проблему (рис. 3.16). У мужчин пожилого возраста симптомы и признаки сопутствующих заболеваний могут маскировать, напоминать или усиливать клинические проявления дефицита андрогенов. У них могут определяться снижение мышечной массы и нарушение подвижности, повышенная склонность к переломам или остеопороз, снижение жизненной активности и депрессивное настроение. Однако при тщательном исследовании у мужчин пожилого возраста с длительно текущим тяжелым андрогенным дефицитом, как правило, выявляются объективные признаки гипогонадизма.



Рис. 3.16. 70-летний мужчина с тяжелым андрогенным дефицитом, вызванным синдромом Каллмана (гипогонадотропный гипогонадизм и отсутствие обоняния), который обратился в гериатрическую клинику для обследования и лечения с жалобами на снижение функциональных возможностей и подвижности, связанное со слабостью мышц верхних (А) и нижних конечностей и сильной болью в спине, вызванной многочисленными компрессионными переломами позвонков (Б), вследствие остеопороза. У него выявлена гинекомастия и отсутствуют волосы на груди, в подмышечных впадинах и на лобке

Медицинские книги
@medknigi

ИЗОЛИРОВАННОЕ НАРУШЕНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ИЛИ ФУНКЦИЙ

У большинства мужчин с бесплодием имеется гипогонадизм, проявляющийся изолированным нарушением сперматогенеза при нормальном уровне андрогенов. Такие пациенты обращаются во взрослом возрасте по поводу бесплодия. В спермограмме у них определяются олигозооспермия или азооспермия, сперматозоиды с нарушением морфологии (*тератоспермия*) или снижением/отсутствием подвижности (*астеноспермия*) или сочетание изменений. У них нет проявлений андрогенного дефицита, и уровень тестостерона находится в пределах нормы. Яички могут иметь небольшой (при тяжелом нарушении сперматогенеза) или нормальный размер. В случае крипторхизма или анорхизма яички не пальпируются.

Анамнез и физикальное исследование

Клиническое обследование мужчин с гипогонадизмом включает тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование, направленное на определение того, имеются ли симптомы и признаки дефицита андрогенов или изолированное нарушение сперматогенеза, и на выявление возможных, основных причин гипогонадизма [9]. Поскольку взрослые мужчины с дефицитом андрогенов часто обращаются с жалобами на сексуальную дисфункцию, гинекомастию и бесплодие, следует проводить дифференциальную диагностику этих состояний и причин, других, чем гипогонадизм. Для подтверждения диагноза гипогонадизма и определения его характера, первичного или вторичного, выполняется лабораторная оценка уровня тестостерона, гонадотропинов и семенной жидкости (у мужчин, обратившихся с бесплодием).

При сборе *анамнеза* необходимо оценивать симптомы дефицита андрогенов. Их можно разделить как связанные с несколькими областями.

- *Развитие*: аномалии половых органов с возможной необходимостью хирургической коррекции (гипоспадия, микрофаллос, крипторхизм); задержка полового развития или роста и необходимость гормональной терапии; наследственный анамнез задержки полового развития или репродуктивных нарушений; психологическое влияние задержки пубертатного развития или роста; трудности в обучении в школе или проблемы с обучением; отсутствие или снижение обоняния.
- *Сексуальная функция*: плохая эрекция, уменьшение спонтанных эрекций в ночное или утреннее время, невозможность совершить половой акт, снижение сексуальной активности, отсутствие наступления беременности при незащищенных половых актах (>1 года); небольшие или сморщенные яички.
- *Функции головного мозга*: плохое общее самочувствие, снижение сексуального влечения, интереса и мотивации (либидо), низкая энергия и жизненная активность, избыточная усталость, плохая мотивация и инициативность, пассивность, низкая уверенность в себе и самооценка, снижение настроения и раздражительность, сложность в засыпании, горячие приливы и избыточное потоотделение, плохая концентрация и память.
- *Функции тела*: снижение массы и силы мышц, физической активности или возможностей, увеличение или болезненность грудных желез, особенно если она недавно появилась, снижение роста, анамнез перелома костей при минимальном воздействии или компрессионных переломов позвоночника, остеопении или остеопороза, снижение роста волос на теле (грудной клетке, подмышечной впадине или лобке), замедление роста бороды и уменьшение потребности в бритье.

Первичный сбор анамнеза также должен включать вопросы, которые позволяют выявить возможную причину гипогонадизма. *Первичный гипогонадизм* может быть связан с паротитным орхитом, травмой яичек, облучением или хирургическими вмешательствами, приемом препаратов (спиронолактон, кетоконазол, цитотоксичные препараты) или хронической печеночной или почечной недостаточностью.

Медицинские книги
@medknigi

Важные аспекты сбора анамнеза при *вторичном гипогонадизме* включают головную боль, нарушение зрения или снижение периферического зрения, хронические заболевания легких или хроническую сердечную недостаточность, синдром истощения (СПИД, онкология), дефицит питательных веществ, недавние острые заболевания, морбидное ожирение или прием определенных групп препаратов (опиаты, препараты, действующие на ЦНС, глюкокортикоиды, анаболические стероиды, мегестрола ацетат*, МПА, дополнительный прием питательных веществ).

Пациента необходимо опрашивать о состояниях, которые являются относительными или абсолютными противопоказаниями к заместительной терапии тестостероном, включая симптомы ДГПЖ тяжелой степени, показатели шкалы симптомов Американской ассоциации урологов (AUA) или Международного индекса заболеваний предстательной железы (IPSS), наличие рака предстательной или грудной железы, анамнез или симптомы нескорректированного обструктивного апноэ во сне (сонливость в дневное время, храп с прерыванием сна, эпизоды апноэ, которые замечали другие лица), тяжелую хроническую сердечную недостаточность, полицитемию или повышенную вязкость крови.

У пациентов с подозрением на андрогенный дефицит в препубертатном возрасте при физикальном исследовании необходимо измерить общий размах рук, рост и расстояние от макушки головы до лобкового симфиза и от него до пола с целью исключить избыточную длину рук и ног (см. рис. 3.14). Евнухоидные пропорции тела характеризуются размахом рук, превышающим рост не менее чем на 5 см, а разница расстояния между макушкой и симфизом и симфизом и полом составляет меньше 5 см. Такие пропорции указывают на препубертатный гипогонадизм. У мужчин с синдромом Клайнфельтера могут быть диспропорционально длинные ноги по отношению к рукам и более высокое отношение длины нижней к верхней половине тела, но относительно нормальная длина руки по отношению к росту. Евнухоидизм также характеризуется инфантильными половыми органами (микропенис или половой член небольшого размера, мошонка без складок и пигментации), небольшим размером яичек или в редких случаях отсутствием яичек, крипторхизмом, снижением или отсутствием роста волос на лице, в подмышечной области, на грудной клетке, конечностях и лобке, плохо развитыми мышцами верхней половины тела, преобладанием жировых отложений на лице, груди и бедрах и гинекомастией. Пациенты с синдромом Каллмана могут страдать аносмией или гипосмией, которую можно диагностировать по определению запаха и пороговому тесту с использованием хорошо знакомых, распространенных домашних запахов (шарик, смоченный в спирте, перечная мята, корица, какао, кофе, сигареты, апельсин, мыло) или более объективно — с использованием теста университета Пенсильвании «потри и понюхай».

Физикальные изменения при андрогенном дефиците, приобретенном в подростковом возрасте, как правило, менее выражены, чем при препубертатном гипогонадизме (см. рис. 3.15). У пациентов с тяжелым, длительно текущим приобретенным андрогенным дефицитом наблюдается потеря роста волос в андрогензависимых областях, включая лицо, подмышечные впадины, грудную клетку, конечности и лобок, хотя следует помнить об этнических различиях в росте волос в андрогензависимых участках тела (у азиатов и мексиканцев более слабое оволосение). Кроме того, при длительном течении кожа становится сухой, а латеральнее глаз или вокруг рта появляются небольшие морщины. Пациентов следует тщательно осматривать на предмет наличия пальпируемой ткани грудной железы или гинекомастии. Также следует оценивать наличие, размер и консистенцию яичек и изменений в мошонке, включая варикоцеле, увеличение придатков или болезненность/отсутствие семявыносящих протоков. Пальцевое ректальное исследование проводится, прежде всего, для исключения пальпируемых узлов или уплотнений в предстательной железе, а также для оценки ее размера. Тщательная оценка кифоза и измерение роста позволяют определить значительное уменьшение (>5 см), связанное с остеопоро-

Медицинские книги
@medknigi



Рис. 3.17. Правильный метод исследования грудных желез у мужчин заключается в захвате большим и указательным пальцами периареолярной области груди и аккуратном сдавливании груди в направлении к соску с обеих сторон. Железистая ткань грудной железы ощущается как эластичный диск ткани, который распространяется концентрически от соска и субареолярной области; он плотнее окружающей жировой ткани. Размер гинекомастии определяется по диаметру пальпируемой ткани грудной железы. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

тическими компрессионными переломами позвонков, которые могут протекать бессимптомно.

При исследовании грудных желез у мужчин важно соблюдать правильную технику. Большим и указательным пальцами следует захватить и аккуратно сдавить периареолярную область грудной железы и пальпировать железистую ткань, которая имеет более эластичную консистенцию и высокую плотность, чем окружающая жировая ткань (рис. 3.17). При этой технике гинекомастию, как правило, можно отличить от избыточного отложения жировой ткани, называемого *псевдогинекомастией*, которое часто определяется при генерализованном ожирении. Гинекомастия обычно имеет двусторонний характер и относительную симметричность, но в редких случаях она асимметрична и более выражена с одной стороны. Асимметричная гинекомастия может свидетельствовать о раке грудной железы, который, как правило, имеет каменистую плотность и может сопровождаться изменениями кожи (симптом *«апельсиновой корки»*), втяжением или выделениями из соска и увеличением подмышечных лимфатических узлов. Диаметр пальпируемой ткани грудной железы используется в качестве объективного критерия гинекомастии. При недавнем развитии она обычно болезненна при пальпации, и мужчины могут предъявлять жалобы на раздражение соска при контакте с одеждой.

Обследование яичек и мошонки проводится в положении пациента на спине или положении стоя, хотя латеральное положение выглядит предпочтительнее, поскольку позволяет расслабить мошонку, что облегчает диагностику некоторых патологий (например, варикоцеле). Избыточно подвижные яички, расположенные высоко в мошонке, можно пропальпировать только после помещения мошонки в теплую воду, или после теплой ванны, или в положении на корточках. Очень сложно осматривать и пальпировать яички у мужчин с морбидным ожирением, при избыточных жировых складках над мошонкой, наличии выраженного гидроцеле или при болезненности яичка (эпидидимоорхите или перекруте яичка) либо в редких случаях у мужчин, которые чувствительны к пальпации по непонятным причинам. В таких ситуациях для подтверждения наличия яичек, оценки их размера и диагностики изменений может потребоваться УЗИ. Хотя измерение размера яичка на УЗИ более точное, его можно установить путем определения длины и ширины линейкой или калипером

Медицинские книги
@medknigi



Рис. 3.18. Оценка размера яичка с помощью орхидометра Прадера у здорового мужчины (А), у которого объем правого яичка составляет 20 см³, и пациента с синдромом Каллмана (Б), правое яичко которого имеет объем 5 см³. Необходимо проявлять внимательность, чтобы не добавлять к размеру яичка головку придатка. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

или сравнением яичка с эллипсоидными моделями известного размера (орхидометр Прадера) (рис. 3.18). Размер яичек в норме варьирует в зависимости от возраста и этнической принадлежности. Нормальный размер в препубертатном периоде составляет 1,6–2,9 см в длину и 1,0–1,8 см в ширину или 1–4 см³ в объеме. Размер яичка более 4 см³ свидетельствует о начале пубертатного периода. У взрослых нормальный размер яичка составляет 3,5–5,5 см в длину и 2,0–3,0 см в ширину или 15–30 см³ в объеме [8, 9]. Кроме размера, необходимо оценивать консистенцию или плотность яичка и наличие образований, которые могут быть доброкачественными или злокачественными опухолями. При осмотре яичек у мужчин с синдромом Клайнфельтера обращают внимание на очень небольшой размер яичек (обычно до 3 см³) и плотную консистенцию.

Дифференциальная диагностика

Поскольку сексуальная дисфункция, гинекомастия и бесплодие являются частыми жалобами у взрослых мужчин с андрогенным дефицитом, при обследовании таких пациентов важно проводить дифференциальную диагностику этих расстройств и помнить об основных их причинах.

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Нормальная сексуальная функция зависит от последовательных, скоординированных физиологических явлений — либидо, эрекции, эякуляции, оргазма и расслабления, которые возникают в определенном порядке и требуют нормального психологического состояния, функции ЦНС, периферических нервов, сосудов и половых органов [142].

Сексуальная дисфункция может включать специфические расстройства либидо или сексуального влечения, ЭД, эякуляторную дисфункцию, нарушение оргазма или невозможность расслабить половой член. Эти симптомы могут возникать по отдельности, но специфические нарушения сексуальной функции часто развиваются в сочетании, так как они взаимосвязаны, а определенное расстройство (например, андрогенный дефицит) может затрагивать более одного физиологического процесса, обеспечивающего нормальную сексуальную функцию.

Мужчины с андрогенным дефицитом часто обращаются по поводу сексуальной дисфункции, и при обследовании важно проводить дифференциальную диагностику этих жалоб.

Медицинские книги
@medknigi

Андрогенный дефицит может приводить к снижению либидо или сексуального влечения (гипоактивное сексуальное влечение), к потере либо снижению спонтанных вечерних или утренних эрекций (ЭД) и при тяжелой форме к снижению или отсутствию эякуляции. У многих мужчин с андрогенным дефицитом сохраняется эректильный ответ на интенсивные эротические стимулы (и в редких случаях спонтанные эрекции), что свидетельствует о различных потребностях в андрогенах для сексуальной функции [143]. Однако длительная ЭД может вызывать тревожность и вместе с гипоактивным сексуальным влечением и депрессивным настроением, связанным с андрогенным дефицитом, вносит вклад в потерю эрекций, стимулируемых эротическими стимулами, и во вторую очередь в оргазмическую дисфункцию. Андрогенный дефицит влияет на выработку оксида азота (NO) и максимальную релаксацию гладких мышц и вазодилатацию в половом члене, уменьшая возможность достижения эрекции, достаточной для удовлетворительного полового акта, что также обусловливает тяжесть ЭД [144, 145].

Клинически у мужчин с андрогенным дефицитом чаще всего определяются гипоактивное сексуальное влечение и ЭД. При тяжелом дефиците отмечается уменьшение эякуляции, но такие пациенты, как правило, также имеют гипоактивное сексуальное влечение и ЭД.

Гипоактивное сексуальное влечение и эректильная дисфункция

Либидо, желание или влечение к сексуальной активности появляется при наличии внешних визуальных, звуковых и тактильных стимулов, а также внутренних психических стимулов, воздействующих на корковые и подкорковые зоны головного мозга, включая лимбическую систему (миндалевидное тело, гиппокамп, передние ядра таламуса и префронтальная область коры) и височную долю. Стимулы от этих зон переходят на медиальную преоптическую область, в которой интегрируются центральные сигналы, и от нее импульсы направляются в паравентрикулярные ядра; они, в свою очередь, передают сигналы в грудопоясничные и крестцовые центры спинного мозга, которые регулируют эрекцию.

Этот нейрональный путь дает понять, почему заболевания головного мозга, которые вызывают гипоактивное сексуальное влечение, как правило, сопровождаются ЭД различной степени (см. ниже) [142]. В частности, наблюдается потеря спонтанных вечерних и утренних эрекций, которые связаны с активацией в головном мозге нейрональных путей, ответственных за сексуальную функцию в течение быстрой фазы сна и сновидения. С клинической точки зрения на либидо оказывают влияние предыдущая или недавняя сексуальная активность и опыт, психологический фон, общее состояние здоровья, достаточный уровень андрогенов и функция головного мозга.

Система нейротрансмиттеров, которые регулируют физиологию нормального либидо, до конца не изучена. Получены данные о важной роли центральной нейропередачи дофамина в качестве медиатора регуляции сексуального влечения и эрекции в ЦНС. У людей лечение агонистами дофаминовых рецепторов (бромокриптин, перголид[н]) может стимулировать спонтанные эрекции, и у 20–30% мужчин с болезнью Паркинсона на фоне приема леводопы отмечаются стимуляция либидо и спонтанные эрекции. Использование фармакологических препаратов с антагонистической активностью к дофаминовым рецепторам часто сопровождается снижением либидо и ЭД. Однако эти препараты также влияют на различные другие системы нейротрансмиттеров. Дофаминовые антагонисты (нейролептики или антипсихотические препараты) повышают уровень пролактина, который подавляет эндогенную выработку гонадотропинов и секрецию тестостерона и может быть причиной снижения либидо и ЭД.

Гипоактивное сексуальное влечение определяется как устойчивое или повторяющееся снижение или отсутствие влечения к сексуальной активности, которое приводит к

Медицинские книги
@medknigi

выраженному стрессу, межличностным проблемам или их сочетанию [142, 146, 147]. Его встречаемость у мужчин превышает 15%. Причинами гипоактивного сексуального влечения преимущественно являются расстройства, которые затрагивают нормальную функцию головного мозга и обычно связаны с ЭД, в частности с потерей спонтанных вечерних или утренних эрекций (табл. 3.2). ЭД определяется как невозможность достичь или поддержать эрекцию, достаточную для завершения удовлетворительного полового акта или сексуальной активности [148]. *ЭД* является распространенным состоянием, частота которого увеличивается с возрастом. Установлено, что она встречается менее чем у 10% мужчин младше 40 лет, примерно у 50% мужчин от 40 до 70 лет, и 35% из них имеют ЭД умеренной степени или полное отсутствие эрекции.

Таблица 3.2. Причины гипоактивного сексуального влечения и эректильной дисфункции

Симптомы	Признаки
Заболевания головного мозга	
Психогенные расстройства	Стресс или озабоченность, обстановочная тревожность, депрессия, психиатрические заболевания
Хронические системные заболевания	Сердечная, дыхательная, почечная или печеночная недостаточность; онкологические заболевания
Препараты, действующие на ЦНС	Алкоголь, антигипертензивные, наркотические, седативно-гипнотические, противосудорожные препараты, антидепрессанты, антипсихотики
Андрогенный дефицит	Первичный и вторичный гипогонадизм
Структурные заболевания головного мозга	Патология височной доли или лимбической системы Болезнь Паркинсона или другие нейродегенеративные болезни головного мозга, сосудистые заболевания
Другие эндокринные нарушения	Гиперпролактинемия, синдром Кушинга, гипертиреоидизм, гипотиреоидизм
Заболевания спинного мозга и периферической нервной системы	
Патология спинного мозга	Травма, сосудистые нарушения, стеноз спинномозгового канала, эпидуральный абсцесс, опухоль, поперечный миелит, рассеянный склероз, другие заболевания спинного мозга
Патология периферических нервов	Сахарный диабет; травмы или операции на органах малого таза, предстательной железе или забрюшинном пространстве; другие причины периферической невропатии
Препараты, действующие на периферическую нервную систему	Антихолинергические препараты, антигистаминные, антидепрессанты, симпатомиметики, α-адреномиметики, β-адреноблокаторы
Заболевания периферических сосудов	Атеросклероз аортоподвздошных сосудов, сахарный диабет, травма, операции, васкулит, венозная несостоятельность (венозная утечка), курение
Антигипертензивные препараты	Диуретики, α- и β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальциевых каналов
Деформации полового члена	Болезнь Пейрони, хорды, микропенис, травма, приапизм, фимоз

Гипоактивное сексуальное влечение и ЭД вследствие заболеваний головного мозга. Психогенные расстройства часто вызывают гипоактивное сексуальное влечение и ЭД; они включают стресс или озабоченность, связанные с жизненными обстоятельствами или ситуацией, заболеваниями, семейными ссорами, или материнским переносом, или проблемами идентификации пола; обстановочную тревожность, связанную со страхом неудачи или озабоченностью достаточной эрекцией во время полового акта; большую депрессию или дистимию (у 60–90% мужчин с умеренной/тяжелой депрессией развивается полная ЭД или дисфункция умеренной степени) и большие психиатрические заболевания, например психотические или личностные расстройства [142, 146, 147].

Медицинские книги
@medknigi

Хронические системные заболевания (хронические болезни сердца, дыхательной системы, почек или печени или рак) и плохое общее состояние здоровья, как правило, связаны со снижением либидо и спонтанных эрекций [142, 146, 147]. Различные препараты, *действующие на ЦНС*, могут вызывать гипоактивное сексуальное влечение и ЭД, включая алкоголь, антигипертензивные препараты центрального действия, наркотики, седативно-гипнотические препараты, антиконвульсанты, антидепрессанты и антипсихотические препараты.

Кроме прямого влияния на нейротрансмиттеры головного мозга, хронические заболевания и препараты, действующие на ЦНС, могут также вызывать андрогенный дефицит. *Структурные заболевания головного мозга*, включая инфильтративные или деструктивные процессы в височной доле или лимбической системе, болезнь Паркинсона или другие нейродегенеративные заболевания головного мозга, или сосудистые нарушения, например инсульт или васкулит, также снижают либидо и спонтанные эрекции.

Дефицит андрогенов часто сопровождается снижением или потерей либидо и спонтанных эрекций [149, 150]. Сексуальная дисфункция, как правило, является основной жалобой у молодых мужчин с тяжелым дефицитом андрогенов и у пожилых пациентов, которым проводится медикаментозная терапия (аналоги ГнРГ) или хирургическая кастрация по поводу распространенного рака предстательной железы. Напротив, у пожилых мужчин с менее выраженным андрогенным дефицитом сексуальная дисфункция может быть связана с депрессией, хроническими системными заболеваниями или с использованием определенных препаратов [151]. Сопутствующие заболевания обусловливают неспецифичность основных жалоб андрогенного дефицита (сексуальной дисфункции) по мере старения мужчины. Терапия тестостероном при тяжелом дефиците андрогенов у молодых мужчин, как правило, улучшает сексуальное влечение, интерес и мысли; внимание к эротическим стимулам и частоту, длительность и ригидность спонтанных вечерних и утренних эрекций [150, 152, 153].

Причинами гипоактивного сексуального влечения и ЭД могут быть *другие эндокринные заболевания*, включая гиперпролактинемию, синдром Кушинга (избыток глюкокортикоидов), гипертиреоидизм и гипотиреоидизм. Кроме прямого влияния на функции головного мозга, гиперпролактинемия и избыток глюкокортикоидов также подавляют секрецию ГнРГ и гонадотропинов и вызывают дефицит андрогенов, который вносит вклад в сексуальную дисфункцию. В редких случаях у мужчин с андрогенным дефицитом вследствие тяжелой гиперпролактинемии, которые получают монотерапию тестостероном, сексуальная функция не восстанавливается полностью и им требуется дополнительная терапия агонистами дофаминовых рецепторов, хотя эти данные противоречивы. Агонисты дофаминовых рецепторов снижают повышенный уровень пролактина и, кроме того, могут оказывать прямое влияние в головном мозге и вызывать активацию нейрональных систем, участвующих в стимуляции либидо и эрекции.

ЭД вследствие патологии спинного мозга или периферических заболеваний. Наружные и внутренние эротические стимулы от головного мозга передаются через нисходящие нервные пути в латеральных столбах спинного мозга в парасимпатический спинальный центр эрекции (S2–S4), что приводит к психогенной эрекции.

Эфферентная стимуляция парасимпатической нервной системы из крестцового центра идет через возбуждающие нервы (тазовые висцеральные нервы) в тазовое сплетение и входит в половой член через кавернозный нерв. Эта стимуляция вызывает расслабление гладких мышц, которые формируют губчатые взаимосвязанные трабекулярные пространства в кавернозных телах полового члена, и расширение кавернозных артериол и синусоидов. В результате этого кровоток и давление в трабекулярных пространствах кавернозных тел увеличиваются в несколько раз, что

Медицинские книги
@medknigi

приводит к увеличению полового члена (тумесценции). Трабекулярные пространства расширяются по направлению к толстой фиброзной оболочке (белочной), окружающей кавернозные тела, сдавливают подоболочечные сосуды и нарушают венозный отток, приводя к устойчивому напряжению полового члена (эрекции) [142, 148].

Афферентные соматические (через срамной нерв) и парасимпатические импульсы в ответ на сенсорную стимуляцию полового члена при половом акте или мастурбации вызывают *рефлексогенную эрекцию* через рефлекторную дугу центра эрекции, располагающегося в крестцовом отделе позвоночника. Стимуляция срамного нерва также вызывает рефлекторное сокращение седалищно-кавернозной и бульбокавернозной мышц, что приводит к сдавлению сосудов в основании полового члена, еще большему увеличению давления в кавернозной артерии и к максимальной ригидности полового члена. Таким образом, достигается фаза плато эрекции.

NO является основным нейротрансмиттером, который обеспечивает расслабление гладких мышц полового члена и эрекцию. NO образуется из своего предшественника — L-аргинина, в ответ на парасимпатическую холинергическую (ацетилхолин-опосредованную) стимуляцию, под действием фермента синтазы оксида азота (NOS) (ФДЭ-5), и выделяется клетками эндотелия синусоидов кавернозных тел и в постганглионарных нехолинергических, неадренергических нервных окончаниях. Затем NO попадает в прилежащие гладкие мышечные клетки, где он активирует гуанилатциклазу и повышает внутриклеточный уровень циклического гуанозинмонофосфата. Он, в свою очередь, активирует циклический гуанозинмонофосфат-зависимую протеинкиназу, которая фосфорилирует различные протеины, включая легкие цепи миозина и ионные каналы, в конечном счете снижая внутриклеточную концентрацию кальция, что приводит к расслаблению гладких мышц, усилению притока крови к половому члену и эрекции. Циклический гуанозинмонофосфат гидролизируется и инактивируется ферментом фосфодиэстеразой 5-го типа (ФДЭ-5). Кроме циклического гуанозинмонофосфата, другие нейротрансмиттеры также вызывают расслабление гладких мышц кавернозных тел, включая простагландин E_1 ($ПГЕ_1$), который активирует аденилатциклазу и повышает уровень цАМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы.

Знания системы нейротрансмиттеров, которые контролируют эрекцию, используются для разработки фармакологического лечения ЭД [148, 154, 155]. Наиболее часто используемыми препаратами являются пероральные ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, варденафил и тадалафил, которые ингибируют распад циклического гуанозинмонофосфата, приводя к более длительному расслаблению гладких мышц и улучшению эрекции после эротической стимуляции. Интракавернозное введение простагландина E_1 или интрауретральное введение гранул $ПГЕ_1$ повышает концентрацию цАМФ и индуцирует расслабление гладких мышц и эрекцию, даже при отсутствии сексуальной стимуляции. Для улучшения эрекции также используют интракавернозное введение папаверина, неспецифического ингибитора фосфодиэстеразы (который подавляет распад циклического гуанозинмонофосфата и цАМФ), в комбинации с фентоламином®, α_1- и α_2-адреноблокатором, выступающим в роли вазодилататора (bi-mix) или комбинации этих двух препаратов с простагландином $ПГЕ_1$ (tri-mix).

В исследованиях на экспериментальных животных и *in vitro* показано, что дефицит андрогенов нарушает структуру и функцию нервов полового члена, гладких мышц трабекул, эндотелия сосудов и белочной оболочки, уменьшает синтез и активность эндотелиальной и нейрональной NOS и вызывает накопление адипоцитов в подоболочечной области кавернозных тел [145]. Эти изменения могут быть обратимыми на фоне терапии андрогенами, что свидетельствует об их прямом влиянии, наряду с центральной ролью в поддержании эрекции полового члена. У людей в ткани кавернозных тел экспрессируются рецепторы андрогенов. При этом не получено убедительных данных о том, что терапия андрогенами имеет прямое действие на половой член в отношении усиления ответа на ингибиторы ФДЭ-5 у мужчин с дефицитом андрогенов и ЭД. В клинической практике симптоматические пациенты

Медицинские книги
@medknigi

с гипогонадизмом и сексуальной дисфункцией, как правило, получают заместительную терапию тестостероном, которая может в различной степени улучшать эректильную функцию, особенно у молодых мужчин с тяжелым гипогонадизмом, без сопутствующей патологии. При сохранении ЭД на фоне монотерапии тестостероном требуется дополнительная терапия (ингибиторы ФДЭ-5). У ряда пациентов с гипогонадизмом монотерапии ингибиторами ФДЭ-5 может быть достаточно для улучшения ЭД, хотя она не позволяет скорректировать снижение либидо или другие симптомы андрогенного дефицита [153].

Заболевания головного мозга, которые вызывают гипоактивное сексуальное влечение и ЭД, болезни спинного мозга и периферическая патология (периферической нервной системы, заболевания периферических сосудов, препараты, влияющие на периферические нервы и функцию сосудов, патология полового члена) могут также сопровождаться ЭД, которая, как правило, не связана с гипоактивным сексуальным влечением (см. табл. 3.2). Однако при длительной ЭД тяжелой степени, как правило, появляется тревожность или депрессия, которые могут вторично нарушать либидо. Кроме того, периферические заболевания, которые могут приводить к ЭД, также нарушают функции головного мозга и изменяют сексуальный интерес и влечение, обусловливая развитие ЭД. Трициклические антидепрессанты могут влиять на функцию периферических нервов и ЦНС.

Патология спинного мозга, например повреждение при травме, сосудистых расстройствах, стенозе позвоночного канала, эпидуральном абсцессе, опухолях, поперечном миелите, рассеянном склерозе или других заболеваниях, как правило, приводит к ЭД. В целом тяжесть ЭД, связанной с повреждением спинного мозга, и ответ на лечение зависят от уровня поражения, тяжести (полное или неполное) и времени после травмы. *Заболевания периферических нервов*, особенно связанные с автономной нервной системой, могут нарушать нормальную регуляцию эректильной ткани полового члена и приводить к ЭД. Например, она может развиваться при СД или других болезнях, которые вызывают периферическую невропатию (амилоидоз, васкулит, отравление тяжелыми металлами, почечная недостаточность, множественная системная атрофия, острая перемежающаяся порфирия), либо после операций/травм органов таза, предстательной железы или забрюшинного пространства (брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, тазовая лимфодиссекция, простатэктомия, аортоподвздошное шунтирование, поясничная симпатэктомия). Препараты, действующие на периферическую нервную систему, включая антихолинергические, антигистаминные, антидепрессанты, симпатомиметики, α-адреномиметики и β-адреноблокаторы, часто вызывают ЭД, нарушая регуляцию эрекции. Многие другие препараты приводят к ЭД путем изменения функции нейротрансмиттеров в нервной системе и половом члене.

Кровоснабжение полового члена осуществляется из внутренней подвздошной (подчревной) артерии, ветви общей подвздошной артерии, которая отходит от бифуркации аорты [142]. Внутренняя подвздошная артерия дает начало внутренней срамной артерии, от которой идет дорсальная артерия полового члена, бульбоуретральная и кавернозная артерии. Последняя идет посередине кавернозных тел и отдает штопорообразные ветви, спиральные артерии, которые открываются напрямую в лакунарные пространства. Расслабление гладких мышц лакунарных пространств усиливает приток крови в кавернозные тела, что приводит к напряжению полового члена. Кровь из лакунарных пространств или синусоидов кавернозных тел собирается в подоболочечном сплетении и оттекает по эмиссарным венам к глубокой дорзальной вене, которая, в конечном счете, впадает во внутреннюю и общую подвздошную вену, и затем в нижнюю полую вену. При наполнении лакунарных пространств кавернозных тел в направлении фиброзной белочной оболочки развивается напряжение полового члена, венозный отток из подоболочечного сплетения уменьшается и наступает длительное напряжение или эрекция. ЭД может быть связана с нарушением артериального притока или венозного оттока крови. Заболевания пери-

Медицинские книги
@medknigi

ферических сосудов, вследствие атеросклероза аортобедренного сегмента с возрастом, вероятно, становятся самой частой причиной ЭД [142, 148]. В таких случаях, как правило, значительно снижена или отсутствует пульсация на бедренной артерии, и у ряда пациентов развивается синдром Лериша (отсутствие пульсации бедренной артерии, перемежающаяся хромота и ЭД). У других мужчин с атеросклерозом подвздошной артерии эрекция может быть сохранена, но после пенетрации и использования мышц бедер для фрикций во время полового акта кровь оттекает от полового члена, что приводит к преждевременному расслаблению и потере эрекции; это состояние носит название «*тазовый синдром обкрадывания*». Атеросклеротическое поражение крупных и мелких сосудов может вносить вклад в ЭД у мужчин с СД, артериальной гипертензией, ХБП, курением и другими факторами риска атеросклероза. ЭД развивается примерно у 50% мужчин с СД. Курение, особенно никотин, вызывает прямую вазоконстрикцию сосудов кавернозных тел и ЭД. Более редкие причины включают состояния, нарушающие кровоток в аортоподвздошном сегменте, включая травму таза, лучевую терапию и васкулит. Постоянное давление на срамную артерию при езде на велосипеде, особенно при отдельных видах сидения, может приводить к ишемии полового члена и ЭД; кроме того, давление на срамной нерв может вызывать онемение полового члена и быть причиной сексуальной дисфункции. *Венозная несостоятельность полового члена* (венозная утечка) может вызывать преждевременную потерю эрекции и невозможность поддержать ее на достаточном уровне для завершения полового акта.

Многие *антигипертензивные препараты*, включая диуретики, α- и β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты кальциевых каналов, могут быть причиной ЭД. Кроме того, она может развиваться вследствие *патологии полового члена*, например болезни Пейрони или хорды (фиброз или рубцевание белочной оболочки, вызывающие искривление полового члена), микропениса или микрофаллоса, травмы полового члена, фимоза (невозможность отвести крайнюю плоть за головку) и приапизма (длительная, болезненная эрекция).

Обследование пациентов с ЭД. Причину ЭД, как правило, можно с высокой степенью вероятности предположить на основании тщательного сбора медицинского, психиатрического и лекарственного анамнеза, а также физикального исследования [142, 148]. ЭД психогенной природы обычно развивается резко, является транзиторной, периодической или связанной со стрессовой ситуацией, наблюдается только с некоторыми партнерами и отсутствует при мастурбации. При психогенной ЭД, как правило, сохранены спонтанные вечерние и утренние эрекции, которые отсутствуют при органической патологии. Для выявления спонтанных эрекций можно использовать тест ночной тумесценции в лаборатории сна или металлические петли различного напряжения (RigiScan), но эти методы не применяются в рутинной клинической практике и обычно не требуются.

У пациентов с непсихогенными заболеваниями головного мозга, патологией спинного мозга или периферической нервной системы, сосудистыми расстройствами или болезнями полового члена, как правило, имеются клинические проявления основного заболевания, а при тщательном опросе можно определить препараты, которые нарушают ЭД. Дефицит андрогенов является причиной снижения либидо и ЭД у 15–20% мужчин, которые обращаются с жалобами на сексуальную дисфункцию к врачу общей практики [156]. По этой причине обследование мужчин с сексуальной дисфункцией должно включать опрос по другим симптомам андрогенного дефицита, оценку специфических признаков, включая небольшой размер яичек и гинекомастию, и лабораторное подтверждение низкого уровня тестостерона (см. ниже).

Для исключения заболеваний периферических сосудов можно проверить периферическую пульсацию, в особенности наличие пульсации бедренной артерии. В целях

Медицинские книги
@medknigi

диагностики сосудистой недостаточности полового члена используют доплерографию с измерением отношения систолического давления в половом члене и плечевой артерии (пенильно/брахиальный индекс). Показатель выше 0,75 считается нормой, а менее 0,60 свидетельствует о сосудистом генезе ЭД. При наличии подозрений на заболевания спинного мозга необходимо оценить чувствительность кожи промежности и полового члена. Рефлекс мышцы, поднимающей яичко (поглаживание внутренней поверхности бедра сопровождается сокращением ипсилатеральной мышцы, поднимающей яичко, и подъемом мошонки и яичка), и бульбокавернозный рефлекс (сдавливание головки полового члена приводит к сокращению анального сфинктера) позволяют оценить уровни L1–L2 и S2–S4 соответственно. Наконец, необходимо осматривать половой член на предмет изменений, включая бляшки и искривление, или плотной кожи, которую трудно отвести.

Расстройства эякуляции и оргазма

После достижения фазы плато эрекции стимулирующие импульсы симпатической нервной системы идут от центра эрекции грудопоясничного отдела позвоночника (T10–L2) через подчревный нерв и тазовое сплетение, входят через кавернозный нерв в половой член и вызывают сокращение хвоста придатка, семявыносящих протоков и добавочных половых желез (бульбоуретральные или железы Купера, и железы уретры или железы Литтре), простаты, семенных пузырьков и семявыбрасывающих протоков, которое обеспечивает транспорт сперматозоидов и эякулята в заднюю уретру (*эмиссию*). Они также стимулирует закрытие внутреннего сфинктера уретры для предотвращения ретроградного заброса спермы в мочевой пузырь [142]. После эмиссии продолжающаяся сенсорная стимуляция полового члена при половом акте или мастурбации запускает рефлекторные ритмические сокращения седалищно-кавернозных и бульбокавернозных мышц, что приводит к выбросу эякулята из уретры (*эякуляции*) [142].

Как и эректильная функция, эякуляция в значительной степени находится под контролем высших мозговых центров и имеет произвольную и непроизвольную регуляцию [142]. *Преждевременной* называется *эякуляция*, которая возникает до или через некоторое время после введения полового члена во влагалище с последующей быстрой потерей эрекции [157]. Причиной преждевременной эякуляции, как правило, являются психологические нарушения, например тревога, связанная с выполнением действия; она редко развивается вследствие органических причин. Получены данные о том, что серотонинергические нейроны ингибирует сексуальную функцию и эякуляцию. Ингибиторы обратного захвата серотонина увеличивают время эякуляция, и они используются для лечения преждевременной эякуляции [157, 158]. У мужчин с психологическими расстройствами, например избыточной тревожностью, может развиваться *задержка эякуляции* (невозможность достичь эякуляции) как в виде самостоятельного симптома, так и в сочетании с нарушением либидо и эрекции. Эякулят состоит из сперматозоидов (10%) и семенной жидкости (90%), которая преимущественно образуется в семенных пузырьках (65%) и предстательной железе (30%). Поскольку секреция андрогензависимых желез зависит от влияния андрогенов, тяжелый андрогенный дефицит может сопровождаться *отсутствием эякулята* или *снижением его объема*, которые также наблюдаются при патологии уретры. Автономная невропатия, например при СД, приеме симпатолитиков, грудопоясничной симпатэктомии, обширных вмешательствах в забрюшинном пространстве или малом тазу или операциях на шейке мочевого пузыря, может сопровождаться уменьшением объема эякулята или его полным отсутствием за счет *ретроградной эякуляции* в мочевой пузырь.

Оргазм представляет собой приятное ощущение, связанное с эякуляцией, и, как правило, он развивается одновременно с эякуляцией и в результате активации ЦНС через восходящие пути от спинального центра эрекции к височной доле и лимбиче-

Медицинские книги
@medknigi

ской системе [142]. Из-за нарушения либидо и ЭД мужчины с андрогенным дефицитом могут испытывать проблемы с достижением оргазма. Изолированное отсутствие оргазма при наличии нормального либидо, эрекции и эякуляции встречается относительно редко и почти всегда связано с психологическими расстройствами.

Нарушение расслабления полового члена

После эякуляции симпатическая иннервация от грудопоясничного отдела спинного мозга вызывает сокращение гладких мышц трабекул через α-адренорецепторы, приводя к коллапсу лакунарных пространств, сокращению стенки артериол кавернозных тел (снижению артериального притока) и декомпрессии подоболочечных венул. Это сопровождается увеличением венозного оттока и расслаблением полового члена (*детумесценция*) [142]. Преждевременное расслабление может быть причиной ЭД, например при недостаточности вен полового члена. Интракорпоральное введение антагониста α-адренорецепторов, фентоламина®, в комбинации с папаверином и $ПГЕ_1$ вызывает длительное расслабление гладких мышц лакун, вазодилатацию артериол и напряжение полового члена. Его используют для лечения ЭД, связанной с преждевременным расслаблением.

Приапизмом называют эрекцию длительностью более 4 ч, которая не связана с сексуальной стимуляцией и, как правило, болезненна [142, 159]. Эрекция, которая длится более 4 ч, относится к экстренным состояниям и может осложняться ишемией, тромбозом и повреждением сосудов, которые в последующем приводят к ЭД. При тяжелой ишемии может развиваться гангрена с потерей полового члена. По этиологии приапизм может быть идиопатическим, связанным с приемом препаратов (интракавернозная терапия для лечения ЭД, фенотиазиды, тразодон, кокаин), гематологическими заболеваниями, например серповидноклеточной анемией или хронической миелоидной лейкемией, неврологическими расстройствами (повреждением спинного мозга) или инфильтрирующими болезнями (амилоидозом). Первым шагом в лечении является введение агонистов α-адренорецепторов, при неэффективности которых проводится аспирация крови из кавернозных тел под местной анестезией.

ГИНЕКОМАСТИЯ

Гинекомастия представляет собой доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин, вызванное пролиферацией железистой ткани [160–162]. При осмотре гинекомастию трудно отличить от повышенного отложения жировой ткани в грудной железе при отсутствии железистой пролиферации (псевдогинекомастия), которое часто встречается у мужчин и мальчиков с ожирением. Выявление железистой ткани требует тщательного и правильного выполнения физикального исследования (см. выше), при котором определяется плотный, эластичный, немного дольчатый, подвижный диск ткани, отходящий концентрически из-под соска и ареолы. При относительно недавнем и быстром развитии гинекомастия может вызывать болевой синдром и болезненность при пальпации.

Со временем железистая ткань замещается фиброзной и болезненность проходит, хотя по-прежнему пальпируется дополнительная ткань. Напротив, при псевдогинекомастии ткань грудной железы мягкая, имеет неравномерное дольчатое строение и напоминает подкожный жир живота.

Гинекомастия, как правило, развивается с обеих сторон, но может быть асимметричной по размеру и выраженности симптомов. Если ткань грудной железы пальпируется с одной стороны, необходимо исключать рак грудной железы. Он обычно имеет каменистую плотность, эксцентрично отходит от соска и ареолы и фиксирован к подлежащей ткани; иногда наблюдаются втяжение кожи и ретракция волосяных фолликулов (*«апельсиновая корка»*), ретракция соска, кровотечение, появление отделяемого из соска или увеличение подмышечных лимфатических узлов [163].

Медицинские книги
@medknigi

Одностороннее увеличение грудной железы может быть связано с другими опухолями грудной стенки, включая липому, кисту сальной железы или дермоидную кисту, гематому, жировой некроз, лимфангиому, нейрофиброму и лимфому.

Эстрогены являются основными гормонами, которые регулируют развитие ткани грудной железы и формирование протоков (протоковая гиперплазия). Прогестерон контролирует развитие ацинусов и формирование железистых протоков (образование желез) [160, 162]. ИФР-1, инсулин, гормоны щитовидной железы и кортизол могут играть пермиссивную роль в развитии грудных желез.

Андрогены ингибируют рост и дифференциацию ткани грудной железы. Пролактин стимулирует дифференциацию ацинарных клеток с образованием молока, но высокий уровень прогестерона ингибирует лактогенез. Для выработки молока необходимо снижение высокого уровня прогестерона и высокий уровень пролактина, что происходит в течение первых нескольких дней после родов. У мужчин с гиперпролактинемией и гинекомастией редко развивается галакторея, поскольку уровень прогестерона, как правило, недостаточно высокий для развития ацинарной ткани, и он не снижается при высоком уровне пролактина, чтобы стимулировать лактогенез.

Гинекомастия развивается при клинических состояниях с относительно высоким уровнем или активностью эстрогенов по сравнению с андрогенами (высокое отношение эстрогенов к андрогенам). Это может быть следствием высокого уровня эстрогенов или низкого уровня или активности андрогенов. Основной причиной гинекомастии является дефицит андрогенов, при котором снижается их ингибиторное влияние на развитие грудной железы. Однако у пациентов с безболезненным увеличением грудной железы необходимо также включать в дифференциальную диагностику другие причины.

Причины гинекомастии

Физиологическая гинекомастия может развиваться у мальчиков неонатального и пубертатного возраста. Транзиторная (неонатальная) гинекомастия встречается у 60–90% мальчиков в результате воздействия высоких концентраций эстрогенов матери; она проходит через несколько недель после родов (табл. 3.3) [160–162]. У 60–70% подростков в 14 лет диаметр груди увеличивается более чем на 0,5 см, что сопровождается болезненностью. Гинекомастия регрессирует в течение 1–2 лет. Считается, что пубертатная гинекомастия связана с транзиторным повышением уровня эстрогена крови относительно уровня тестостерона.

Таблица 3.3. Причины гинекомастии

Причина	Примеры
Физиологические причины	
Воздействие эстрогенов матери Транзиторное повышение уровня эстрогенов по отношению к андрогенам	Неонатальная гинекомастия Пубертатная гинекомастия
Избыток эстрогенов	
Эстрогены или аналоги рецепторов эстрогенов	Эстрогены, курение марихуаны, дигитоксин*, тестостерон или другие ароматизируемые андрогены
Повышение периферической активности ароматазы	Ожирение, старение, семейные формы
Эстрогенпродуцирующие опухоли	Рак надпочечника, опухоли клеток Лейдига или Сертоли
ХГЧ-секретирующие опухоли	Герминогенные опухоли, рак легкого, печеночно-клеточный рак
Терапия ХГЧ	–

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 3.3

Причина	Примеры
Дефицит или нечувствительность к андрогенам	
Андрогенный дефицит Гиперпролактинемия, вызывающая дефицит андрогенов	Первичный или вторичный гипогонадизм
Нечувствительность к андрогенам	Врожденная или приобретенная резистентность
Препараты, которые влияют на действие андрогенов	Спиронолактон, антагонисты рецепторов андрогенов, марихуана, ингибиторы 5α-редуктазы, антагонисты гистаминовых рецепторов 2-го типа
Системные заболевания	
Органная недостаточность	Цирроз печени, хронические заболевания почек
Эндокринные расстройства	Гипертиреоз, акромегалия, терапия гормоном роста, синдром Кушинга
Расстройства питания	Восстановление нормального питания, восстановление после хронических заболеваний (гемодиализ, инсулин, изониазид, противотуберкулезные препараты, высокоактивная антиретровирусная терапия)
Идиопатические причины	
Препараты	Высокоактивная антиретровирусная терапия, блокаторы кальциевых каналов, амиодарон, антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), алкоголь, амфетамины, пеницилламин, сулиндак[P], фенитоин, омепразол, теофиллин
Идиопатическая гинекомастия взрослых Персистирующая препубертатная гинекомастия	—

Патологическая гинекомастия может быть следствием высокого уровня или активности эстрогенов, дефицита андрогенов или резистентности/нечувствительности к андрогенам. В ряде случаев избыток эстрогенов вместе с дефицитом андрогенов способствует пролиферации железистой ткани грудной железы [160–162]. Например, при большинстве состояний, при которых гинекомастия связана с избыточным действием эстрогенов, их высокий уровень ингибирует эндогенный синтез гонадотропинов и тестостерона и может приводить к вторичному гипогонадизму, который также сопровождается ростом ткани грудной железы. Кроме того, при ряде заболеваний яичка, связанных с дефицитом андрогенов (первичном гипогонадизме), например при синдроме Клайнфельтера, высокий уровень ЛГ крови стимулирует ароматазную активность в клетках Лейдига, что приводит к повышению уровня эстрадиола относительно тестостерона.

Гинекомастия может развиваться при следующих состояниях, сопровождающихся *избытком эстрогенов*: экзогенное воздействие эстрогенов (диэтилстилбестрол[P] при лечении рака простаты, контакт с эстрогенсодержащим кремом или косметикой, случайный прием эстрогенов, прием эстрогенсодержащих добавок или избыточное количество фитоэстрогенов) и воздействие агонистов рецепторов эстрогенов, включая курение марихуаны (неизвестные феноловые компоненты, но неактивные каннабиноиды [164]) или дигитоксин[P]. Употребление нормального количества фитоэстрогенов (например, изофлавоны сои), как правило, не приводит к гинекомастии [165]. В редких случаях применение тестостерона или других ароматизируемых андрогенов в препубертатном периоде или у мужчин с длительно текущим тяжелым андрогенным

Медицинские книги
@medknigi

дефицитом вызывает или усиливает выраженность гинекомастии, в основном за счет относительного повышения уровня эстрадиола к тестостерону.

Причиной гинекомастии легкой/умеренной степени у мужчин с ожирением считается *повышенная активность ароматазы* с увеличением превращения андрогенов в эстрогены в избыточной жировой ткани [160–162]. Кроме того, повышенная ароматизация андрогенов в эстрогены при большом количестве жировой ткани (включая грудную железу), вероятно, вносит значительный вклад в повышение частоты гинекомастии с возрастом (до 65% у мужчин 50–80 лет) [160–162]. Очень редкой причиной гинекомастии является семейная гинекомастия — аутосомно-доминантное или сцепленное с Х-хромосомой заболевание, вызванное конституционной активацией гена ароматазы (*CYP19A1*), которая приводит к повышенной конверсии андрогенов в эстрогены. Она появляется в препубертатном и сохраняется во взрослом возрасте.

Эстрогенсекретирующие опухоли надпочечников или яичка также являются редкими причинами гинекомастии. Феминизирующие опухоли надпочечников, как правило, имеют большой размер и злокачественную природу. В таких случаях при пальпации брюшной стенки может определяться образование. Напротив, эстрогенсекретирующие опухоли клеток Лейдига или Сертоли обычно имеют небольшой размер и доброкачественный характер. Феминизирующие опухоли клеток Сертоли (в частности, крупноклеточный кальцифицированный вариант) могут развиваться изолированно или в сочетании с аутосомно-доминантными заболеваниями, включая синдром Пейтца–Егерса (множественные полипы кишечника и пигментированные макулы на коже и слизистых оболочках) или комплекс Карни (миксомы сердца или кожи, пигментированные образования кожи и эндокринопатии, например феминизирующие эндокринные опухоли надпочечников и яичка). *ХГЧ-секретирующие опухоли* (герминогенные, опухоли легкого, желудка, почечно- или печеночно-клеточный рак у взрослых, гепатобластома у детей) или терапия ХГЧ при дефиците гонадотропинов повышают ароматазную активность в клетках Лейдига и стимулируют избыточную секрецию эстрадиола по сравнению с тестостероном, что приводит к относительно быстрому развитию симптоматической гинекомастии.

Важными причинами гинекомастии являются заболевания и препараты, которые вызывают *дефицит андрогенов*, например, приводящие к первичному или вторичному гипогонадизму (цитотоксичные препараты) или нечувствительности к андрогенам [160–162]. Хотя пролактин действует на грудную железу и стимулирует выработку молока дифференцированной железистой тканью, основной механизм, по которому гиперпролактинемия вызывает гинекомастию, — ингибирование эндогенного синтеза гонадотропинов и тестостерона (развитие гипогонадизма), что косвенно стимулирует развитие грудной железы за счет уменьшения ингибиторного влияния андрогенов. Гиперпролактинемия представляет собой важную причину, по которой с гинекомастией связаны различные препараты, воздействующие на ЦНС, включая антипсихотические, антидепрессанты и седативные. Препараты, которые влияют на действие андрогенов, например спиронолактон (в отличие от эплеренона, селективного антагониста рецепторов альдостерона, который не вызывает гинекомастию), антагонисты андрогеновых рецепторов (флутамид, бикалутамид, нилутамид[н]), марихуана и H_2-гистаминоблокаторы могут приводить к гинекомастии.

Дефицит андрогенов участвует в патогенезе гинекомастии при *системных заболеваниях*, например при органной недостаточности и, в частности, при циррозе печени и ХБП, при которых часто наблюдается сочетание первичного и вторичного гипогонадизма, и при *эндокринных расстройствах*, например акромегалии и синдроме Кушинга, которые могут быть связаны с вторичным гипогонадизмом [160–162]. При циррозе печени снижается катаболизм Δ^4-андростендиона, что приводит к повыше-

Медицинские книги
@medknigi

нию его периферической конверсии в эстрон и увеличению уровня циркулирующих эстрогенов. Кроме того, при циррозе печени и гипертиреозе повышается уровень ГСПГ в крови, который связывает тестостерон с большей аффинностью, чем эстрадиол, приводя к относительно высокому уровню свободного эстрадиола по сравнению со свободным тестостероном и обусловливая стимуляцию ткани грудной железы и развитие гинекомастии. У мужчин с гипертиреозом часто повышен уровень ЛГ, который сильнее стимулирует секрецию эстрадиола клетками Лейдига, чем тестостерона. Избыток гормона роста при акромегалии или терапия препаратами гормона роста, а также избыток кортизола при синдроме Кушинга напрямую стимулируют рост ткани в дополнение к развитию вторичного гипогонадизма, которые вносят вклад в патогенез гинекомастии.

Гинекомастию часто наблюдают при *нарушениях питания*, особенно во время восстановления нормального рациона после голодания и потери массы тела, как и при восстановлении после хронических заболеваний [160–162]. При голодании и тяжелых хронических заболеваниях, которые часто сопровождаются анорексией и потерей массы тела, значительно снижаются выработка ГнРГ и гонадотропинов в ЦНС и секреция тестостерона яичками. При восстановлении питания или аппетита и при наборе массы тела происходит активация гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси и функции яичек аналогично тому, что наблюдается в пубертатном периоде, но с более высокой скоростью («второй пубертатный период»). Это приводит к транзиторному повышению уровня эстрогенов относительно андрогенов и развитию гинекомастии.

Появление гинекомастии на фоне возобновления нормального питания впервые описано у заключенных во время Второй Мировой войны после освобождения. Аналогично гинекомастия может развиваться у пациентов с ХБП 5-й стадии, которым начинают проводить гемодиализ, при сахарном диабете 1-го типа (СД-1) и начале инсулиновой терапии, при туберкулезе на фоне противотуберкулезных препаратов, а также при ВИЧ-инфекции или СПИДе после высокоактивной антиретровирусной терапии. Как указывалось выше, эти хронические системные заболевания также вызывают андрогенный дефицит, который может вносить вклад в патогенез гинекомастии. Антиретровирусные препараты могут приводить к липогипертрофии и отложению жира в области грудных желез (псевдогинекомастии). Кроме того, эфавиренз имеет эстрогенную активность.

Механизмы развития гинекомастии, связанной с приемом *препаратов*, до конца не изучены, и эти случаи, как правило, классифицируются как идиопатические. К препаратам, вызывающим гинекомастию, относят высокоактивную антиретровирусную терапию, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил), амиодарон, антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), алкоголь, амфетамины, пеницилламин, сулиндак®, фенитоин, омепразол (намного реже, чем H_2-гистаминоблокаторы) и теофиллин [160–162, 166, 167].

В ряде случаев не удается определить причину гинекомастии, развивающейся во взрослом возрасте. Большинство из них, вероятно, вызваны повышением ароматизации андрогенов в эстрогены, связанным с увеличением количества периферической жировой ткани, усилением выработки эстрогенов в грудной железе и чувствительности к эстрогенам или сочетанием этих факторов. В редких случаях у мальчиков пубертатного возраста развивается тяжелая гинекомастия (развитие грудных желез до женского размера, стадия Таннера III–V), которая сохраняется до взрослого возраста (персистирующая пубертатная макромастия). Это состояние не связано со специфическими нарушениями гормонов или рецепторов, и оно считается идиопатическим.

Медицинские книги
@medknigi

Обследование

В большинстве случаев гинекомастия протекает бессимптомно и имеет легкую степень, но ее можно выявить при правильно и тщательно проведенном физикальном исследовании (см. выше). Легкая, бессимптомная гинекомастия, диагностированная при осмотре, которая не сопровождается другими жалобами, не требует дообследования. Однако оно необходимо при недавнем и быстром увеличении грудных желез до большого размера (>5 см у мужчин с ожирением, >2 см у худых мужчин), симптоматической гинекомастии (связана с болью, болезненностью или галактореей), асимметричной или подозрительной на опухоль (расположена эксцентрично, каменистой плотности, фиксированная к над- или подлежащим тканям или при наличии отделяемого из соска или увеличении подмышечных лимфатических узлов).

Тщательный сбор анамнеза, включая лекарственный, и физикальное исследование, как правило, позволяют выявить предрасполагающие факторы или препараты, вызывающие гинекомастию, которая у пожилых пациентов может иметь многофакторную этиологию [160–162]. При клиническом исследовании следует обратить внимание на признаки андрогенного дефицита, препараты, принимаемые по инструкции и по нерецептурным показаниям, прием запрещенных веществ, травяных препаратов или дополнительный прием питательных веществ, использование косметики и особенности диеты; симптомы и признаки системных заболеваний (патология печени или почек), злокачественных опухолей или эндокринных расстройств (гормоны щитовидной железы, избыток гормона роста, кортизола), недавнее восстановление после неправильного питания, тяжелого снижения массы тела или хронического заболевания. Минимальное обследование включает уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ, ТТГ и анализы функции почек и печени. Кроме того, необходимо определить уровень эстрадиола, пролактина и β-ХГЧ, хотя их подъем, как правило, сопровождается изменением уровня тестостерона и гонадотропинов. При увеличении грудной железы, подозрительном на злокачественную опухоль, необходимо проводить маммографию с биопсией.

Лечение

Пубертатная гинекомастия, как правило, без лечения регрессирует самостоятельно в течение 1–2 лет, и к возрасту 17 лет она проходит в 90% случаев. У взрослых в течение 6 мес обычно наступает самостоятельная регрессия симптомов (боль и болезненность при пальпации в грудной железе, чувствительность соска), связанных с воспалительной железистой пролиферацией, после чего прогрессирование фиброза стромы приводит к появлению более или менее выраженного пальпируемого участка ткани, с частичной регрессией к 1 году.

Первичное лечение гинекомастии направлено на коррекцию причины увеличения груди или отмену/замену препаратов, которые могут ее вызывать [168]. Заместительная терапия тестостероном у мужчин с андрогенным дефицитом приводит к частичному уменьшению гинекомастии, особенно при недавнем увеличении грудных желез. Перед проведением гормональной терапии рака простаты можно использовать профилактическое облучение грудных желез низкими дозами (10–15 Гр в течение 1–3 дней) с целью профилактики гинекомастии, которая чаще встречается при орхэктомии и монотерапии антагонистами рецепторов андрогенов, чем при комбинированной терапии аналогами или антагонистами ГнРГ. Антагонисты эстрогеновых рецепторов (тамоксифен 10–20 мг/сут или ралоксифен 60 мг/сут) эффективны в лечении гинекомастии в пубертатном и взрослом возрасте и профилактике гинекомастии при гормональной терапии рака простаты. По неясным причинам ингибиторы ароматазы (например, анастрозол) не дают клинического эффекта. Хотя тамоксифен не одобрен для лечения гинекомастии, он эффективен при идиопатической гинеко-

Медицинские книги
@medknigi

мастии, с частичной регрессией примерно в 80% и полной регрессией в 60% случаев. В ряде стран за пределами США для лечения гинекомастии используют гель с ДГТ, неароматизируемым андрогеном.

Медикаментозная терапия, как правило, эффективна при недавнем появлении гинекомастии, во время первой фазы протоковой пролиферации, перидуктального воспаления и отека и отложения субареолярного жира (заместительная терапия андрогенами при гипогонадизме, антагонисты эстрогеновых рецепторов). При длительном течении гинекомастии (>1 года) постепенно развивается фиброз стромы грудной железы, который не поддается консервативному лечению. В таких случаях требуется выполнение редукционной маммопластики [удаление грудной железы (подкожная мастэктомия) с возможным удалением периареолярной жировой ткани], особенно при выраженном увеличении грудной железы, которое сопровождается болью, смущением или внешней деформацией.

БЕСПЛОДИЕ

Бесплодие определяется как отсутствие наступления беременности у сексуально активной пары в течение 1 года незащищенной половой жизни. Вероятность зачатия в течение 1 года составляет 85%. Около 15% пар репродуктивного возраста страдают бесплодием, и мужской фактор обусловливает (в отдельности и в комбинации с женским фактором) примерно половину случаев. Таким образом, мужское бесплодие является частой патологией с распространенностью около 7% [169].

Причины мужского бесплодия

Примерно в 80–90% случаях мужское бесплодие связано с первичным или вторичным гипогонадизмом, проявляющимся в основном изолированным нарушением сперматогенеза или функции сперматозоидов либо намного реже — дефицитом андрогенов и нарушением сперматогенеза и в редких случаях нечувствительностью к андрогенам (табл. 3.4) [170, 171]. В последующих разделах подробно обсуждаются обследование и специфические причины бесплодия. У большинства мужчин с изолированным нарушением сперматогенеза определяется первичное нарушение функции яичек, которое в 60–70% случаев является идиопатическим (включая идиопатическую олигозооспермию или азооспермию и варикоцеле, учитывая недоказанную роль варикоцеле в патогенезе бесплодия). При тяжелом изолированном нарушении сперматогенеза у мужчин с первичным гипогонадизмом повышается только уровень ФСГ вследствие уменьшения отрицательной обратной связи от ингибина В в клетках Сертоли. У мужчин с менее выраженными нарушениями сперматогенеза уровень гонадотропинов в крови находится в пределах нормы, но эти случаи также следует относить к первичному гипогонадизму, так как терапия гонадотропинами не улучшает фертильность.

Нарушения сперматогенеза при первичном гипогонадизме могут быть связаны с хромосомными или генетическими аномалиями. У мужчин с бесплодием и нарушением сперматогенеза в 8–10 раз выше частота хромосомных аномалий, например анеуплоидии половой хромосомы (синдром Клайнфельтера) или транслокации Робертсона (слияние двух негомологичных хромосом), чаще всего затрагивающей хромосомы 13 и 14 или хромосомы 14 и 21 [172].

Длинное плечо Y-хромосомы (Yq), а именно локус фактора азооспермии (*AZF*, Yq11), содержит различные гены, которые кодируют белки, играющие важную роль в сперматогенезе. Эта область содержит палиндромные последовательности ДНК с высокой гомологичностью, в которых могут происходить перестановки и делеции. Небольшие делеции локуса *AZF* (*микроделеции Y-хромосомы*) представляют собой самую частую генетическую причину нарушения сперматогенеза и мужского бесплодия; они выявляются у 5–10% мужчин с азооспермией или тяжелой олигозооспермией (концентрация сперматозоидов <5 млн/мл) [172]. Микроделеции Y-хромосомы

Медицинские книги
@medknigi

обнаруживаются в 3 областях. Микроделеции *AZFa* встречаются редко, но, как правило, связаны с азооспермией или Сертоли-клеточным синдромом. Микроделеции *AZFb* обычно сопровождаются тяжелой олигозооспермией с остановкой сперматогенеза (первичные сперматоциты на стадии пахитены). Чаще всего определяются микроделеции *AZFc*, которые связаны с остановкой сперматогенеза на стадии сперматид или гипосперматогенезом с наличием небольшого числа зрелых сперматид. В редких случаях микроделеции в областях *AZFb* и *AZFc* сопровождаются азооспермией и Сертоли-клеточным синдромом. Гены, кодирующие различные кандидантные белки для мужского бесплодия, включают *DDX3Y* (DEAD box Y, АТФ-зависимая РНК-хеликаза), *RBMY* (РНК-связывающий мотив Y, РНК-связывающий белок) и *DAZ* (отсутствует при азооспермии, другой РНК-связывающий белок) в области *AZFa*, *AZFb* и *AZFc* соответственно [172, 173].

Таблица 3.4. Причины мужского бесплодия

Причина	Примеры
Гипогонадизм	
Изолированное нарушение сперматогенеза или функции сперматозоидов	—
Андрогенный дефицит и нарушение сперматогенеза	—
Нечувствительность к андрогенам	—
Нарушения транспорта сперматозоидов	
Обструкция половых путей	Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков, муковисцидоз, другие врожденные аномалии, вазэктомия, постинфекционный фиброз, синдром Юнга
Нарушение функции половых желез	Дефицит или нечувствительность к андрогенам, инфекция или воспаление, антиспермальные антитела (иммунологическое бесплодие)
Нарушение функции симпатической нервной системы	Автономная невропатия, симпатолитики, симпатэктомия, операции на забрюшинном пространстве или малом тазу, повреждение или заболевания спинного мозга, вазовазостомия
Эякуляторная дисфункция	
Преждевременная или отсроченная эякуляция	—
Ретроградная эякуляция	Простатэктомия, операции на шейке мочевого пузыря, автономная невропатия, дисфункция симпатической нервной системы
Уменьшение объема эякулята	Дефицит или нечувствительность к андрогенам, нарушение функции симпатической нервной системы, патология уретры
Нарушения полового акта	
Эректильная дисфункция	—
Неправильная техника полового акта	Редкие половые акты, частые половые акты или мастурбация, неправильное время по отношению к овуляции, преждевременное выведение полового члена из влагалища

Примерно в 15–20% случаев мужское бесплодие связано с *нарушением транспорта сперматозоидов* из яичек в уретру, чаще всего при обструкции половых путей. У 1–2% мужчин с бесплодием определяется *врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков* [172, 174, 175]. При этом в 75% случаев пациенты

Медицинские книги
@medknigi

являются гетерозиготными по муковисцидозному трансмембранному регулятору проводимости (*CFTR*), который кодирует эпителиальные хлоридные каналы, или имеют сложные гетерозиготные мутации гена *CRTR*. При этом у мужчин могут отсутствовать явные клинические проявления муковисцидоза, хотя у ряда пациентов отмечаются частые инфекции носовых пазух и легких и положительный потовый тест с хлоридами. Напротив, почти у всех пациентов с муковисцидозом имеется врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков. Эта патология также сопровождается отсутствием семенных пузырьков, семявыбрасывающих протоков и придатков яичка, вследствие атрофии производных вольфова протока во внутриутробном возрасте; в 10% случаев также имеется агенезия или гипоплазия почки.

Другие причины обструкции половых путей включают врожденные дефекты придатков и семявыносящего протока (кисты придатка, связанные с пренатальным воздействием диэтилстилбестрола[ю]), вазэктомию (перевязка семявыносящих протоков), постинфекционный фиброз (при гонорее, *хламидийной* инфекции, других ЗППП, туберкулезе, лепре) и синдром Юнга, редкую врожденную первичную цилиарную дискинезию, характеризующуюся бронхоэктазами, рецидивирующими инфекциями носовых пазух и легких и обструктивной азооспермией вследствие обструкции придатка густым слизистым секретом.

Другие аномалии развития половых путей могут вносить вклад в нарушение транспорта сперматозоидов и патогенез бесплодия, хотя причинная связь до конца не установлена. *Нарушение функции добавочных желез*, включая снижение секреции семенных пузырьков и простаты, связанное с тяжелым дефицитом или нечувствительностью к андрогенам, может быть причиной снижения фертильности, хотя основное влияние этих заболеваний заключается в угнетении сперматогенеза и развитии сексуальной дисфункции. *Инфекции* или *воспаление* придатков, семенных пузырьков или простаты могут вызывать бесплодие напрямую за счет нарушения созревания или функции сперматозоидов или вторично к рубцеванию половых путей или образования *антиспермальных антител* в эякуляте (приводят к агглютинации сперматозоидов и нарушению их функции) [176, 177]. *Дисфункция симпатической нервной системы* (связанная с автономной невропатией, приемом симпатолитиков, симпатэктомией, операциями на забрюшинном пространстве или органах брюшной полости и таза, повреждением или заболеваниями спинного мозга, вазовазостомии) также может вызывать нарушение транспорта сперматозоидов и мужское бесплодие.

Эякуляторная дисфункция может быть причиной или вносить вклад в мужское бесплодие за счет отсутствия нормального или эффективного попадания сперматозоидов во влагалище и женские половые пути. К причинам бесплодия также относятся преждевременная или отсроченная эякуляция, если она возникает во время прелюдии или возбуждения до введения или после удаления полового члена из влагалища. При нейромышечной дисфункции нормального сфинктерного механизма во время эякуляции развивается ретроградная эякуляции в мочевой пузырь. Она может быть связана с простатэктомией или операциями на шейке мочевого пузыря (трансуретральная резекция простаты), автономной невропатией (осложнение СД) или дисфункцией симпатической нервной системы, в частности, при приеме симпатолитиков (α-адреноблокаторы, например празозин[ю] или теразозин), операциями на забрюшинном пространстве или брюшной полости и малом тазу (забрюшинная лимфодиссекция) и повреждением или заболеваниями спинного мозга. Снижение объема эякулята, вызванное дефицитом или нечувствительностью к андрогенам, дисфункция симпатической нервной системы или аномалии уретры препятствуют попаданию сперматозоидов в половые пути женщины.

Медицинские книги
@medknigi

ЭД может быть причиной мужского бесплодия вследствие невозможности завершения полового акта. Нарушения полового акта являются редкой причиной мужского бесплодия, но их можно скорректировать при правильном обучении. Причины бесплодия включают редкие половые акты, избыточные половые акты с другими партнерами или мастурбацию, половые акты во время менструаций, а не во время или перед овуляцией, и преждевременное удаление полового члена из влагалища.

Обследование

Поскольку в 30% случаев наблюдается сочетание с женским фактором бесплодия, важно проводить обследование женщины на предмет овуляции (менструальные циклы, андрогенизация), заболеваний шейки матки (посткоитальный тест) и патологии матки и маточных труб (гистеросальпингография, УЗИ органов таза). У мужчин данные анамнеза и физикального исследования, как правило, позволяют определить возможные причины бесплодия [170–172].

Кроме оценки общего состояния здоровья и сопутствующих заболеваний, при первичном обследовании важно обратить внимание на следующее.

- Симптомы и признаки дефицита или нечувствительности к андрогенам (описано в этой главе).
- Осмотр органов мошонки на предмет варикоцеле, наличия и размера яичек и наличия/отсутствия плотных фиброзных структур, семявыносящих протоков.
- Семейный анамнез или признаки муковисцидоза.
- Вазэктомия или вазовазостомия в анамнезе.
- Анамнез или клиническая картина инфекции мочеполовой системы.
- Препараты, особенно те, которые вызывают дефицит или нечувствительность к андрогенам, и симпатолитики.
- Нарушение эякуляции, в частности отсутствие или снижение объема эякулята.
- Автономная невропатия (осложненное течение СД).
- Операции на забрюшинном пространстве или органах брюшной полости и таза.
- Повреждение или заболевания спинного мозга.
- ЭД.
- Техника и особенности половых актов.

Первичная лабораторная диагностика мужского бесплодия начинается не менее чем с двух или трех анализов эякулята, выполненных в течение нескольких месяцев (см. ниже) для оценки объема, количества и концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов, с целью выявления мужчин с нарушением выработки или функции сперматозоидов, которые являются основной причиной бесплодия. Наличие в эякуляте лейкоцитов (>10^6/мл, лейкоспермия или пиоспермия) может свидетельствовать о воспалении или инфекции мочеполовой системы, хотя рутинное выполнение посева, как правило, не влияет на тактику лечения. Агглютинация сперматозоидов в эякуляте (склеивание подвижных сперматозоидов) указывает на наличие антиспермальных антител. Определение их уровня позволяет подтвердить иммунологическую причину мужского бесплодия.

Фруктоза попадает в эякулят преимущественно из семенных пузырьков (60%) и в меньшей степени из простаты (30%). Отсутствие или низкий уровень фруктозы в эякуляте в сочетании с низким объемом эякулята может свидетельствовать о врожденном отсутствии семявыносящих протоков и семенных пузырьков или обструкции семявыбрасывающих протоков. Расширение семенных пузырьков на трансректальном УЗИ подтверждает обструкцию семявыбрасывающих протоков. В случае небольшого объема эякулята или его отсутствия следует провести анализ постэякуляторной мочи на предмет сперматозоидов, что свидетельствует о ретроградной эякуляции.

Медицинские книги
@medknigi

При наличии клинических проявлений андрогенного дефицита для его подтверждения необходимо не менее 2 раз измерить уровень тестостерона, а для дифференциации первичного или вторичного гипогонадизма измеряют уровень ЛГ и ФСГ (см. ниже). Выявление бесплодного мужчины с вторичным гипогонадизмом имеет потенциально важное терапевтическое значение. У мужчин с нарушениями сперматогенеза вследствие дефицита гонадотропинов гормональная стимуляция гонадотропинами или аналогами ГнРГ иногда позволяет восстановить фертильность. Вторичный гипогонадизм является одной из излечимых причин бесплодия. Повышенный уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ свидетельствует о нечувствительности к андрогенам.

Определение уровня ФСГ в качестве маркера функции клеток Сертоли и семенных канальцев позволяет выявить мужчин с тяжелыми нарушениями сперматогенеза и функции семенных канальцев и клеток Сертоли. В таких случаях может наблюдаться изолированное повышение уровня ФСГ при нормальном или выше нормального уровне ЛГ вследствие отсутствия ингибирования секреции ФСГ ингибином В по механизму отрицательной обратной связи [178]. Однако у пациентов с менее выраженной дисфункцией семенных канальцев и нарушением сперматогенеза, а также при азооспермии, связанной с обструкцией половых путей (обструктивной), уровень ФСГ находится в пределах нормы.

Генетические заболевания занимают небольшое, но важное место среди причин мужского бесплодия. Поскольку ВРТ, и особенно ИКСИ, которое заключается в прямом введении сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (см. выше), часто применяются для лечения мужского бесплодия, имеется потенциал для передачи генетических дефектов потомству. По этой причине перед проведением ИКСИ показаны генетический анализ и консультирование, особенно в случае тяжелой олигозооспермии или азооспермии [170–172].

Пациентов с подозрением на врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков (небольшой объем эякулята, низкий уровень фруктозы и отсутствие семявыносящих протоков в мошонке при пальпации) и при необъяснимой обструктивной азооспермии следует направлять на генетический анализ на предмет мутации *CFTR* и генетическое консультирование перед ИКСИ. Больным тяжелой азооспермией (концентрация <5 млн/мл) или азооспермией следует на рутинной основе проводить анализ микроделеций Y-хромосомы. При умеренных нарушениях сперматогенеза и бесплодии часто встречаются дефекты половой хромосомы и аутосомные дефекты, в том числе при отсутствии других фенотипических проявлений. По этой причине рекомендуется выполнить кариотипирование пациентам с нарушениями сперматогенеза перед выполнением ИКСИ, в частности при концентрации сперматозоидов менее 10 млн/мл.

Больным азооспермией и с нормальным объемом эякулята, уровнем фруктозы и ФСГ крови, у которых неизвестно, связана ли азооспермия с патологией зародышевых клеток, обструкцией половых путей или обоими факторами, рекомендуется выполнять ревизию органов мошонки и биопсию яичка. Биопсия также проводится для забора сперматозоидов на ИКСИ даже у мужчин с выявленным тяжелым нарушением сперматогенеза, например при синдроме Клайнфельтера [170, 171, 179, 180].

В ряде случаев перед внутриматочной инсеминацией или фертилизацией *in vitro* используют специализированные тесты функции сперматозоидов *in vitro*, например подробное изучение подвижности сперматозоидов с помощью компьютерного анализа эякулята, тест контакта спермы с цервикальной слизью, акросомальную реакцию и тест связывания с прозрачной зоной. Эти тесты следует проводить только в высокоспециализированных лабораториях, при наличии строгого контроля качества, хотя даже в таких условиях отмечается высокая частота ложноположи-

Медицинские книги
@medknigi

тельных и ложноотрицательных результатов, что ограничивает их клиническое применение.

Лечение

У мужчин с бесплодием, вызванным первичным гипогонадизмом (вследствие дефицита андрогенов и нарушения сперматогенеза или изолированного нарушения развития и функции сперматозоидов), нарушение сперматогенеза не поддается лечению, хотя через некоторое время после прекращения цитотоксичных препаратов или ионизирующего облучения может наступать спонтанное восстановление сперматогенеза. Поскольку интратестикулярная концентрация тестостерона в норме примерно в 100 раз выше, чем в крови, заместительная терапия тестостероном у мужчин с дефицитом андрогенов не позволяет создать достаточную концентрацию для поддержания сперматогенеза в яичках.

У мужчин с вторичным гипогонадизмом, с другой стороны, терапия гонадотропинами или ГнРГ может стимулировать сперматогенез. Кроме того, после прекращения приема препаратов, угнетающих гонадотропины, включая андрогенные анаболические стероиды, прогестины, глюкокортикоиды и препараты, вызывающие гиперпролактинемию, сперматогенез может восстановиться в достаточной степени, чтобы мужчина стал фертильным.

У большинства пациентов с варикоцеле и бесплодием изменены показатели эякулята. Варикоцелэктомия не является эффективным методом в восстановлении фертильности. По этой причине операция рекомендуется только при крупном варикоцеле или наличии болевого синдрома [12, 181]. Хотя эффективность лечения остается неясной, бесплодные мужчины с лейкоспермией или агглютинацией сперматозоидов, как правило, получают эмпирически 14-дневный курс антибактериальной терапии, например доксициклин, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] или фторхинолоны. Несмотря на то что высокие дозы преднизона (40–60 мг в течение нескольких месяцев) эффективны в лечении бесплодия, связанного с антиспермальными антителами, высокие дозы глюкокортикоидов несут значительные риски, и их нельзя рекомендовать при наличии более безопасной альтернативы, ИКСИ.

Хотя ИКСИ имеет высокую стоимость, его стали чаще применять для лечения мужского бесплодия, так как он позволяет значительно улучшить прогноз у мужчин с нарушениями сперматогенеза, вне зависимости от их причины [179, 180]. Сперматозоиды, полученные при эякуляции или во время биопсии яичка [*выделение сперматозоидов из яичка* (TESE)] или из придатка [*микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка* (MESA)], используются для ИКСИ или других программ ВРТ. При ИКСИ частота фертилизации составляет около 60%, а показатели наступления беременности – 20%, вне зависимости от причины мужского бесплодия или источника сперматозоидов. ИКСИ после выделения сперматозоидов из яичка с использованием для выделения сперматозоидов микрохирургической биопсии яичка или тонкоигольчатой аспирации успешно применяется для восстановления фертильности у мужчин с первичным гипогонадизмом и тяжелыми нарушениями сперматогенеза и азооспермией, которые раньше считались неизлечимыми (синдром Клайнфельтера, продолжительная азооспермия после химиотерапии) [182]. Учитывая риск хромосомных аномалий и передачи микроделеций Y-хромосомы и мутации *CFTR*, которые вызывают бесплодие у детей по мужской линии, при планировании ИКСИ необходимо выполнить генетическое консультирование (см. обсуждение выше) [172].

Обструкцию придатков или семявыбрасывающих протоков можно скорректировать хирургическим путем, выполнив резекцию придатка с концевым анастомозом или трансуретральную резекцию семявыбрасывающих протоков. Чаще всего для получения сперматозоидов, которые можно инкубировать с яйцеклеткой *in vitro*

Медицинские книги
@medknigi

(фертилизация *in vitro*) или напрямую ввести в яйцеклетку (ИКСИ), используют микрохирургическую аспирацию сперматозоидов из придатка, и этот метод имеет самую высокую эффективность. Микрохирургический реанастомоз семявыносящего протока (вазовазостомия) для восстановления фертильности имеет более низкую стоимость и дает более высокие показатели наступления беременности, чем микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка с последующей фертилизацией *in vitro* или ИКСИ. Примерно у 90% мужчин после восстановления проходимости семявыносящих протоков в эякуляте появляются сперматозоиды, но восстановление фертильности происходит примерно в 50% случаев, возможно, вследствие стеноза или обструкции зоны анастомоза, обструкции придатка или появления антиспермальных антител после вазэктомии [183].

При ретроградной эякуляции успешно применяется сбор сперматозоидов в подщелоченной постэякуляторной моче, с последующим интенсивным промыванием и *внутриматочной инсеминацией* или ИКСИ. При правильном обучении можно скорректировать расстройства полового акта, которые могут приводить к бесплодию. Кроме того, необходимо оптимизировать время полового акта в течение нескольких дней до и после овуляции (период самой высокой вероятности оплодотворения) на основании измерения базальной температуры тела или более точных, коммерчески доступных анализов уровня ЛГ в моче, которые позволяют установить время овуляции.

Если раннее описанные варианты лечения недоступны или не принимаются бесплодной парой, которая хочет иметь детей, можно рассмотреть искусственную инсеминацию донорской спермой или усыновление приемных детей.

Диагностика мужского гипогонадизма

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Диагностика мужского гипогонадизма основана на клинических проявлениях, соответствующих андрогенному дефициту, и стабильно низком уровне тестостерона. У мужчин среднего и пожилого возраста, проживающих в социальных учреждениях, распространенность симптоматического андрогенного дефицита составляет 2–9%, в зависимости от сочетания симптомов и признаков и используемых биохимических критериев (например, порога одного низкого уровня тестостерона) [184–186]. Показатели гипогонадизма растут с возрастом, и они намного выше у пациентов, обращающихся к врачам первичного звена [187]. Встречаемость только низкого уровня тестостерона у больных в социальных учреждениях, без учета симптомов и признаков андрогенного дефицита, значительно выше, чем частота клинического гипогонадизма. Это подчеркивает важность диагностики гипогонадизма только у мужчин с клиническими проявлениями и стабильно низким уровнем тестостерона. В ряде случаев установка как клинического, так и биохимического диагноза андрогенного дефицита вызывает затруднения, особенно у возрастных мужчин.

Хотя проявления внутриутробного дефицита или нечувствительности к андрогенам (половые органы промежуточного типа и нарушение дифференцировки половых органов 46,XY) и дефицита в препубертатном возрасте (евнухоидизм), как правило, очевидны, клиническая диагностика андрогенного дефицита у взрослых более затруднительна. Как описано выше, симптомы и признаки андрогенного дефицита неспецифичны и требуют проведения сложной дифференциальной диагностики. Кроме того, на клинические проявления могут влиять различные факторы, включая тяжесть и длительность андрогенного дефицита, возраст, сопутствующие заболевания, прием препаратов, терапию тестостероном в анамнезе и индивидуальные разли-

Медицинские книги
@medknigi

чия в чувствительности к андрогенам, и эти факторы обусловливают вариабельность клинической картины, которая может затруднять диагностику [113]. Поскольку проявления андрогенного дефицита неспецифичны, при диагностике необходимо учитывать другие возможные причины (депрессию, сопутствующие заболевания или прием препаратов), которые могут вызывать симптомы у конкретного больного [188].

Степень и длительность андрогенного дефицита оказывают значительное влияние на клинические проявления. Сильное и относительно быстрое снижение уровня тестостерона при лечении рака простаты аналогами ГнРГ или выполнении орхэктомии сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями, с выраженным снижением эректильной функции, либидо, энергии и настроения, появлением горячих приливов и нарушений сна, развитием бесплодия, снижением мышечной массы и силы, минеральной плотности костной ткани (с повышением риска переломов) и оволосения, гинекомастией, увеличением жировой массы, анемией и, возможно, с увеличением риска СД и ССЗ [189, 190]. Напротив, у мужчин с андрогенным дефицитом легкой степени может определяться всего несколько симптомов или они полностью отсутствуют. Такие случаи относятся к «субклиническому» андрогенному дефициту, который необязательно приводит к клинически важным последствиям. Эта ситуация аналогична другим эндокринным расстройствам, например субклиническому гипотиреозу или бессимптомному первичному гиперпаратиреозу.

Старение связано с изменениями функций тела, включая снижение сексуальной функции, мышечной массы и силы и минеральной плотности костной ткани, которые сопровождаются клиническими проявлениями, аналогичными андрогенному дефициту [139]. Изменения, связанные со старением, могут быть также отчасти вызваны возрастным андрогенным дефицитом. Добавляет сложности в диагностику гипогонадизма у мужчин то, что появляющиеся с возрастом сопутствующие заболевания и применяемые для их лечения препараты могут изменять симптомы и признаки гипогонадизма, и во многих случаях они также становятся причиной андрогенного дефицита. В связи с этим становится понятным, почему диагностика андрогенного дефицита в пожилом возрасте затруднительна, особенно у слабых пожилых мужчин с большим числом сопутствующих заболеваний, принимающих много препаратов.

Недавно проводимая терапия тестостероном может изменять клинические проявления андрогенного дефицита, в зависимости от ее длительности и времени после прекращения. Индивидуальные различия в действии андрогенов на ткани-мишени также могут воздействовать на клинические проявления андрогенного дефицита. Изменения чувствительности к андрогенам могут быть следствием индивидуальных или ткань-специфических различий в активности рецептора андрогенов или эстрадиола, а также связанных корегуляторов, или различий в активном метаболизме тестостерона в эстрадиол или ДГТ, или инактивации тестостерона.

У мужчин с клиническими проявлениями андрогенного дефицита диагноз гипогонадизма необходимо подтверждать биохимически, при наличии стабильно низкого уровня тестостерона (рис. 3.19) [113].

ИЗМЕРЕНИЕ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА

Как и клиническая картина, биохимическое подтверждение андрогенного дефицита имеет свои сложности.

Уровень тестостерона подвержен биологическим и методзависимым вариациям. Уровень общего тестостерона зависит от изменения уровня ГСПГ, и он может временно снижаться при ряде заболеваний, приеме некоторых препаратов и дефиците опре-

Медицинские книги
@medknigi

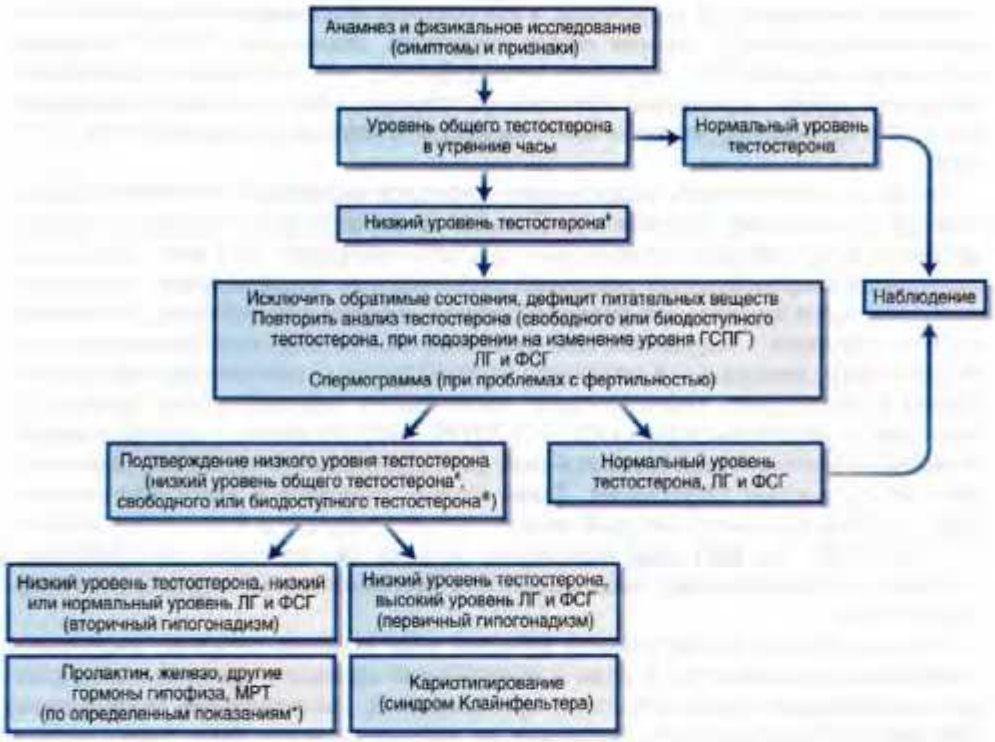


Рис. 3.19. Алгоритм диагностики при подозрении на андрогенный дефицит. При клинических проявлениях (симптомах и признаках), соответствующих андрогенному дефициту, необходимо определять уровень общего тестостерона в утреннее время. [#] Нормальные показатели уровня общего тестостерона у здоровых молодых мужчин в различных лабораториях варьируют, но нижняя граница нормы для наиболее достоверного анализа составляет 280–300 нг/дл (9,8–10,4 нмоль/л). При низком исходном уровне общего тестостерона для подтверждения биохимического андрогенного дефицита необходимо проводить повторный анализ. Перед установлением диагноза «гипогонадизм» следует исключить обратимые состояния, прием лекарственных препаратов или дефицит питательных веществ, которые могут транзиторно влиять на уровень тестостерона. [#] При наличии состояний, которые могут влиять на уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), для биохимического подтверждения андрогенного дефицита следует определить точно уровень свободного или биодоступного тестостерона (вместо общего тестостерона). [@] Нормальные показатели уровня свободного тестостерона (методом равновесного диализа и рассчитанный уровень) у здоровых молодых мужчин варьируют в различных лабораториях, но, как правило, составляют 5–6 нг/дл (0,13–0,31 нмоль/л). Вместе с уровнем тестостерона необходимо определять уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона для установления характера гипогонадизма, вторичного (низкий уровень тестостерона при низком или нормальном уровне лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона) или первичного [низкий уровень тестостерона при высоком уровне лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)]. [*] Мужчинам с вторичным гипогонадизмом необходимо определять уровень пролактина, железа крови и других гормонов гипофиза, а также по показаниям выполнять магнитно-резонансную томографию. Пациентам с первичным гипогонадизмом и типичными клиническими проявлениями (например, очень маленькие яички) рекомендуется проводить кариотипирование для подтверждения диагноза «синдром Клайнфельтера». [Из Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 2536–2559]

Медицинские книги
@medknigi

деленных питательных веществ [113]. По этой причине биохимическая диагностика андрогенного дефицита основана на наличии стабильно и убедительно низкого уровня тестостерона не менее чем при двух измерениях, выполненных предпочтительно в утреннее время. У мужчин с состояниями, которые влияют на уровень ГСПГ, для подтверждения диагноза «гипогонадизм» необходимо точно и достоверно измерить уровень свободного или биодоступного тестостерона. Наконец, диагностику гипогонадизма нельзя проводить во время острых или подострых заболеваний.

В настоящее время неизвестен пороговый уровень циркулирующего общего или свободного тестостерона, ниже которого появляются симптомы и признаки андрогенного дефицита и при котором будет эффективна терапия тестостероном. При этом концепция единого порога тестостерона, вероятно, является неправильной и не имеет клинического применения, поскольку он может варьировать для отдельных симптомов и ткани- или органа-мишени. В целом симптомы и признаки андрогенного дефицита чаще возникают, когда уровень общего тестостерона ниже нижней границы нормы для здоровых молодых мужчин [примерно 280–300 нг/дл или 2,8–3,0 нг/мл (9,7–10,4 нмоль/л) при использовании точного и достоверного анализа]. При более выраженном снижении уровня тестостерона ниже нормальных значений повышаются вероятность развития и тяжесть клинических проявлений андрогенного дефицита.

Различия в уровне тестостерона

Учитывая биологические и методзависимые вариации уровня тестостерона, одно измерение не является достоверным показателем средней концентрации тестостерона у пациента. Его уровень подвержен ультрадианным и циркадным изменениям, что является физиологическим источником биологической вариабельности. У небольшого числа молодых мужчин описаны ультрадианные колебания уровня тестостерона, характеризующиеся пиками повышенной амплитуды, которая в среднем составляет 240 нг/дл (увеличение на 40%) в течение 95 мин [45]; у пожилых мужчин пики более хаотичны и имеют низкую амплитуду [191]. Как описано выше, пик циркадных вариаций уровня тестостерона приходится примерно на 8 ч утра, с максимальным повышением на 140 нг/дл [64]. Хотя у мужчин пожилого возраста циркадные вариации уровня тестостерона минимальны (максимальное повышение на 60 нг/дл), они имеют большое значение. У молодых мужчин уровень тестостерона крови в 4 ч дня на 20–25% ниже, чем в 8 ч утра (в течение обычного времени, проводимого в клинике) [192]. Это различие снижается с возрастом: у 70-летнего больного уровень тестостерона в 4 ч дня на 10% ниже, чем в 8 ч утра. Важнее всего, что у многих молодых и пожилых мужчин, у которых в утренние часы уровень тестостерона нормальный, после полудня он снижается ниже нормы. Кроме того, уровень тестостерона снижается при употреблении глюкозы или пищи [193, 194], поэтому его предпочтительно определять натощак. Учитывая эти данные и тот факт, что нормальные показатели уровня тестостерона, как правило, основаны на утренних измерениях, для подтверждения гипогонадизма его лучше определять в утренние часы натощак.

Кроме того, описаны значительные повседневные вариации уровня тестостерона, что подчеркивает необходимость повторного измерения для подтверждения низкого уровня, особенно если первый показатель незначительно снижен. У 30–35% мужчин с уровнем тестостерона менее 300 нг/дл при первом анализе повторное измерение дает нормальный результат [195]. У 20% мужчин среднего и пожилого возраста, проживающих в социальных учреждениях, у которых исходный уровень общего тестостерона был ниже 250 нг/дл, при выполнении 6 анализов в последующие 6 мес средний уровень тестостерона был выше 300 нг/дл (нормальные показатели) [196]. Однако ни у одного из пациентов со средним уровнем тестостерона <250 нг/дл в двух анализах, полученных с разницей в 1–3 дня, в 6 анализах за последующие 6 мес средний показа-

Медицинские книги
@medknigi

тель не превышал 300 нг/дл. Эти данные свидетельствуют о необходимости измерения уровня тестостерона не менее 2 раз для подтверждения диагноза гипогонадизма.

Определение общего уровня тестостерона

Анализ уровня общего тестостерона выполняется в большинстве лабораторий и является широкодоступным. По этой причине при первичном обследовании пациентов с андрогенным дефицитом рекомендуется определять уровень общего тестостерона. В лабораториях его обычно измеряют с помощью автоматической платформы для прямого иммуноферментного анализа необработанной сыворотки крови или плазмы. При этом существуют значительные различия в результатах разных методов, в основном из-за того, что аккредитация лабораторий основана на воспроизводимости результатов по сравнению с другими лабораториями при использовании одного метода или набора, но не связана с точностью результатов. Например, при анализе одного образца крови в рамках контроля качества с помощью нескольких методов или наборов показатели тестостерона варьировали от 160 до 508 нг/дл. Кроме того, нижняя граница нормы в ряде методов не превышала 132–210 нг/дл (гипогонадный показатель для большинства стандартных анализов) [197]. Напротив, нижняя граница нормы для стандартного радиоиммунного анализа после экстракции из сыворотки составляет около 280–300 нг/дл.

В настоящее время в большинстве коммерческих лабораторий уровень тестостерона определяют методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией после фазы солидной экстракции, который теоретически превышает по точности иммуноферментный анализ. Для решения проблемы контроля качества анализа тестостерона Центр по контролю и профилактике заболеваний США инициировал программу стандартизации и гармонизации анализа тестостерона с помощью стандартов качества, основанных на точности, в которую вошли большинство коммерческих лабораторий [198]. Недавно Американский колледж патологов также выпустил программу контроля качества, основанную на точности, которая, к сожалению, не является обязательной для сертификации.

Низкий уровень тестостерона встречается при различных клинических состояниях, включая образования гипофиза или турецкого седла, лучевую терапию, использование определенных препаратов, включая опиаты или высокие дозы глюкокортикоидов; ВИЧ с потерей массы тела, терминальную стадию хронической почечной недостаточности, особенно при проведении гемодиализа, хронические заболевания легких умеренной/тяжелой степени, бесплодие, снижение минеральной плотности костной ткани при остеопорозе или переломы костей при минимальной травме, СД-2. Если у мужчин с этими заболеваниями имеются клинические проявления андрогенного дефицита, необходимо определить уровень тестостерона [113].

Изменение уровня общего тестостерона в зависимости от уровня глобулина, связывающего половые гормоны

Поскольку значительная часть (30–40%) циркулирующего тестостерона прочно связана с ГСПГ, изменения уровня ГСПГ могут влиять на уровень общего тестостерона без изменения уровня свободного или биодоступного тестостерона.

При снижении уровня ГСПГ (даже в широких пределах нормы) уровень общего тестостерона уменьшается (иногда ниже нормальных значений) без изменения уровня свободного или биодоступного тестостерона (табл. 3.5) [113]. Распространенные патологии, при которых снижается уровень ГСПГ, включают ожирение умеренной степени, часто связанное с СД-2, состояния, сопровождающиеся потерей белка (нефротический синдром), прием глюкокортикоидов, прогестинов или андрогенов, гипотиреоз, акромегалию и семейную недостаточность ГСПГ. С возрастом уровень ГСПГ повышается. К другим причинам относится цирроз печени и воспаление (гепатит любой этиологии), эстрогены, гипертиреоз, антиконвульсанты и ВИЧ.

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 3.5. Состояния, связанные с изменением уровня глобулина, связывающего половые гормоны

Снижение уровня ГСПГ	Повышение уровня ГСПГ
Умеренное ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Нефротический синдром. Терапия глюкокортикоидами, прогестинами и андрогенами. Гипотиреоз. Акромегалия. Семейная недостаточность ГСПГ	Старение. Цирроз печени и гепатит. Эстрогены. Гипертиреоз. Антиконвульсанты. ВИЧ-инфекция

Примечание. Из Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 2536–2559.

При наличии у пациента состояний, влияющих на уровень ГСПГ, или при уровне общего тестостерона около нижней границы нормы для подтверждения андрогенного дефицита необходимо определить уровень свободного или биодоступного тестостерона. К сожалению, большинство лабораторий не выполняют точный и достоверный анализ на рутинной основе. Хотя существует прямой анализ уровня свободного тестостерона с помощью автоматической платформы для иммуноферментного анализа, он неточен и его результат зависит от уровня ГСПГ, поэтому он не дает преимуществ над стандартным измерением уровня общего тестостерона и не рекомендуется к применению [199–201].

Золотым стандартом измерения уровня свободного тестостерона является метод равновесного диализа или центрифугальной ультрафильтрации. Уровень свободного тестостерона можно точно рассчитать по уровню общего тестостерона, ГСПГ и альбумина, используя аффинные константы связывания тестостерона с белками и опубликованные формулы. Рассчитанные показатели свободного тестостерона сравнимы с результатами равновесного диализа [200]. При этом рассчитанные показатели зависят от используемых методов оценки тестостерона и ГСПГ и формул [202]. В настоящее время разработаны различные формулы, каждая из которых имеет некоторые расхождения с методом равновесного диализа, в основном за счет учета одного или двух аналогичных, невзаимодействующих участка связывания ГСПГ [110]. Все эти методы позволяют достоверно определить нормальный или низкий уровень свободного тестостерона, который реже неправильно интерпретируют или ошибочно диагностируют гипогонадизм на его основании, чем уровень общего тестостерона при изменении уровня ГСПГ.

Уровень биодоступного тестостерона определяют путем преципитации ГСПГ-связанного тестостерона с помощью сульфата аммония и измерения уровня свободного и связанного с альбумином тестостерона в супернатанте. Уровень биодоступного тестостерона можно также рассчитать по уровню общего тестостерона, ГСПГ и альбумина. В коммерческих лабораториях проводится точное и достоверное измерение уровня свободного и биодоступного тестостерона, которое необходимо для подтверждения андрогенного дефицита в тех случаях, когда на фоне сопутствующей патологии изменяется уровень ГСПГ или когда уровень общего тестостерона находится у нижней границы нормы. В недавно проведенном исследовании одной системы здравоохранения у 60% из 3700 мужчин с низким уровнем общего тестостерона выявлен нормальный уровень свободного тестостерона при использовании лабораторных показателей, на основании которых устанавливают диагноз «гипогонадизм». Эти данные свидетельствуют о клинической значимости анализа уровня свободного тестостерона для подтверждения биохимического диагноза «гипогонадизм» [203].

Медицинские книги
@medknigi

Транзиторное снижение уровня тестостерона

При обследовании мужчин с гипогонадизмом важно понимать, что уровень тестостерона может временно снижаться при острых (особенно критических) и подострых состояниях и в фазу восстановления, а также при краткосрочном приеме некоторых препаратов, например опиатов, высоких доз глюкокортикоидов, препаратов, действующих на ЦНС или запрещенных веществ, которые снижают выработку гонадотропинов и тестостерона. Кроме того, уровень тестостерона снижается при временном нарушении питания, например при заболеваниях, расстройствах пищевого поведения или избыточных и длительных физических нагрузках (низкое потребление калорий относительно затраченной энергии). В таких случаях следует отложить определение уровня тестостерона до тех пор, пока пациент полностью не восстановится, не будет прекращен прием препаратов или прекращены тяжелые физические нагрузки [113].

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ

При отсутствии доказательств того, что клинически значимые преимущества превышают риски заместительной терапии тестостероном при андрогенном дефиците в отдаленном периоде, не рекомендуется проводить скрининг гипогонадизма в общей популяции или среди пожилых мужчин. Доступные в настоящее время инструменты для выявления гипогонадизма не имеют достаточной чувствительности и специфичности, чтобы их применять в клинической практике. При определенных состояниях часто наблюдаются снижение уровня тестостерона и андрогенный дефицит, вследствие чего необходимо определять уровень тестостерона.

Они включают образования гипоталамуса и гипофиза, заболевания, операции или лучевую терапию; препараты, которые подавляют выработку тестостерона (опиаты, глюкокортикоиды); ВИЧ-ассоциированное снижение массы тела и другие синдромы истощения; остеопороз или склонность к переломам при минимальной травме, особенно у мужчин молодого возраста. Кроме того, необходимо определять уровень тестостерона у пациентов с хроническими заболеваниями, при которых часто снижается уровень тестостерона и развивается гипогонадизм (СД-2, ХБП, хроническая обструктивная болезнь легких), если имеются симптомы и признаки андрогенного дефицита (сексуальная дисфункция, слабость) [113].

АНАЛИЗ ЭЯКУЛЯТА

Если основной жалобой является бесплодие, вне зависимости от симптомов андрогенного дефицита, необходимо выполнить спермограмму для оценки наличия сперматогенеза и степени его нарушения. Анализ семенной жидкости проводится на эякулированном материале, полученном путем мастурбации после стандартного периода воздержания (обычно 48 ч). Сбор эякулята после удаления полового члена из партнерши непосредственно перед эякуляцией во время полового акта (прерванный акт), как правило, не дает полного материала и не рекомендуется, но он допустим, если мастурбация невозможна или не допускается по личным или религиозным причинам. Анализ эякулята проводится в специализированной лаборатории, которая имеет сертификат и квалификацию для выполнения анализа по стандартизированной процедуре, описанной ВОЗ [29].

Согласно недавно пересмотренным критериям ВОЗ, разработанным по результатам анализов 1800–1900 мужчин из 14 стран, у партнерш которых наступила беременность в течение 12 мес (табл. 3.6), нижняя граница нормальной концентрации сперматозоидов составляет 15 млн/мл, объем эякулята — 1,5 мл, общее количество сперматозоидов — 39 млн/эякулят, общая подвижность сперматозоидов (прогрессивная и непрогрессивная) — 32%, процент сперматозоидов с нормальной морфологией, при использовании строгих критериев (с исключением даже небольших изменений) — не менее 4% [29].

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 3.6. Нормальные показатели спермограммы

Параметр	Нормальный показатель
Концентрация сперматозоидов	≥15 млн/мл
Объем эякулята	≥1,5 мл
Количество сперматозоидов	≥39 млн/эякулят
Подвижность сперматозоидов	≥40% (прогрессирующая подвижность >32%)
Морфология сперматозоидов	≥4% нормальных форм по строгим критериям, исключая сперматозоиды с небольшими изменениями

Примечание. Из WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010.

Показатели ниже этих границ можно классифицировать как субфертильные, и они встречаются в независимых популяциях (в которых не проводился скрининг). В другом исследовании субфертильные показатели определяются следующим образом: концентрация сперматозоидов <13,5 млн/мл, подвижность <32% и нормальная морфология по строгим критериям <9%. Соответствующие показатели фертильности составляют выше 48 млн/мл для концентрации сперматозоидов, 63% для подвижности, 12% для нормальной морфологии по строгим критериям. Показатели между этими границами соответствуют неопределенной фертильности [204].

Количество и концентрация сперматозоидов имеют значительные вариации (рис. 3.20) [9] по разным причинам, включая различия в сексуальной активности и абстиненцию, полноту сбора, недавние заболевания (особенно с фебрильной температурой тела), которые могут подавлять сперматогенез, и образ жизни, например частое использование джакузи. По этой причине для оценки адекватности сперматогенеза необходимо выполнить не менее 2 или 3 анализов, с разницей как минимум 2 нед. Также оценка подвижности проводится только на свежесобранном эякуляте (в течение 1 ч после эякуляции), поэтому его необходимо получать в лаборатории или рядом с ней.

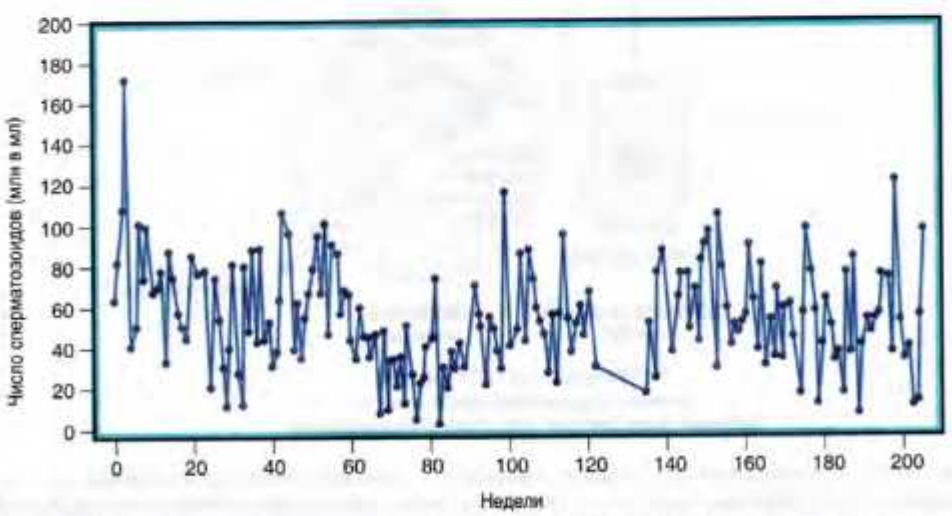


Рис. 3.20. Нормальные вариации концентрации сперматозоидов (млн/мл эякулята) у здорового молодого мужчины: последовательные результаты спермограммы в течение 210 нед. За этот период концентрация сперматозоидов несколько раз была ниже нормы (15 млн/мл) [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

Медицинские книги
@medknigi

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГОНАДОТРОПИНОВ

Андрогенный дефицит и нарушение сперматогенеза

Диагноз «гипогонадизм» устанавливается при наличии симптомов и признаков, соответствующих андрогенному дефициту, и низком уровне тестостерона не менее чем в двух анализах. Измерение не следует проводить после острого заболевания, на фоне приема препаратов или дефицита питательных веществ, которые могут временно снижать уровень тестостерона. Кроме того, при наличии состояний, которые изменяют уровень ГСПГ, или при уровне общего тестостерона у нижней границы нормы рекомендуется выполнить точный анализ уровня свободного и биодоступного тестостерона. Для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма необходимо определить уровень гонадотропинов крови, ЛГ и ФСГ (см. рис. 3.19) [113].

У мужчин с первичным гипогонадизмом, вызванным патологией яичка, снижение уровня тестостерона сопровождается повышением уровня ЛГ и ФСГ в результате снижения подавления секреции гонадотропинов тестостероном и ингибином В по

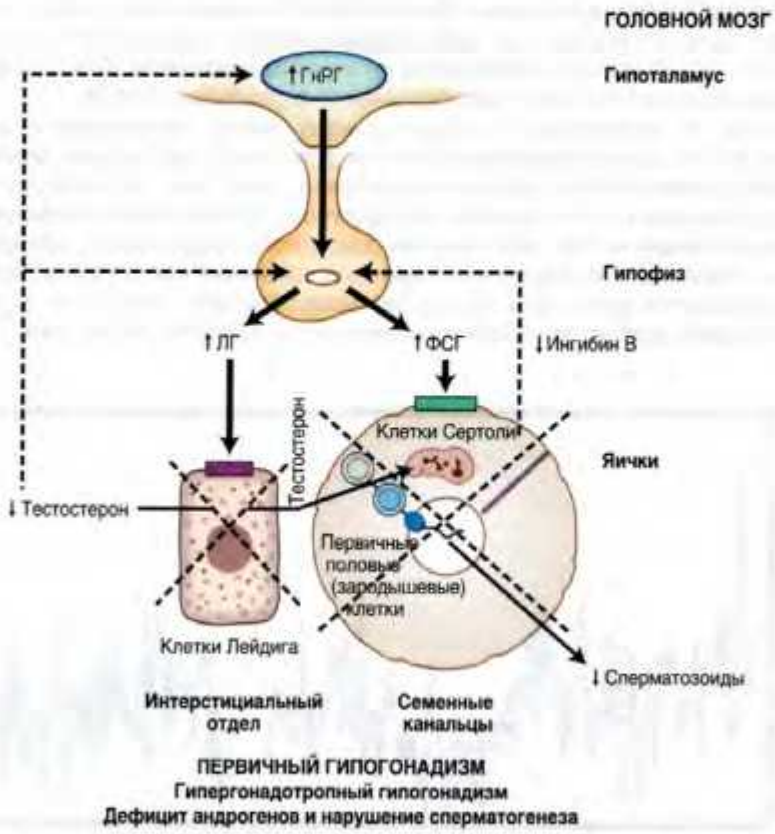


Рис. 3.21. Схематическое изображение изменений гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси при первичном гипогонадизме, связанном с патологией яичка, при котором наблюдаются андрогенный дефицит и нарушение сперматогенеза, повышение уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, вследствие нарушения механизма отрицательной обратной связи. ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

Медицинские книги
@medknigi

механизму отрицательной обратной связи (рис. 3.21) [9]. Напротив, у мужчин с вторичным гипогонадизмом, связанным с патологией гипофиза или гипоталамуса (или их сочетанием), определяется низкий уровень тестостерона и гонадотропинов или нормальный уровень ЛГ и ФСГ, несмотря на низкий уровень тестостерона (рис. 3.22) [9]. В большинстве лабораторий уровень ЛГ и ФСГ измеряют с помощью иммуноферментного анализа нового поколения с нерадиоактивными изотопами, который имеет достаточную чувствительность для дифференциации нормального и низкого уровня.

Старение, некоторые системные заболевания (гемохроматоз) и определенные препараты (глюкокортикоиды) могут вызывать патологию яичек, гипоталамуса или гипофиза, которая приводит к сочетанию первичного и вторичного гипогонадизма. В большинстве случаев в гормональном профиле преобладает первичный или вторичный андрогенный дефицит. Например, у мужчин с гемохроматозом вследствие перегрузки железом развиваются изменения в гипофизе и яичках, но, как правило, у них низкий уровень тестостерона и гонадотропинов, что больше соответствует вторичному гипогонадизму. У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности нарушена функция яичек и гипоталамо-

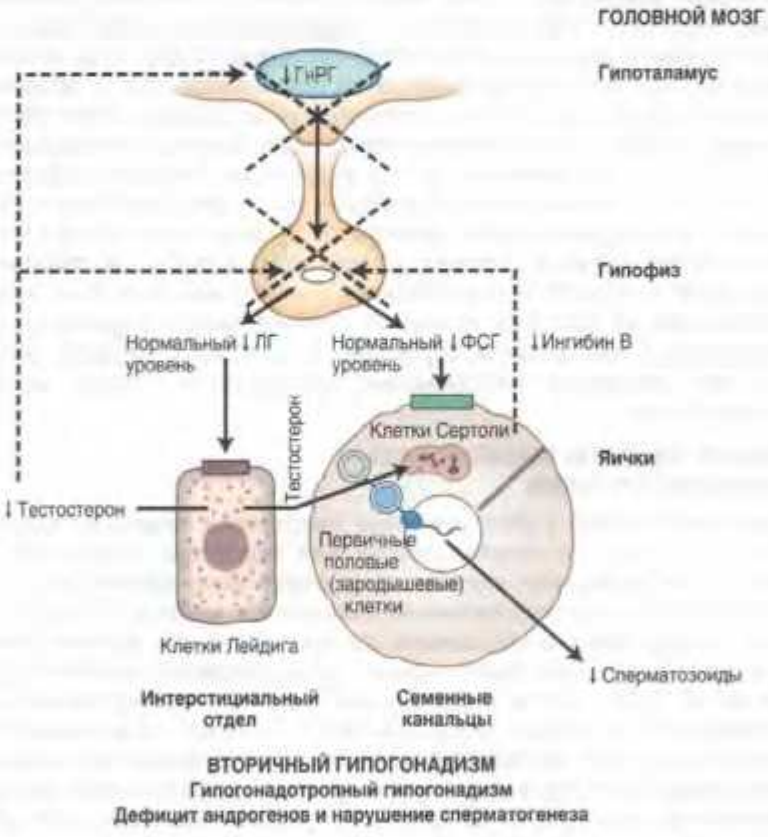


Рис. 3.22. Схематическое изображение изменений гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси при вторичном гипогонадизме, связанном с патологией гипоталамуса или гипофиза, при котором наблюдается андрогенный дефицит и нарушение сперматогенеза, нормальный уровень или снижение уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. ГнРГ — гонадотропинрилизинг-гормон. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001, P. 635–705]

Медицинские книги
@medknigi

гипофизарной системы, снижен уровень тестостерона, повышен уровень ЛГ и ФСГ (последний гормон преимущественно из-за снижения клиренса гонадотропинов почками). Однако при наличии сопутствующих заболеваний, дефиците питательных веществ, ХБП наблюдается снижение уровня гонадотропинов и тестостерона, что соответствует вторичному гипогонадизму. У ряда пациентов определяется более чем одно заболевание, которые влияют на гонадную ось, и одни из них поражают яичко, а другие — гипоталамус и гипофиз. Это может вызывать изменения гормонального профиля, которые больше соответствуют первичному или вторичному гипогонадизму или их сочетанию (например, очень низкий уровень тестостерона при лишь незначительно повышенном или у верхней границы нормы уровне гонадотропинов, который ниже, чем должен быть при очень низком уровне тестостерона).

Дифференциация первичного и вторичного гипогонадизма помогает определить причины его развития и имеет большое клиническое и терапевтическое значение [9]. Вторичный гипогонадизм может быть связан с деструктивными процессами в гипофизе или гипоталамусе, например аденомой гипофиза. Крупная аденома гипофиза (макроаденома) может создавать эффект сдавления и сопровождаться головной болью, изменением полей зрения, гидроцефалией или ринореей спинномозговой жидкости либо приводить к нарушению или избыточной секреции некоторых гормонов передней доли гипофиза, клинические проявления и терапевтические последствия которых выходят за рамки одной только заместительной терапии тестостероном. Кроме того, вторичный гипогонадизм может быть вызван транзиторными процессами, например острым заболеванием, определенными препаратами (опиаты, глюкокортикоиды) или нарушением питания на фоне болезни. В таких случаях при лечении и восстановлении после заболеваний или нарушения питания или прекращении приема препаратов уровень тестостерона может возвращаться в пределы нормы. Наконец, у пациентов с вторичным гипогонадизмом, у которых имеется дефицит гонадотропинов и отсутствие патологии яичек, терапия гонадотропинами или ГнРГ позволяет стимулировать сперматогенез и выработку андрогенов и восстановить фертильность при необходимости иметь детей. Напротив, при первичном гипогонадизме гормональная терапия не позволяет вылечить бесплодие.

Изолированное нарушение сперматогенеза или функции сперматозоидов

У большинства мужчин с изолированным нарушением сперматогенеза снижение количества и подвижности сперматозоидов или нарушение морфологии (или их сочетание) не сопровождается клиническими симптомами андрогенного дефицита. Уровень тестостерона и гонадотропинов находится в пределах нормы. У многих пациентов с изолированным нарушением сперматогенеза или функции сперматозоидов выявляется первичный гипогонадизм с изолированной патологией семенных канальцев яичка (табл. 3.7); в таких случаях терапия гонадотропинами неэффективна, в отличие от вторичного гипогонадизма. У больных с поражением семенных канальцев, азооспермией или тяжелой олигозооспермией может быть изолированно повышен уровень ФСГ крови в результате нарушения отрицательной обратной связи от ингибина В; при этом уровень ЛГ остается в пределах нормы (рис. 3.23) [9]. В редких случаях дефицит гонадотропинов сопровождается изолированным нарушением сперматогенеза (вторичный гипогонадизм) (табл. 3.8); это наблюдается у мужчин, которые получают высокие дозы тестостерона, а также при андроген-секретирующих опухолях, врожденной гиперплазии надпочечников или изредка при изолированной недостаточности ФСГ.

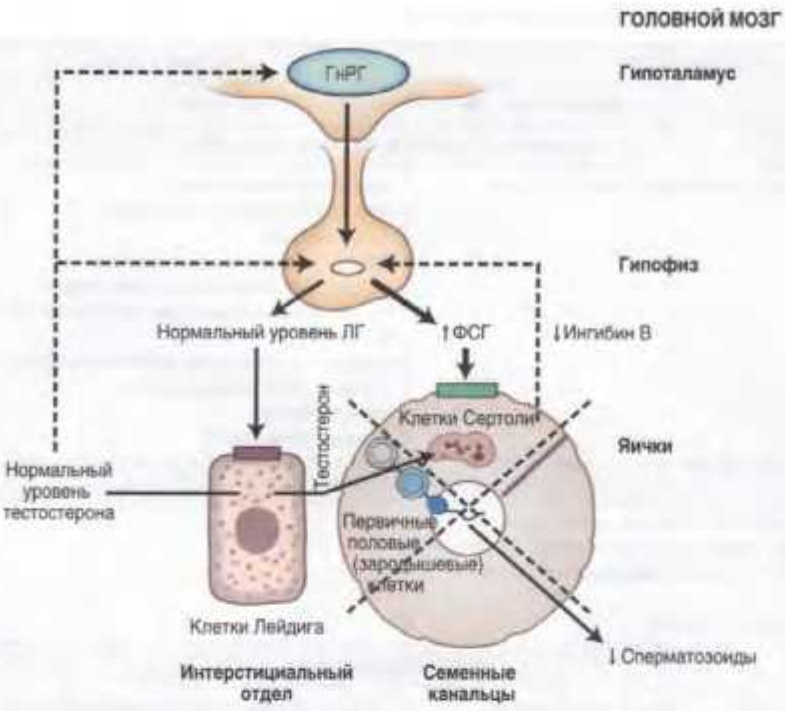
Медицинские книги
@medknigi

Таблица 3.7. Причины первичного гипогонадизма

Частые причины	Редкие причины
Андрогенный дефицит и нарушение сперматогенеза	
Врожденные заболевания или нарушения развития	
Синдром Клайнфельтера (XXY) и его варианты	Миотоническая дистрофия. Нескорректированный крипторхизм. Синдром Нунан. Двусторонний врожденный анорхизм. Полигландулярный аутоиммунный синдром. Недостаточность ферментов, участвующих в биосинтезе тестостерона. Врожденная гиперплазия надпочечников (TART-опухоли). Сложные генетические синдромы. Синдром Дауна. Мутации рецептора ЛГ
Приобретенные заболевания	
Двусторонняя орхэктомия или травма яичек. Препараты (спиронолактон, кетоконазол, абиратерон, энзалутамид, алкоголь, химиотерапевтические препараты). Ионизирующее излучение	Орхит
Системные заболевания	
Хронические болезни печени (цирроз печени)*. Хронические болезни почек*. Старение*	Злокачественные опухоли (лимфома, рак яичка). Серповидноклеточная анемия*. Повреждение спинного мозга. Васкулит (полиартериит). Инфильтративные заболевания (амилоидоз, лейкемия)
Изолированное нарушение сперматогенеза или функции сперматозоидов	
Врожденные заболевания или нарушения развития	
Крипторхизм. Варикоцеле. Микроделеции Y-хромосомы	Миотоническая дистрофия. Сертоли-клеточный синдром. Первичная цилиарная дискинезия. Синдром Дауна. Мутации рецептора ФСГ
Приобретенные заболевания	
Орхит. Ионизирующее излучение. Химиотерапевтические препараты. Термальная травма	Токсины окружающей среды
Системные заболевания	
Острое заболевание с фебрильной температурой тела. Злокачественные опухоли (рак яичка, лимфома Ходжкина)*. Идиопатическая азооспермия или олигозооспермия	Повреждение спинного мозга

* Сочетание первичного и вторичного гипогонадизма.

Медицинские книги
@medknigi



ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ
Изолированное повышение ФСГ
Изолированное нарушение сперматогенеза

Рис. 3.23. Схематическое изображение изменений гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси при первичном гипогонадизме, связанном с изолированной патологией семенных канальцев, при которой наблюдаются изолированное нарушение сперматогенеза и функции сперматозоидов, повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и нормальный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ). При менее выраженной патологии канальцев уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов остается в пределах нормы. ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

Таблица 3.8. Причины вторичного гипогонадизма

Частые причины	Редкие причины
Андрогенный дефицит и нарушение сперматогенеза	
Врожденные заболевания или нарушения развития	
Конституциональная задержка пубертатного периода. Гемохроматоз	ИГГ и его варианты • ИГГ. • Синдром Каллмана. • Врожденная гиперплазия надпочечников. • Изолированная недостаточность ЛГ, мутации ЛГβ. Сложные генетические синдромы
Приобретенные заболевания	
Гиперпролактинемия. Опиаты. Андрогенные анаболические стероиды, прогестины, избыток эстрогенов. Аналоги или антагонисты ГнРГ	Гипопитуитаризм • Опухоли гипофиза или гипоталамуса. • Гипофизэктомия, облучение гипофиза или головы. • Сосудистые нарушения, травма головного мозга. • Гранулематозные или инфильтративные заболевания. • Инфекция. • Заболевания ножки гипофиза. Лимфоцитарный или аутоиммунный гипофизит

Медицинские книги
@medknigi

Частые причины	Редкие причины
Системные заболевания	
Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга)*. Хроническая органная недостаточность*. Хроническая болезнь печени (цирроз), хроническая болезнь почек, хронические заболевания легких, хроническая сердечная недостаточность. Хронические системные заболевания*. Сахарный диабет 2-го типа. Злокачественные опухоли. Ревматические заболевания (ревматоидный артрит). ВИЧ-инфекция. Голодание*, нарушение питания*, расстройства пищевого поведения, тренировки на выносливость. Морбидное ожирение, обструктивное апноэ во сне. Острые и критические заболевания. Старение*	Хронические системные заболевания*. Повреждение спинного мозга. Перегрузка железом при трансфузионно-зависимых состояниях (β-талассемия). Серповидноклеточная анемия. Муковисцидоз
Изолированное нарушение сперматогенеза и функции сперматозоидов	
Врожденные заболевания или нарушения развития	
—	Врожденная гиперплазия надпочечников (недостаточность 21-гидроксилазы, 11β-гидроксилазы). Изолированная недостаточность ФСГ, мутации ФСГβ
Приобретенные заболевания	
Тестостерон, андрогенные анаболические стероиды. Злокачественные опухоли (болезнь Ходжкина, рак яичка)*	Андроген- и ХГЧ-секретирующие опухоли. Гиперпролактинемия

* Сочетание первичного и вторичного гипогонадизма.

У больных с нефункционирующими или гонадотропин-секретирующими опухолями гипофиза часто развивается вторичный гипогонадизм с клиническими проявлениями андрогенного дефицита и низким уровнем тестостерона [53]. Во многих случаях определяется избыточная секреция интактного ФСГ и биологически неактивной свободной α- и β-субъединиц ФСГ и β-субъединицы ЛГ, но редко повышается уровень интактного ЛГ. По этой причине необходимо исключать гонадотропин-секретирующие опухоли у пациентов с клиническими проявлениями андрогенного дефицита, низким уровнем тестостерона и повышенным уровнем ФСГ, но нормальным или низким уровнем ЛГ (или в редких случаях с повышенным уровнем ЛГ и нормальным или низким уровнем ФСГ), что является нетипичным гормональным профилем для андрогенного дефицита.

Иногда нарушение действия андрогенов или нечувствительность к андрогенам проявляется во взрослом возрасте (табл. 3.9). Клиническая картина, как правило, аналогична дефициту андрогенов легкой степени, практически без изменений фенотипа и часто с различной степенью гипоспадии, крипторхизма или нарушения сперматогенеза. Уровень тестостерона и гонадотропинов обычно повышен (рис. 3.24) [9].

Таблица 3.9. Причины нечувствительности к андрогенам

Частые причины	Редкие причины
Врожденные заболевания или нарушения развития	
—	Синдром Кеннеди (спинальная и бульбарная мышечная атрофия). Синдром частичной нечувствительности к андрогенам (мутации рецептора андрогенов). Недостаточность 5α-редуктазы 2-го типа. Синдром полной нечувствительности к андрогенам (женский фенотип)

Медицинские книги
@medknigi

Приобретенные нарушения	
Антагонисты рецепторов андрогенов (бикалутамид, нилутамид[*]). Препараты (спиронолактон, ципротерона ацетат[*], марихуана, H_2-гистаминоблокаторы)	Целиакия

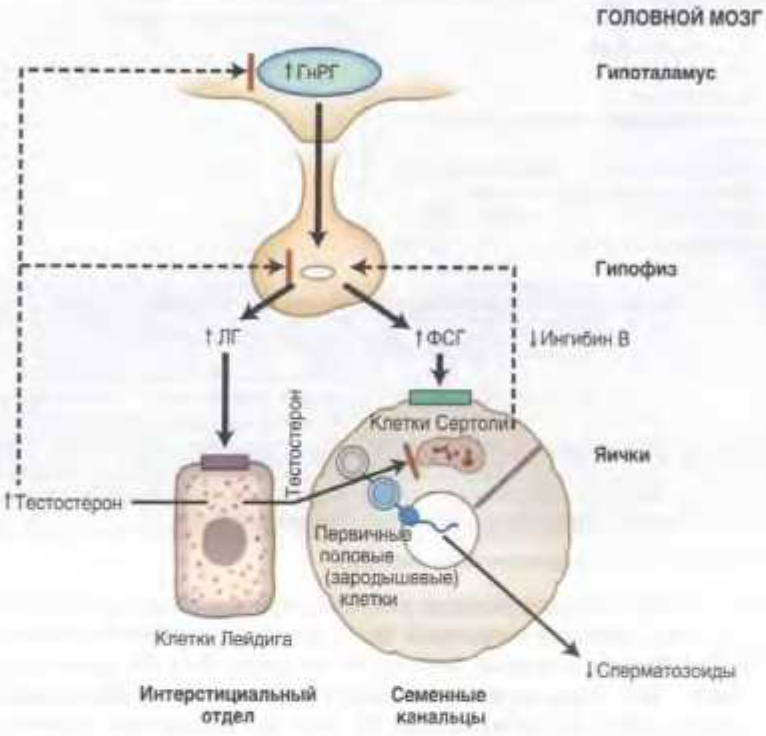


Рис. 3.24. Схематическое изображение изменений гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси при нечувствительности к андрогенам, связанной с нарушением действия андрогенов (например, мутацией рецептора), которое сопровождается высоким уровнем тестостерона. В таких случаях наблюдаются проявления андрогенного дефицита, изолированного нарушения сперматогенеза и повышения уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, вследствие нарушения андрогенопосредованной регуляции секреции гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи. ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон. [Из Matsumoto A.M. The testis // Felig P., Frohman L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. P. 635–705]

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Определение уровня тестостерона и оценка сперматогенеза в сочетании с уровнем гонадотропинов позволяют классифицировать причины мужского гипогонадизма на первичные и вторичные, а последние разделить на вызывающие андрогенный дефицит и нарушение сперматогенеза или только изолированное нарушение сперматогенеза или функции сперматозоидов (см. табл. 3.7, 3.8).

После дифференциации первичного и вторичного гипогонадизма обследование включает сбор анамнеза (в том числе лекарственного), физикальное исследование и лабораторную диагностику для выявления специфической причины или причин

Медицинские книги
@medknigi

гипогонадизма. Например, следует провести анализ кариотипа пациентам с первичным гипогонадизмом и характерными клиническими проявлениями, такими как очень маленькие яички и гинекомастия, низкий или у нижней границы нормы уровень тестостерона, азооспермия и выраженное повышение уровня гонадотропинов для подтверждения диагноза «синдром Клайнфельтера».

У мужчин с вторичным гипогонадизмом следует провести оценку уровня пролактина (почти во всех случаях) для исключения гиперпролактинемии, насыщения железом и ферритина с целью скрининга врожденного гемохроматоза, особенно у мужчин с другими проявлениями перегрузки железом (печеночная недостаточность, СД и хроническая сердечная недостаточность) и у молодых пациентов с необъяснимой селективной недостаточностью гонадотропинов. Дальнейшее обследование направлено на исключение избыточной секреции или дефицита гормонов передней доли гипофиза. МРТ турецкого седла показана для исключения опухоли гипофиза или гипоталамуса либо инфильтративных заболеваний. КТ области турецкого седла, как правило, позволяет выявить макроаденому гипофиза, но метод уступает по чувствительности МРТ в диагностике небольших опухолей и инфильтративных заболеваний [113].

Выполнять МРТ турецкого седла всем мужчинам с вторичным гипогонадизмом экономически нецелесообразно. Этот метод диагностики показан пациентам с тяжелым андрогенным дефицитом (уровень тестостерона <150 нг/дл) вследствие вторичного гипогонадизма, особенно при низком уровне гонадотропинов [205, 206]; несоответствием уровня ЛГ и ФСГ при андрогенном дефиците; гиперпролактинемией (особенно при уровне пролактина выше 100–200 нг/мл); клинических и биохимических признаках избыточной секреции других гормонов гипофиза (свободная α-субъединица, синдром Кушинга, акромегалия), пангипопитуитаризме или несахарном диабете; эффекте сдавления, включая тяжелые головные боли, нарушения полей или остроты зрения; и отсутствии основных функциональных причин вторичного гипогонадизма (морбидного ожирения, приема опиатов длительного действия или высоких доз глюкокортикоидов). Мужчинам с тяжелым андрогенным дефицитом, вызванным первичным или вторичным гипогонадизмом, либо при постоянных переломах, связанных с минимальной травмой, показана двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для оценки минеральной плотности костной ткани и исключения остеопении или остеопороза [113].

Причины первичного гипогонадизма

АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ И НАРУШЕНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Врожденные заболевания или нарушения развития

Синдром Клайнфельтера. Классически синдром Клайнфельтера характеризуется очень маленькими и плотными яичками, азооспермией и бесплодием, различной степенью андрогенного дефицита и евнухоидизмом, и во всех случаях повышен уровень гонадотропинов [207, 209]. Синдром представляет собой самую частую патологию половой хромосомы и самую распространенную причину первичного гипогонадизма, приводящего к андрогенному дефициту и нарушению сперматогенеза. Синдром Клайнфельтера встречается в пренатальном и антенатальном возрасте у 1 на 500–700 мужчин, с распространенностью у взрослых 1 на 2500 человек [1, 2]. Поскольку он не вызывает преждевременной смерти у мальчиков, низкие показатели у взрослых указывают на то, что синдром Клайнфельтера просматривают и не всегда диагностируют. Это удивительно, учитывая, что почти всегда в таких случаях определяются

Медицинские книги
@medknigi

очень маленькие яички и другие фенотипические изменения. Риск рождения детей с синдромом Клайнфельтера повышается с увеличением возраста матери и отца.

Главной хромосомной аномалией при синдроме Клайнфельтера является наличие одной и более дополнительных Х-хромосом вследствие нерасхождения в фазу мейоза у матери (в основном мейоз I) примерно в 50% случаев или у отца в остальных случаях [207–209]. 90% мужчин с синдромом Клайнфельтера имеют кариотип 47,XXY. У большей части из оставшихся 10% больных определяются мозаичные формы синдрома Клайнфельтера (47,XXY/46,XY), при которых в некоторых тканях выявляется измененный кариотип (47,XXY), а в других — нормальный. Мозаицизм развивается в результате нерасхождения в фазу митоза после фертилизации. У мужчин с мозаичными формами, как правило, клинические проявления менее выражены и зависят от тех тканей, в которых имеется дополнительная Х-хромосома. У ряда больных с мозаицизмом в яичках имеется нормальный кариотип, и у них сохранены сперматогенез и фертильность. В редких случаях у мужчин с синдромом Клайнфельтера определяется более одной дополнительной Х-хромосомы (например, 48,XXXY, 49,XXXXY). При таких вариантах фенотип страдает сильнее, чем при классической форме.

У грудных детей синдром Клайнфельтера может проявляться микропенисом, гипоспадией, крипторхизмом или задержкой развития [210]. В детском возрасте у мальчиков, как правило, яички небольшого размера и уменьшена длина полового члена по отношению к сверстникам. Другие симптомы включают относительно высокий рост, клинодактилию, гипертелоризм, гинекомастию, дисплазию плечевого сустава, высокое куполообразное нёбо, гипотонию, задержку речевого развития или обучения и нарушения чтения, требующие лечения, а также поведенческие проблемы [211]. Однако эти проявления могут иметь легкую степень и часто не диагностируются. Меньше чем в 10% случаев синдром Клайнфельтера (обычно с самым тяжелым фенотипом) диагностируется антенатально. В пубертатном возрасте яички не увеличиваются и становятся плотными из-за прогрессирующей потери зародышевых клеток и гиалинизации и фиброза семенных канальцев.

Уровень ингибина В и АМГ, синтезируемых клетками Сертоли, снижается до очень низкого или неопределяемого уровня; уровень тестостерона в некоторых случаях повышается, но не достигает нормальных значений, что приводит к евнухоидизму и гинекомастии различной степени выраженности. Уровень ФСГ диспропорционально повышен по сравнению с ЛГ.

У взрослых наиболее выраженные и постоянные клинические проявления синдрома Клайнфельтера включают яички очень небольшого размера, менее 4 $см^3$ (длиной <2,5 см), которые можно легко определить при физикальном исследовании, что должно натолкнуть врача на мысль о диагнозе (рис. 3.25) [8, 212]. Кроме того, мужчины могут обращаться с жалобами на бесплодие, и у них могут выявляться азооспермия и яички очень маленького размера [213]. К другим проявлениям относятся андрогенный дефицит различной степени, евнухоидизм и гинекомастия (рис. 3.26) [209]. В отличие от классических длинных рук и ног, наблюдаемых у пациентов с препубертатным андрогенным дефицитом, при синдроме Клайнфельтера отмечается диспропорциональное увеличение роста длинных костей нижних конечностей по сравнению с верхними конечностями. Гинекомастия встречается у 50–80% пациентов и может быть заметной, вызывая проблемы. Примерно у 70% больных с синдромом Клайнфельтера нарушены способность к запоминанию и развитие. Часто отмечаются расстройства характера, личности и поведения, возможно в некоторой степени из-за психосоциальных последствий андрогенного дефицита и сниженной способности к обучению. У мужчин с синдромом Клайнфельтера показатели уровня интеллекта (IQ) снижены на 10–15 баллов, но они не опускаются до уровня интеллектуальных нарушений. В 40% случаев определяется тауродонтизм, характеризующийся увеличением моляров, связанным с увеличением и расширением пульповой камеры.

Медицинские книги
@medknigi



Рис. 3.25. У мужчин с классической формой синдрома Клайнфельтера 47,XXY очень маленький размер яичек (например, 2 см³)



Рис. 3.26. Различия в степени андрогенного дефицита у мужчин с синдромом Клайнфельтера. Слева представлен мужчина с классическим синдромом 47,XXY и препубертатным дефицитом андрогенов: евнухоидные пропорции тела, небольшой половой член, плохое оволосение грудной клетки и лобка, слабое развитие мышц, препубертатное распределение жира и очень маленькие яички (по 2 см³ с обеих сторон). У мужчины справа выявлена мозаичность синдрома Клайнфельтера 47,XXY/46,XY и определяются нормальные пропорции тела, размер полового члена и оволосение, но небольшой размер яичек (по 8 см³ с обеих сторон) [Из Smyth C.M., Bremner W.J. Klinefelter syndrome // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. P. 1309–1314]

Медицинские книги
@medknigi

Как описано выше, ген рецептора андрогенов находится на Х-хромосоме, и длина высокополиморфных CAG-повторов на экзоне 1-го гена рецепторов андрогенов обратно пропорционально связана с активностью рецептора. При синдроме Клайнфельтера Х-хромосома, несущая ген рецепторов андрогенов с короткой длиной CAG-повторов (и более высокой активностью рецептора), может избирательно подвергаться инактивации [134]. Пациенты с синдромом Клайнфельтера и короткой длиной CAG-повторов могут иметь более стабильные отношения, у них выше уровень образования и лучше ответ на терапию тестостероном. Напротив, у мужчин с большим количеством CAG-повторов (снижением активности рецептора андрогенов) длинные руки и ноги, небольшие яички, более выражена гинекомастия и ниже минеральная плотность костной ткани. По этой причине асимметричная инактивация Х-хромосомы, приводящая к предпочтительной активности длинного CAG-повтора, может обусловливать тяжесть фенотипических проявлений и вариабельность синдрома Клайнфельтера.

У большинства мужчин с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера клинические проявления легче, как при классической форме. У пациентов с более чем двумя дополнительными Х-хромосомами симптомы заболевания более выражены и чаще встречаются интеллектуальные нарушения и соматические аномалии, включая гипоспадию, крипторхизм и лучелоктевой синостоз. Очень редко пациенты с кариотипом 46,XX и мужским фенотипом имеют клинические проявления синдрома Клайнфельтера, за исключением того, что у них ниже рост, чаще встречается крипторхизм, гинекомастия и андрогенный дефицит [214]. В большинстве таких случаев выявляется транслокация SRY-содержащего сегмента Y-хромосомы на Х-хромосому.

Кроме бесплодия и различной степени андрогенного дефицита и гинекомастии, у пациентов с синдромом Клайнфельтера примерно в 20 раз повышен риск рака грудной железы по сравнению со здоровыми мужчинами (хотя абсолютный пожизненный риск составляет менее 1%). Около 4% всех случаев рака грудной железы у мужчин приходится на этих пациентов [215]. Синдром Клайнфельтера также связан с повышенным риском пролапса митрального клапана, варикозной болезни нижних конечностей, венозных язв, тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку, ревматоидный артрит и синдром Шегрена, других новообразований, например экстрагонадных герминогенных опухолей и неходжкинской лимфомы, СД-2 и метаболического синдрома, а также психиатрических заболеваний, таких как депрессия и шизофрения. У пациентов с синдромом Клайнфельтера наблюдается минимальное снижение ожидаемой продолжительности жизни на 2 года, что связано с более высокой частотой летальных исходов по различным причинам [216, 217].

Более чем у 95% мужчин с классической формой синдрома Клайнфельтера определяется азооспермия, а частота бесплодия превышает 99%. Уровень тестостерона крови, как правило, низкий, но в 40–50% случаев он может быть у нижней границы нормы или иметь средние значения (рис. 3.27) [207–209]. По сравнению со здоровыми мужчинами при синдроме Клайнфельтера повышен уровень эстрадиола, что, возможно, обусловливает развитие гинекомастии, и уровень ГСПГ. Это отчасти объясняет нормальный уровень общего тестостерона при наличии низкого уровня свободного тестостерона. Уровень ФСГ почти всегда повышен, но в ряде случаев может быть у верхней границы нормы (см. рис. 3.27) [207–209]. У некоторых мужчин с синдромом Клайнфельтера отмечаются симптомы андрогенного дефицита при нормальном уровне общего и свободного тестостерона и повышенном уровне гонадотропинов, что свидетельствует об относительной недостаточности или нечувствительности к андрогенам.

В качестве быстрого и достоверно скринингового метода на синдром Клайнфельтера можно использовать выявление телец Барра. У здоровых женщин с двумя Х-хромо-

Медицинские книги
@medknigi

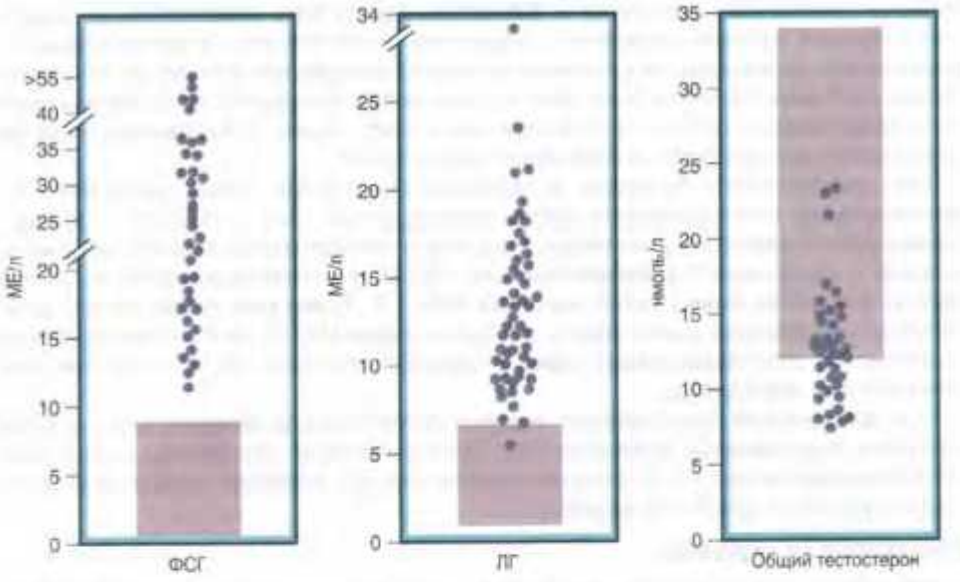


Рис. 3.27. Уровень фолликулостимулирующего (ФСГ; *слева*), лютеинизирующего гормонов (ЛГ; *посередине*) и общего тестостерона (*справа*) у мужчин с синдромом Клайнфельтера (*темные точки*) по сравнению со здоровыми мужчинами (нормальные показатели отмечены *темными столбиками*). У значительной части мужчин с синдромом Клайнфельтера уровень тестостерона находится в пределах нормы, но почти всегда повышен уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. [Из Smyth C.M., Bremner W.J. Klinefelter syndrome // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. P. 1309–1314]

сомами одна Х-хромосома инактивирована и при окрашивании ядер эпителиальных клеток, полученных при соскобе слизистой оболочки щеки, может определяться как половой хроматин (тельце Барра). У здоровых мужчин 46,XY одна Х-хромосома не инактивирована, поэтому тельца Барра отсутствуют. Напротив, у мужчин с синдромом Клайнфельтера 47,XXY происходит инактивация Х-хромосомы, что приводит к появлению телец Барра. У пациентов с вариантными синдромами, характеризующимися более чем двумя дополнительными Х-хромосомами, в ядре может определяться более одного тельца Барра; их на единицу меньше, чем дополнительных Х-хромосом. Хотя выявление телец Барра помогает при скрининге синдрома Клайнфельтера, метод имеет высокую частоту ложноотрицательных и ложноположительных результатов и редко выполняется в настоящее время.

Диагноз «синдром Клайнфельтера» подтверждается анализом кариотипа, который обычно проводится на культивируемых лимфоцитах периферической крови. В редких случаях при подозрении на мозаицизм анализ кариотипа выполняют на культивируемых фибробластах кожи и ткани яичка. Если синдром Клайнфельтера 47,XY диагностируется пренатально, показано генетическое консультирование. Несмотря на достаточно хороший прогноз, 75% пар при выявлении у плода синдрома Клайнфельтера выбирают прерывание беременности.

Лечение синдрома Клайнфельтера направлено на коррекцию андрогенного дефицита. В грудном возрасте для коррекции микропениса эффективна топическая терапия тестостероном. У мальчиков с синдромом Клайнфельтера раннее начало речевой терапии и чтения имеет особое значение в случае задержки речевого развития и дислексии. В пубертатном возрасте заместительная терапия тестостероном необходима для адекватного развития вторичных половых признаков, включая пиковую костную массу и минеральную плотность костной ткани, мышечную массу и силу,

Медицинские книги
@medknigi

энергию, мотивацию, настроение и поведение. Кроме того, заместительная терапия тестостероном показана взрослым с синдромом Клайнфельтера, у которых имеются клинические проявления андрогенного дефицита и стабильно низкий уровень общего или свободного тестостерона (или их сочетание). Препараты тестостерона могут быть эффективны у пациентов с признаками и симптомами гипогонадизма даже при нормальном уровне общего и свободного тестостерона.

Хотя азооспермия и бесплодие являются необратимыми, метод выделения сперматозоидов из яичка позволяет найти несколько семенных канальцев, в которых происходит активный сперматогенез, и выделить сперматозоиды из небольших яичек мужчин с синдромом Клайнфельтера для ИКСИ; в специализированных центрах частота рождения живых детей достигает 45% [7]. Вследствие повышенного риска анеуплоидии половой хромосомы и аутосомы, перед ИКСИ необходимо проводить генетическое консультирование пары и пренатальную или предимплантационную генетическую диагностику.

При выраженной гинекомастии терапия тестостероном неэффективна, поэтому требуется редукционная маммопластика. Особое значение для мужчин с синдромом Клайнфельтера может иметь психологическое консультирование пациентов и членов семей и участие в группах поддержки.

Миотоническая дистрофия

Миотоническая дистрофия представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется прогрессирующей слабостью и атрофией мышц (особенно на нижних конечностях, руках, шее и лице) и приводит к ограничению физических возможностей; миотонией (непроизвольное длительное сокращение мышц); катарактой, нарушениями проводимости сердца; дыхательной недостаточностью; дисфагией; атрофией яичек, нарушением сперматогенеза, бесплодием; преждевременным облысением со лба и нарушением интеллекта [218]. Клиническая картина обычно развивается у молодых мужчин, но может проявляться в любом возрасте, и ее тяжесть сильно варьирует. Два типа миотонической дистрофии вызваны расширением последовательности тринуклеотидных CTG-повторов в двух различных генах. Миотоническая дистрофия 1-го типа имеет более тяжелые проявления и связана с расширением CTG-повторов в гене протеинканизы мышечной дистрофии (DMPK); она составляет 98% случаев. Миотоническая дистрофия 2-го типа протекает легче и вызвана расширением CTG-повторов в гене протеина CCHC-типа-zinc-finger, протеина, связывающего ядерные кислоты (*CNBP*).

Примерно у 80% мужчин молодого и среднего возраста с миотонической дистрофией развивается первичный гипогонадизм [219, 220]. В большинстве случаев отмечается изолированное нарушение выработки или функции сперматозоидов с атрофией яичка, олигозооспермией или азооспермией, повреждением яичка умеренной/тяжелой степени на биопсии, бесплодием и диспропорционально повышенным уровнем ФСГ по сравнению с ЛГ. Примерно у 20–40% мужчин с миотонической дистрофией наблюдается андрогенный дефицит различной степени, низкий уровень тестостерона и повышенный уровень ЛГ и ФСГ; в таких случаях эффективна заместительная терапия тестостероном. Назначение высоких доз тестостерона повышает мышечную массу, но не влияет на силу мышц [221]. Бесплодие является необратимым, и пациентам, которые хотят иметь детей, необходимо предлагать ВРТ или другие варианты. При этом следует проводить генетическое консультирование и пренатальный или предимплантационный генетический анализ, учитывая аутосомно-доминантный характер наследования.

Крипторхизм. Крипторхизм представляет собой нарушение опущения одного или обоих яичек из брюшной полости, через паховый канал в мошонку. Он является самым частым врожденным заболеванием мужских половых органов у детей с частотой 2–4% у мальчиков, родившихся в срок [222, 223]. Крипторхизм чаще встречается

Медицинские книги
@medknigi

у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении и низкой массой тела для своего гестационного возраста. В большинстве случаев в течение 1 года жизни наблюдается спонтанное опущение яичка (возможно, связанное с неонатальным подъемом уровня гонадотропинов и тестостерона), поэтому распространенность крипторхизма у мальчиков и взрослых мужчин ниже — около 0,3–1,0%. Поскольку, как правило, сохраняется незаращение влагалищного отростка, в 50–80% случаев одновременно выявляется паховая грыжа. Одно- и двусторонний крипторхизм связаны с нарушением сперматогенеза и бесплодием, а также с повышенным риском рака яичка.

В отличие от крипторхизма, при эктопии яичко располагается за пределами нормального пути опущения [224]. Они могут располагаться в промежности или на бедре, или в паховой области. Важно дифференцировать крипторхизм от яичек с избыточной подвижностью (псевдокрипторхизм). В таких случаях яички расположены в мошонке, но поднимаются в паховый канал или брюшную полость при минимальной стимуляции вследствие гиперактивного рефлекса мышцы, поднимающей яичко. Это обычно не сопровождается нарушением сперматогенеза, бесплодием или повышением риска рака яичка. При этом нарушение сперматогенеза и бесплодие описаны у мужчин с двусторонними яичками с избыточной подвижностью, локализованными высоко в паховом канале или иногда в брюшной полости. Двусторонний крипторхизм может быть связан с различными заболеваниями, вызывающими первичный гипогонадизм (включая вариантные формы синдрома Клайнфельтера и синдром Нунан), вторичный гипогонадизм (ИГТ, синдром Каллмана и сложные генетические заболевания, связанные с множественными врожденными аномалиями или дефектами, например синдром Прадера–Лабхарта–Вилли или Лоренса–Муна–Бидля) и синдром нечувствительности к андрогенам (синдром Рейфенштейна) [225]. До 5% случаев крипторхизма может быть связано с мутацией вещества, синтезируемого клетками Лейдига, ИФР-3, который контролирует рост тяжа яичка, или его рецептора (RXFP2).

Односторонний или двусторонний крипторхизм, который не связан с известными причинами гипогонадизма или нечувствительностью к андрогенам, как правило, приводит к первичному гипогонадизму, вызывая изолированное нарушение сперматогенеза (низкое количество сперматозоидов) при нормальном уровне тестостерона и изолированном повышении уровня ФСГ и в редких случаях ЛГ [222, 223]. Иногда крипторхизм связан с недостаточностью клеток Лейдига и андрогенным дефицитом (например, у взрослых с нескорректированным крипторхизмом), что проявляется низким уровнем тестостерона и высоким уровнем ЛГ и ФСГ [226, 227]. Азооспермия встречается у 50–60%, а олигозооспермия — у 75–100% мужчин с двусторонним крипторхизмом; у пациентов с односторонним неопущением яичка эти показатели составляют 15–20 и 20–40% соответственно. Это свидетельствует о том, что при одностороннем крипторхизме страдает функция обоих яичек. В таких случаях нарушения сперматогенеза могут быть обусловлены нарушениями развития или факторами окружающей среды, которые поражают оба яичка (тестикулярная дисгенезия) [222, 223]. При неопущении яичка в нем ингибируется формирование сперматогоний Ad-типа из неонатальных гоноцитов. В редких случаях нормальное опущение яичка нарушается за счет анатомических факторов, например, большой наружной паховой грыжи. В этой ситуации оба яичка функционируют нормально, и выполнение орхипексии до пубертатного возраста, как правило, позволяет сохранить сперматогенез и фертильность.

Риск развития рака яичка при крипторхизме в 2,5–8 раз выше, чем в норме, и он остается высоким даже после орхипексии, что свидетельствует о том, что крипторхизм является проявлением патологии яичка (тестикулярной дисгенезии) [222–225]. Даже несмотря на то что встречаемость рака яичка составляет всего 1 или 2 на 100 000 мужчин, пожизненный риск развития рака при крипторхизме высокий.

Медицинские книги
@medknigi

Распространенность карциномы *in situ*, которая считается предшественником рака яичка, составляет около 3%. Рак яичка, как правило, развивается у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет.

Цели тщательного физикального исследования включают оценку локализации яичек в мошонке или паховом канале; наличия паховой грыжи, гидроцеле или других образований мошонки; рефлекса мышцы, поднимающей яичко, вызываемого поглаживанием верхнемедиальной поверхности бедра; размера полового члена и положения меатуса. Обследование проводится в положении стоя, на корточках или лежа на спине с разведенными ногами. Осмотр мошонки затруднен у мужчин с морбидным ожирением и большим кожно-жировым фартуком. Для пальпации яичек с избыточной подвижностью можно использовать маневр Вальсальвы, оказывая давление на нижнюю часть живота, согреть или погрузить мошонку в теплую ванну, чтобы яичко опустилось. Кроме того, возбуждение рефлекса мышцы, поднимающей яичко, может вызывать локальное сморщивание кожи, если яичко находится в мошонке. Часто для подтверждения низкого расположения яичка в паховом канале необходимо надавить одной рукой на низ живота и осуществить перкуссию от передней верхней подвздошной ости через паховую область в направлении лобка, захватывая яичко другой рукой. Яичко удерживают в мошонке до тех пор, пока не ослабнет мышца, поднимающая яичко, после чего его можно отпускать. Медленное втяжение яичка свидетельствует об избыточной подвижности, а при низком крипторхизме оно возвращается на свое положение сразу же, как его отпускают. Отсутствие пальпируемых яичек в мошонке после повторного обследования может быть результатом крипторхизма, выраженной атрофии яичка или анорхизма (отсутствие яичка). У 50% мужчин с односторонним непальпируемым яичком в мошонке наблюдается выраженная атрофия или отсутствие яичка, а не крипторхизм. В этом случае контралатеральное яичко может быть относительно крупным (около 2 $см^3$). УЗИ с высоким разрешением или МРТ позволяют определить локализацию непальпируемых яичек.

Лечение персистирующего крипторхизма следует начинать до пубертатного возраста, в котором происходит более выраженная дегенерация зародышевых клеток [222, 223]. Точное время начала терапии остается спорным, но по последним рекомендациям ее следует проводить в возрасте от 6 до 12 мес и до 24 мес. Гормональная терапия ХГЧ или ГнРГ у мальчиков препубертатного возраста позволяет добиться опущения яичка примерно в 10–20% случаев. Гормональная терапия проводится, чтобы попытаться избежать хирургического лечения. При ее неэффективности или отказе выполняется орхипексия (хирургическое перемещение и фиксация яичка в мошонке с перевязкой грыжевого мешка на уровне наружного или внутреннего пахового кольца), чтобы можно было осматривать яичко (для мониторинга развития рака) и сохранить оставшуюся функцию. Даже после орхипексии сохраняются нарушения сперматогенеза и снижение показателей фертильности, особенно при двустороннем крипторхизме (частота наступления беременности после орхипексии 65%). Хотя риск развития рака снижается при выполнении орхипексии до пубертатного возраста, он в 2–3 раза выше, чем у здоровых лиц. У пациентов с односторонним крипторхизмом риск развития рака в контралатеральном яичке также повышен примерно на 70%. Поскольку при выполнении орхипексии после пубертатного возраста риск развития рака повышен в 2–6 раз, а фертильный потенциал остается низким, ряд специалистов рекомендуют проводить орхэктомию при диагностике крипторхизма после пубертатного возраста. В большинстве случаев в сохраняющемся неопущенном яичке развивается семинома, а после проведения орхипексии встречаются преимущественно несеминомные герминогенные раки яичка.

Синдром Нунан. Синдром Нунан имеет аутосомно-доминантный характер наследования или в редких случаях развивается спорадически и характеризуется низким ростом, необычными чертами лица (гипертелоризм, раскосые глаза, направленные

Медицинские книги
@medknigi

вниз, птоз, страбизм, низкая посадка глаз с утолщенными ушными раковинами, высокий носовой гребень, микрогнатия и треугольная форма лица, высокое куполообразное нёбо, низкая линия волос, малокклюзия зубов); короткой шеей с перепонкой, щитовидной грудной клеткой, «грудью сапожника» или «куриной грудью», сколиозом, широко расставленными сосками и гипермобильностью суставов; интеллектуальными нарушениями; заболеваниями сердца (стеноз клапана легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия); гепатоспленомегалией; лимфедемой и крипторхизмом [228, 229].

Поскольку часть этих клинических проявлений аналогична синдрому Тернера, раньше синдром Нунан называли *мужским синдромом Тернера*. При этом у мужчин нет изменений кариотипа. Встречаемость синдрома Нунан составляет 1 на 2500 живых детей, и он связан с мутацией генов, отвечающих за сигнальный путь Ras-митоген-активированной протеинкиназы [228, 229]. Примерно у 50% мужчин с синдромом Нунан определяются мутации *PTPN11* (ген протеин-тирозин-фосфатазы нерецепторного типа 11), а в остальных случаях — мутации генов *SOS1* (гомолог белка дрозофилы «son of sevenless»1), *RAF1* или *KRAS*.

У мужчин с синдромом Нунан развивается первичный гипогонадизм, характеризующийся дефицитом андрогенов и нарушением сперматогенеза с повышением уровня гонадотропинов; как правило, у них наблюдается задержка пубертатного развития [230]. Более чем у половины пациентов встречается крипторхизм, который может также обусловливать гипогонадизм.

Двусторонний врожденный анорхизм. Врожденный анорхизм (также известен как функциональная препубертатная кастрация или синдром «исчезнувших яичек») является редким состоянием, при котором одно или оба яичка отсутствуют у фенотипически и генотипически нормального мужчины [231, 232]. Для нормальной дифференциации внутренних и наружных половых органов на ранних сроках гестации необходима нормальная функция яичек плода. Наличие в целом нормальных мужских половых органов без структур мюллерова протока или опущение структур семенного канатика (семявыносящие протоки, кровеносные сосуды) в мошонку означает, что в течение первых 16 нед гестации присутствовали нормальные яички, которые впоследствии были потеряны во внутриутробном или неонатальном периоде. Распространенность двустороннего врожденного анорхизма составляет 1 на 20 000, а одностороннего — 1 на 5000 мужчин. Точные причины его неизвестны, но, возможно, они гетерогенны. Предполагается, что врожденный анорхизм может быть связан с сосудистыми нарушениями семенного канатика из-за перекрута или травмы во время или после опущения яичка.

У грудных детей с двусторонним анорхизмом почти в 50% случаев имеется микропенис, что указывает на пренатальный характер патологии [231, 232]. У мужчин с врожденным анорхизмом, как правило, развивается препубертатный первичный гипогонадизм с задержкой полового развития и евнухоидизмом (см. рис. 3.14), очень низкий уровень тестостерона (в кастрационных пределах) и повышенный уровень гонадотропинов. При осмотре сами яички не пальпируются, но обычно определяются слепо заканчивающиеся семенные канатики и придатки яичка. При нормальном уровне тестостерона и гонадотропинов в пубертатном или взрослом возрасте диагноз «врожденный анорхизм» исключается и необходимо подтверждать двусторонний крипторхизм, который несет повышенный риск рака яичка.

Для дифференциации врожденного анорхизма и двустороннего крипторхизма можно выполнить тест со стимуляцией ХГЧ. У пациентов с врожденным анорхизмом в ответ на длительное введение ХГЧ (1000–2000 МГ 3 раза в неделю в течение 3 нед) уровень тестостерона не повысится, а у большинства пациентов с двусторонним крипторхизмом наблюдается гормональный ответ. Следует отметить, что при двустороннем крипторхизме описано отсутствие повышения уровня тестостерона на

Медицинские книги
@medknigi

введение ХГЧ в течение 6 нед [233]. При врожденном анорхизме уровень АМГ крови, как правило, неопределяемый [234]. Его измерение превосходит по чувствительности уровень тестостерона, но имеет аналогичную специфичность. Если клинические и эндокринные биохимические тесты не позволяют дифференцировать два состояния, для установки диагноза необходимо выполнить инструментальные методы диагностики (МРТ) и лапароскопию или эксплоративную лапаротомию.

Лечение двустороннего врожденного анорхизма включают заместительную терапию тестостероном для стимуляции роста полового члена у пациентов с микропенисом, а также для стимуляции и поддержания сексуального развития у мальчиков с задержкой пубертатного развития и евнухоидизмом. Имплантация протезов яичка в мошонку может иметь психологическое и косметическое значение.

Аутоиммунный полигландулярный синдром. Аутоиммунный полигландулярный синдром характеризуется комплексом органоспецифических аутоиммунных заболеваний, которые поражают различные эндокринные и неэндокринные ткани и связаны с циркулирующими антителами к компонентам этих тканей. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, также называемый «аутоиммунная полиэндокринопатия–кандидоз–синдром эктодермальной дистрофии (APECED)», является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, которое вызвано мутацией гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*) [235, 236]. Его основные проявления включают кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, первичную надпочечниковую недостаточность и наличие аутоиммунных заболеваний, включая первичный гипогонадизм. Распространенность гипогонадизма намного выше у женщин, чем у мужчин. У женщин он проявляется в виде преждевременной яичниковой недостаточности и встречается в 35–70% случаев, а у мужчин частота составляет 8–28%, и гипогонадизм проявляется андрогенным дефицитом и нарушением сперматогенеза или изолированным нарушением выработки сперматозоидов (азооспермия) с повышенным уровнем гонадотропинов.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа представляет собой частое полигенное заболевание, связанное с генами человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), DR3 и DR4 [235, 237]. Оно характеризуется аутоиммунной первичной надпочечниковой недостаточностью, поражением щитовидной железы (Хашимото или Грейвса) и СД-1, наряду с другими аутоиммунными заболеваниями, включая первичный гипогонадизм (опять же чаще у женщин, чем у мужчин). При аутоиммунном полигландулярном синдроме 2-го типа первичный гипогонадизм связан с циркулирующими антителами к стероид-продуцирующим клеткам и специфическим аутоантителам к CYP11A1 и 17α-гидроксилазе.

Дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе тестостерона. Мальчики с редкими дефектами 17,20-лиазы/17α-гидроксилазы, 17β-ГСД/17-кеторедуктазы 3-го типа или 3β-ГСД 2-го типа, связанными с мутациями генов *CYP17*, *HSD17B3* и *HSD3B2* соответственно, при рождении, как правило, имеют женский фенотип с частичной вирилизацией или половыми органами промежуточного типа. Однако при неполном дефекте этих ферментов развивается мужской фенотип с гипоспадией, гинекомастией, первичным гипогонадизмом и андрогенным дефицитом, который приводит к задержке пубертатного развития.

Поскольку в таких случаях сохраняется активность 17,20-лиазы и 17α-гидроксилазы, мутации обычно вызывают недостаточность обоих ферментов, что проявляется повышенным уровнем прогестерона, кортикостерона и дезоксикортикостерона [238]. Описаны редкие случаи у мужчин с изолированной недостаточностью 17,20-лиазы и изолированным повышением уровня 17-гидроксипрогестерона [239]. У пациентов с недостаточностью 17α-гидроксилазы могут развиваться гипертензия и гипокалиемия из-за избыточного синтеза предшественника альдостерона дезоксикортикостерон, который имеет мощную минералокортикоидную активность, но у мужчин это

Медицинские книги
@medknigi

встречается немного реже, чем у женщин. Благодаря повышенной выработке предшественника кортизола — кортикостерона, который обладает глюкокортикоидной активностью, больные с таким дефектом, как правило, не имеют надпочечниковой недостаточности. У мужчин с недостаточностью 17,20-лиазы/17α-гидроксилазы или с изолированной недостаточностью 17,20-лиазы развивается первичный гипогонадизм с низким уровнем тестостерона и повышенным уровнем ЛГ и ФСГ; в пубертатном возрасте им необходима заместительная терапия тестостероном.

У пациентов с недостаточностью 17β-ГСД/17-кеторедуктазы развиваются половые органы промежуточного типа, и они растут как девочки, но в пубертатном возрасте уровень тестостерона повышается в достаточной степени, чтобы вызвать вирилизацию, что приводит к переоценке половой роли (как и у пациентов с резистентностью к андрогенам, связанной с недостаточностью 5α-редуктазы) [240]. Уровень тестостерона снижен или находится в пределах нормы, но уровень андростендиона и гонадотропинов повышен.

Частичная недостаточность 3β-ГСД представляет собой редкую мутацию, при которой у подростков развиваются половые органы промежуточного типа легкой степени, задержка вирилизации, гинекомастия, низкий уровень тестостерона и повышенный уровень ЛГ и ФСГ [241]. Кроме того, повышен уровень прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и ДГЭА. В ряде случаев описаны спонтанная вирилизация и пубертатное созревание вследствие прямого влияния высокого уровня слабого андрогена ДГЭА или превращения ДГЭА в тестостерон (или сочетание этих факторов). У некоторых мужчин с частичной недостаточностью 3β-ГСД и эутонадизмом развивается гинекомастия [242].

Врожденная гиперплазия надпочечников. У подростков и взрослых мужчин с врожденной гиперплазией надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы могут развиваться TART-опухоли, которые напоминают опухоли клеток Лейдига, но не содержат в цитоплазме кристаллы Рейнке, которые часто выявляются (около 40%) при гистологическом анализе [243–245]. TART-опухоли могут иметь крупный размер и легко пальпируются, или их можно выявить на УЗИ. Считается, что эти опухоли эмбриологически развиваются из избыточной ткани надпочечников, поскольку они чувствительны к действию АКТГ. Они регрессируют на фоне адекватной терапии глюкокортикоидами по поводу врожденной гиперплазии надпочечников и подавления уровня АКТГ и растут при неадекватной терапии.

Недостаточность 21-гидроксилазы представляет собой аутосомно-рецессивную патологию, связанную с мутацией гена *CYP21*, и является самым частым ферментным дефектом, приводящим к врожденной гиперплазии надпочечников. При недостаточности 21-гидроксилазы накапливаются субстраты стероидов (17-гидроксипрогестерон и прогестерон), которые приводят к избыточному синтезу андрогенов надпочечников (андростендион и ДГЭА). Они, в свою очередь, превращаются в тестостерон. Кроме того, недостаточность 21-гидроксилазы вызывает снижение уровня кортизола и альдостерона, приводя к снижению уровня глюкокортикоидов и минералокортикоидов и, соответственно, к повышению секреции АКТГ (из-за снижения отрицательной обратной связи от кортизола). Повышенный уровень АКТГ стимулирует рост надпочечников, приводя к их гиперплазии. Терапия глюкокортикоидами подавляет секрецию АКТГ, снижает избыточную выработку андрогенов надпочечников и позволяет скорректировать клинические проявления надпочечниковой недостаточности и предотвратить сильную гиперплазию.

Избыточный синтез андрогенов надпочечниками из-за отсутствия или неадекватной терапии глюкокортикоидами при недостаточности 21-гидроксилазы подавляет секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи и вызывает вторичный гипогонадизм. Поскольку уровень андрогенов поддерживается за счет избыточной выработки надпочечниками, у мужчин с недостаточностью 21-гидрокси-

Медицинские книги
@medknigi

лазы может не быть андрогенного дефицита. Тем не менее у них обычно наблюдается изолированное нарушение сперматогенеза из-за недостаточности гонадотропинов. Адекватная терапия глюкокортикоидами позволяет снизить избыточную выработку андрогенов и, как правило, восстановить секрецию гонадотропинов и нормализовать функцию яичек. Кроме того, ранняя и адекватная терапия необходима для регрессии TART-опухолей, которые могут напрямую ухудшать функцию яичка или вызывать механическую обструкцию семенных канальцев [243–245].

При наличии TART-опухолей неадекватная терапия глюкокортикоидами стимулирует их рост, часто приводя к образованию крупных опухолей, которые могут вызывать необратимое поражение яичек [243–245]. В таких случаях, хотя адекватная терапия глюкокортикоидами снижает размер опухоли, у пациента развивается первичный гипогонадизм с андрогенным дефицитом вследствие потери клеток Лейдига и нарушения сперматогенеза из-за потери семенных канальцев. При адекватной терапии опухоли могут полностью регрессировать, но обычно сохраняются небольшой размер яичек, низкий уровень тестостерона и количество сперматозоидов и повышенный уровень гонадотропинов. Хотя избыточная терапия глюкокортикоидами подавляет выработку АКТГ и рост TART-опухолей, она также ингибирует секрецию гонадотропинов, тестостерона и сперматогенез.

Сложные генетические синдромы. Первичный гипогонадизм, приводящий к андрогенному дефициту и нарушению сперматогенеза или изолированному нарушению выработки или функции сперматозоидов, может быть связан с различными врожденными аномалиями или дефектами и сопровождаться отличительными морфологическими проявлениями [246]. Примеры включают синдромы Альстрема, атаксию-телеангиэктазию, Маринеско–Шегрена, Робиноу, Ротмунда–Томсона, Соувела–Соффера, Вайнштейна, Вернера и Вольфрама [247–256]. Синдромы Прадера–Лабхарта–Вилли (связан с крипторхизмом), Лоренса–Муна–Барде–Бидля и Альстрема часто приводят к вторичному гипогонадизму, хотя в таких случаях может также развиваться первичный гипогонадизм [257–260].

Синдром Дауна. Синдром Дауна, или трисомия по 21-й паре, представляет собой хромосомное заболевание, при котором определяется дополнительная хромосома 21 или ее часть [261]. Его распространенность составляет 1 на 700–800 новорожденных, и он является самой частой причиной интеллектуальных нарушений у детей. Синдром Дауна характеризуется интеллектуальными расстройствами умеренной/тяжелой степени, беспричинно теплой и веселой личностью, низким ростом, характерными монголоидными чертами лица (как правило, круглые лица с микрогенией, раскосые глаза, направленные вверх, и миндалевидная форма глаз, что связано с наличием двусторонних эпикантальных складок, с макроглоссией и уплощенной переносицей), врожденными пороками сердца, гипотиреозом и аномалиями большинства других систем организма. У мужчин с синдромом Дауна развивается первичный гипогонадизм, чаще всего характеризующийся изолированным нарушением сперматогенеза при нормальном уровне ФСГ или его изолированном повышении. Гистологически он может проявляться гипосперматогенезом (снижение всех типов зародышевых клеток умеренной/тяжелой степени), остановкой созревания или Сертоли-клеточным синдромом с отсутствием других зародышевых клеток. Реже при синдроме Дауна отмечается умеренный андрогенный дефицит с низким или у нижней границы нормы уровнем тестостерона и повышенным уровнем ЛГ и ФСГ.

Мутации рецептора ЛГ. Инактивирующие мутации рецептора ЛГ у мужчин, как правило, вызывают аплазию или гипоплазию клеток Лейдига. В таких случаях имеется генотип 46,XY DSD, характеризующийся женским фенотипом без развития грудных желез в пубертатном возрасте (аплазия клеток Лейдига) или половыми органами промежуточного типа (гипоплазией) и крипторхизмом [58]. Редко частич-

Медицинские книги
@medknigi

ные инактивирующие мутации рецептора ЛГ сопровождаются мужским фенотипом с микропенисом, гипоспадией, задержкой полового развития, снижением вирилизации, низким уровнем тестостерона, нарушением сперматогенеза и высоким уровнем ЛГ, что соответствует первичному гипогонадизму. При этом уровень ФСГ, как правило, в пределах нормы. У пациентов с мутациями рецептора ЛГ после стимуляции ХГЧ восстанавливаются нормальный уровень тестостерона и сперматогенез, свидетельствуя о том, что действие ХГЧ через рецепторы ЛГ может происходить по другим механизмам, чем действие самого ЛГ [262].

Приобретенные заболевания

Двусторонняя кастрация и травма. Двусторонняя кастрация вызывает быстрое и выраженное снижение уровня тестостерона в течение нескольких часов, приводя к тяжелым клиническим проявлениям андрогенного дефицита, включая горячие приливы. Тяжелая тупая травма яичка и сопутствующие сосудистые нарушения могут осложняться атрофией яичка и потерей его функции, включая дефицит андрогенов и нарушения сперматогенеза или изолированные нарушения выработки или функции сперматозоидов.

Препараты и ионизирующее облучение. Определенные препараты, которые нарушают выработку андрогенов, могут вызывать гипогонадизм. Высокие дозы противогрибкового препарата кетоконазола (>400 мг/сут) и недавно появившегося препарата абиратерона (1000 мг/сут) ингибируют активность 17,20-лиазы и 17α-гидроксилазы и используются в комбинации с другими препаратами для снижения выработки андрогенов в надпочечниках и яичках при лечении рака простаты [263–265]. Спиронолактон, неспецифический антагонист альдостерона, действует преимущественно в качестве заместительного антагониста рецепторов андрогенов и ингибирует действие андрогенов [266]. Однако в высоких дозах он также ингибирует активность 17,20-лиазы и 17α-гидроксилазы и биосинтез тестостерона. Энзалутамид представляет собой конкурентный антагонист рецепторов андрогенов, который также подавляет пострецепторное действие рецепторов андрогенов (транслокацию рецептора в ядро, связывание кофакторов и ДНК), используется для лечения рака простаты, резистентного к кастрации [267]. Избыточный прием алкоголя ингибирует выработку тестостерона, но может также подавлять секрецию гонадотропинов, вызывать дефицит питательных веществ или хронические болезни печени, которые приводят к андрогенному дефициту и нарушению сперматогенеза [268, 269].

Поскольку сперматогенез включает активную репликацию клеток, зародышевые клетки намного более чувствительны к внешнему воздействию или влиянию факторов окружающей среды (химиотерапия, ионизирующее излучение), чем клетки Лейдига. Воздействие таких препаратов, как правило, приводит к первичному гипогонадизму, характеризующемуся изолированным нарушением выработки или функции сперматозоидов и повышенным уровнем ФСГ. Однако тяжелое повреждение яичек, вызванное этими препаратами, может также приводить к нарушению функции или повреждению клеток Лейдига, которое проявляется андрогенным дефицитом и нарушением сперматогенеза и повышением уровня ЛГ и ФСГ.

Комбинированная химиотерапия, которая включает алкилирующие препараты (циклофосфамид, изофосфамид*, прокарбазин, бусульфан, хлорамбуцил), аналогичные используемым для лечения лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы и лейкемии, или использование алкилирующих препаратов, например циклофосфамида для лечения системных ревматических заболеваний, являются особенно токсичными для яичек и в 20% случаев приводят к андрогенному дефициту [270, 271]. Высокодозная химиотерапия и облучение всего тела до трансплантации костного мозга могут вызывать андрогенный дефицит у значительной части больных.

Медицинские книги
@medknigi

Напротив, у мужчин с раком яичка, которые получают комбинированную химиотерапию, включая препараты платины (в сочетании с односторонней орхэктомией и часто лучевой терапией), относительно редко встречается легкий андрогенный дефицит с незначительным снижением уровня тестостерона ниже или у нижней границы нормы и повышенным уровнем ЛГ [271].

Воздействие ионизирующего излучения часто подавляет сперматогенез с дозозависимым эффектом, и доза облучения более 600–800 сГр может нарушать функцию клеток Лейдига и снижать выработку тестостерона [16, 272, 273].

Орхит. Вирусная инфекция может приводить к атрофии яичек, нарушению сперматогенеза и в тяжелых случаях к андрогенному дефициту. Паротитный орхит был распространенным заболеванием до появления вакцины против кори, краснухи и паротита в 1968 г., после чего частота паротитной инфекции значительно снизилась [274, 275]. Поскольку около 15 лет по всему миру сократилось количество вакцинаций, наблюдается вспышка паротитной инфекции и орхита у подростков и у молодых мужчин. Паротитный орхит в препубертатном возрасте встречается очень редко и не связан с последующей тестикулярной дисфункцией. Орхит является самым частым осложнением паротитной инфекции у мальчиков пубертатного возраста и у взрослых; как правило, он вызывает стойкое повреждение семенных канальцев, нарушение сперматогенеза и в тяжелых случаях недостаточность клеток Лейдига и андрогенный дефицит.

Паротитная инфекция обычно проявляется головной болью, лихорадкой, недомоганием с последующим одно- или двусторонним отеком околоушных слюнных желез вследствие воспаления [274, 275]. Боль и отек яичка из-за орхита появляются примерно от 10 дней до 6 нед после начала паротита и в 50% случаев протекает в субклинической форме. В 85% случаев орхит сопровождается эпидидимитом. Паротитный орхит, как правило, имеет односторонний характер, но поражает оба яичка у 15% подростков и у 30% молодых взрослых. Даже если клинически орхит протекает с одной стороны, в «здоровом» яичке могут развиваться дегенеративные изменения. В результате острой инфекции, воспаления и ишемии, связанной с давлением вследствие отека яичка в белочной оболочке, происходит слущивание зародышевых клеток. В течение нескольких месяцев после острой фазы развиваются фиброз семенных канальцев и атрофия яичка (в 30–50% случаев), что приводит к нарушению сперматогенеза у 25–40% пациентов. В тяжелых случаях для уменьшения воспаления и отека, связанных с паротитным орхитом, можно использовать преднизон, но он не препятствует повреждению яичка.

ВИЧ-инфекция, как правило, вызывает снижение уровня гонадотропинов и вторичный гипогонадизм, особенно в сочетании с истощением и системными заболеваниями. Однако в 20–30% случаев ВИЧ-инфекция вызывает первичный гипогонадизм, характеризующийся низким уровнем тестостерона и повышенным уровнем гонадотропинов. Причиной первичного гипогонадизма является орхит, который связан с ВИЧ-инфекцией или оппортунистическими инфекциями (цитомегаловирус, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Toxoplasma gondii*), которые развиваются на фоне иммунодефицита [276, 277].

Другие причины инфекционного орхита, как правило, связанного с эпидидимитом, включают эховирус, арбовирус или лимфоцитарный хориоменингит; гонорейную или хламидийную инфекцию у молодых мужчин и уропатогены (*Escherichia coli*) у пациентов пожилого возраста; лепру и туберкулез, бруцеллез, сап и сифилис, а также паразитарные инфекции, например филяриоз и шистосомоз [276, 278].

Системные заболевания. При хронических заболеваниях печени, почек, сердца и легких часто определяется низкий уровень тестостерона, связанный с симптомами и признаками, соответствующими андрогенному дефициту [4, 5]. Причина клинического и биохимического гипогонадизма в таких случаях сложная и многофакторная.

Медицинские книги
@medknigi

Непосредственно заболевание, связанные с ним осложнения, нарушения питания и препараты, используемые для лечения, могут обусловливать или изменять клинические проявления андрогенного дефицита и также сами по себе могут подавлять выработку гонадотропинов и тестостерона, тем самым играя роль этиологического фактора. Хронические системные заболевания, как правило, влияют на функцию яичек, гипоталамуса и гипофиза и вызывают гипогонадизм смешанного характера (первичного и вторичного). С клинической точки зрения, изменение уровня гонадотропинов соответствует преимущественно первичному (повышен) или вторичному гипогонадизму (нормальный или низкий уровень). Преимущества и риск заместительной терапии тестостероном у пациентов с хроническими заболеваниями не оценивались в рандомизированных исследованиях с длительным периодом наблюдения.

Хронические болезни печени. У мужчин с хроническими болезнями печени любой этиологии (и особенно при циррозе печени или печеночной недостаточности) в 50–75% случаев встречаются сексуальная дисфункция, гинекомастия и атрофия яичка, приводящие к нарушению выработки андрогенов и сперматозоидов [4, 5, 279–281]. Уровень общего тестостерона может быть снижен, но часто остается нормальным или у верхней границы нормы, поскольку при циррозе и активном хроническом гепатите значительно повышается уровень ГСПГ. По этой причине для оценки андрогенного дефицита проводится определение уровня свободного или биодоступного тестостерона с использованием точных методов. У пациентов с циррозом печени легкой/умеренной степени (класс А и В по шкале Чайлд–Пью) уровень свободного и биодоступного тестостерона, как правило, снижен, а уровень ЛГ повышен.

Кроме того, обычно повышен уровень эстрогенов (эстрона и эстрадиола) из-за увеличения секреции (связано с избыточным приемом алкоголя) и снижения клиренса андрогенов надпочечников (андростендион), что создает большое количество субстрата для ароматизации андрогенов в эстрогены. Высокий уровень эстрогенов также приводит к развитию гинекомастии (высокое отношение эстрадиола к тестостерону), подошвенной эритемы и паукообразной ангиоме, а также к повышенному уровню пролактина. Лечение асцита и отеков спиронолактоном может привести к еще более выраженному снижению уровня тестостерона и блокированию действия андрогенов, что приводит к гинекомастии и другим проявлениям андрогенного дефицита. Высокий уровень ЛГ может подавляться высоким уровнем эстрогенов и пролактина и за счет нарушений питания, которые часто наблюдаются у мужчин с циррозом печени и печеночной недостаточностью. В некоторых случаях эти факторы могут обусловливать гормональные изменения, более характерные для вторичного гипогонадизма. Примерно у 30–50% мужчин с хроническими болезнями печени определяются олигозооспермия или азооспермия, связанные с нарушением подвижности и морфологии сперматозоидов.

Заместительная терапия тестостероном, как правило, хорошо переносится, но в редких случаях может усиливать гинекомастию и вызывать отеки и асцит, связанные с задержкой жидкости. Поскольку для профилактики отторжения трансплантата используют такие препараты, как преднизон и циклоспорин, гипогонадизм, вызванный хроническими заболеваниями печени, лишь отчасти корректируется после трансплантации [279, 280].

ХБП. Терминальная стадия ХБП может вызывать сочетание первичного и вторичного гипогонадизма и в 50–60% случаев сопровождается андрогенным дефицитом и нарушением сперматогенеза [4, 5, 282]. При этом наблюдаются снижение уровня тестостерона и повышение уровня ФСГ и ЛГ во многом из-за выраженного уменьшения почечного клиренса гонадотропинов, а также повышенной секреции по механизму отрицательной обратной связи. Уровень ГСПГ, как правило, при ХБП

Медицинские книги
@medknigi

не изменяется, кроме случаев нефротического синдрома, при котором он и, следовательно, уровень общего тестостерона могут быть снижены. В последнем случае для подтверждения гипогонадизма необходимо определять уровень свободного или биодоступного тестостерона. Кроме того, отмечаются нарушение сперматогенеза и снижение подвижности и процента сперматозоидов с нормальной морфологией. Ответ клеток Лейдига на ХГЧ снижен, что соответствует первичной тестикулярной дисфункции. Частота и амплитуда пульсовой секреции ЛГ снижены, свидетельствуя о нарушении функции гипоталамо-гипофизарной оси. Гиперпролактинемия, относительный дефицит питательных веществ, провоспалительное состояние, сопутствующие заболевания, которые вторично подавляют секрецию гонадотропинов, и дефицит цинка, нарушающий функцию яичек, могут обусловливать тестикулярную дисфункцию у мужчин с ХБП.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не повышают уровень тестостерона и не улучшают сперматогенез [282, 283]. После успешной трансплантации почек уровень тестостерона и сперматогенез возвращаются почти до нормальных показателей, хотя иммуносупрессия ингибиторами рапамицина[w] (сиролимус) может незначительно нарушать функцию яичек [282, 284, 285].

Старение. После 40 лет наблюдается постепенное и прогрессивное снижение уровня общего тестостерона (примерно на 1% в год), вследствие чего у большего числа возрастных пациентов уровень тестостерона снижен до показателей гипогонадизма [286–288]. Поскольку с возрастом уровень ГСПГ повышается, уровень свободного и биодоступного тестостерона снижается даже еще быстрее (2–3% в год). Кроме того, с возрастом снижается ежедневная выработка сперматозоидов, подвижность, процент сперматозоидов с нормальными морфологическими формами, число клеток Сертоли и уровень ингибина В [39]. Число клеток Лейдига и выработка тестостерона в ответ на стимуляцию ХГЧ и пульсирующую терапию ЛГ снижается, что соответствует первичной тестикулярной дисфункции [39]. У пожилых мужчин сохраняется циркадный ритм секреции тестостерона, но он сглажен [64]. Кроме того, пульсовая секреция ЛГ становится менее регулярной и беспорядочной, а ее амплитуда снижается по сравнению с молодыми мужчинами. На фоне пульсирующей терапии пульсовая секреция ЛГ нормализуется, но уровень тестостерона не повышается, что свидетельствует о комбинации нарушения секреции ГнРГ гипоталамусом и выработки тестостерона в яичках [289, 290].

С возрастом уровень ЛГ и ФСГ повышается (примерно на 1–2% в год), но обычно он не превышает верхней границы нормы вплоть до 70 лет [286–288, 291]. По этой причине самым частым гормональным профилем у мужчин среднего и пожилого возраста является низкий уровень тестостерона при нормальном уровне ЛГ и ФСГ, что соответствует вторичному гипогонадизму. По мере старения уровень гонадотропинов продолжает расти. Гормональный профиль с низким уровнем тестостерона и повышенным уровнем ЛГ и ФСГ, который указывает на первичный гипогонадизм, чаще встречается у пожилых мужчин, особенно после 70 лет.

При старении у мужчин могут развиваться хроническая органная недостаточность или системные заболевания, недостаточность питательных веществ или синдромы истощения, они начинают принимать больше препаратов, и все эти факторы связаны с низким уровнем тестостерона [292]. Вероятно, что эти сопутствующие состояния вносят свой вклад в клинический и биохимический гипогонадизм, связанный со старением. Напротив, возрастное снижение уровня тестостерона в этих условиях может обусловливать склонность или тяжесть клинических проявлений гипогонадизма.

У мужчин среднего и пожилого возраста, проживающих в социальных учреждениях, распространенность низкого уровня тестостерона возрастает от 12% у мужчин 50–60 лет до 48% у мужчин старше 80 лет [287]. При этом частота клинического андрогенного дефицита (симптомы и признаки, соответствующие дефициту андрогенов, и низкий уровень тестостерона) составляет 6–9% и повышается с возрастом.

Медицинские книги
@medknigi

достигая 18–23% у мужчин старше 70 лет [184, 185]. При использовании более строгих критериев диагностики андрогенного дефицита, связанного со старением (возрастной гипогонадизм определялся при наличии 3 симптомов сексуальной дисфункции и низкого уровня тестостерона), его частота составила 2% и также увеличивалась с возрастом, достигая 5% у мужчин старше 70 лет [186].

Кроме снижения уровня тестостерона, старение связано с изменениями функций организма, которое также может вызывать андрогенный дефицит [139]. Они включают изменения мышечной силы и массы, сопровождающиеся снижением физических функций и возможностей, уменьшение минеральной плотности костной ткани и повышенный риск остеопороза и переломов, увеличение жировой массы, уменьшение сексуальной функции и активности (снижение либидо и ЭД), жизненной активности, энергии, настроения и когнитивной функции и нарушение качества сна. Аналогичные изменения наблюдаются у молодых мужчин с гипогонадизмом, и они уменьшаются на фоне заместительной терапии, что повышает вероятность того, что снижение уровня тестостерона с возрастом может обусловливать возрастные изменения функций организма.

В относительно небольших краткосрочных (до 3 лет) исследованиях заместительной терапии тестостероном в гетерогенных группах пожилых мужчин с низким или у нижней границы нормы уровнем тестостерона, вне зависимости от наличия симптомов или признаков андрогенного дефицита, получены противоречивые результаты. В большинстве публикаций показано положительное влияние тестостерона на строение тела, включая увеличение мышечной массы и снижение жировой массы, но менее убедительное действие на силу мышц и физические возможности, минеральную плотность костной ткани и сексуальную функцию, жизненную активность и когнитивную функцию. Единственным нежелательным явлением в этих исследованиях был избыточный эритроцитоз у ряда мужчин.

В более поздних публикациях по терапии тестостероном у ослабленных мужчин пожилого возраста с низким уровнем тестостерона обнаружено положительное влияние на силу мышц и физические возможности [293, 294]. При этом в одном небольшом исследовании отмечалось увеличение частоты сердечно-сосудистых явлений, описываемых пациентами, хотя в другом аналогичном исследовании эти данные не подтвердились [275, 276]. Метаанализ исследований по терапии тестостероном [295–297] и фармакоэпидемиологических исследований, в которых изучали сердечно-сосудистые явления, связанные с терапией тестостероном [298–300], также получены противоречивые данные. Необходимо провести более крупные рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения для определения баланса между клинической пользой и рисками (особенно в отношении рака простаты и ССЗ) терапии тестостероном у пожилых мужчин. До момента получения этих результатов терапию тестостероном у пациентов пожилого возраста следует проводить только при клинически значимых проявлениях андрогенного дефицита, стабильно низком уровне тестостерона и только после тщательного обсуждения неясности относительно отдаленных преимуществ и рисков лечения [113, 301].

Другие системные заболевания. У 20% мужчин со злокачественными опухолями, включая лимфому Ходжкина или рак яичка, перед химиотерапией и лучевой терапией определяются первичный гипогонадизм и низкий уровень тестостерона или повышенный уровень ФСГ (или их сочетание) [302–304]. Нарушения сперматогенеза до лечения встречаются чаще, примерно у 30–50% мужчин с болезнью Ходжкина или раком яичка. Механизмы тестикулярной дисфункции перед терапией не изучены.

Серповидноклеточная анемия представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с точечной мутацией β-глобулиновой цепи. Она приводит к нарушению строения гемоглобина (гемоглобин S), который полимеризуется, в результате чего эритроциты принимают серповидную форму, становятся ригидными и хрупкими.

Медицинские книги
@medknigi

Заболевание характеризуется рецидивирующими эпизодами болезненных сосудисто-окклюзионных кризов в различных органах вследствие тромбоза, ишемии и инфаркта, и гемолизом. Серповидноклеточная анемия является распространенным заболеванием, с показателями около 1 на 700 грудных детей афроамериканской расы. Она может вызывать первичный гипогонадизм, характеризующийся низким или у нижней границы нормы уровнем тестостерона, клиническими проявлениями андрогенного дефицита, атрофией яичка и нарушениями сперматогенеза, а также повышенным уровнем гонадотропинов, возможно, вследствие повторных сосудисто-окклюзионных кризов и инфарктов [305–307]. Влияние на сперматогенез оказывают терапия гидроксиуреа и, возможно, дефицит цинка. У мужчин с серповидноклеточной анемией может развиваться приапизм вследствие окклюзии вен полового члена, и это может быть спровоцировано восстановлением либидо на фоне заместительной терапии тестостероном.

В течение первых нескольких месяцев после *повреждения спинного мозга* уровень тестостерона и сперматогенез снижаются, а уровень гонадотропинов остается в пределах нормы. Однако у некоторых мужчин уровень ЛГ или ФСГ (или обоих гормонов) может быть повышен при наличии низкого или у нижней границы нормы уровня тестостерона, что соответствует первичному гипогонадизму [308]. В случае хронического повреждения спинного мозга уровень тестостерона остается низким, а уровень гонадотропинов низким или в пределах нормы, свидетельствуя о вторичном гипогонадизме [309, 310]. Последняя ситуация может быть связана с гиперпролактинемией, развивающейся на фоне лекарственной терапии, дефицитом питания, обструктивным апноэ во сне или изнуренностью тяжестью состояния. Примерно у 40% больных при биопсии яичка выявляются нарушения сперматогенеза, но почти в 90% случаев при выделении сперматозоидов из яичка можно выделить зрелые сперматозоиды, пригодные для использования в ИКСИ [311].

Васкулиты (узловой периартериит, гранулематоз Вегенера, пурпура Шенлейна–Геноха, болезнь Бехчета) или *инфильтративные* заболевания (системный амилоидоз) могут поражать оба яичка, вследствие чего требуется орхэктомия, которая приводит к андрогенному дефициту и нарушению сперматогенеза [312–314].

ИЗОЛИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ВЫРАБОТКИ ИЛИ ФУНКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Врожденные заболевания или нарушения развития

Как описано выше, крипторхизм, миотоническая дистрофия и синдром Дауна чаще всего сопровождаются первичным гипогонадизмом, характеризующимся изолированным нарушением сперматогенеза и подъемом только уровня ФСГ. У мужчин с менее выраженными нарушениями сперматогенеза уровень гонадотропинов остается в пределах нормы, но их целесообразно классифицировать в группу первичного гипогонадизма с изолированным нарушением сперматогенеза, поскольку терапия гонадотропинами не позволяет восстановить фертильность.

Варикоцеле

Варикоцеле представляет собой расширение вен гроздевидного сплетения, окружающих семенной канатик в мошонке. Оно связано с ретроградным током крови по внутренней семенной вене, что, как правило, вызвано отсутствием или дефектом клапанов вены и в редких случаях обструкцией нормального венозного оттока за счет внешней или внутренней компрессии (при опухолях). Варикоцеле обычно развивается слева и в большинстве случаев протекает бессимптомно. Его частота в общей популяции мужчин составляет 10–15%, но у пациентов с бесплодием показатели выше (до 30–40%) [181, 315].

Взаимосвязь варикоцеле и нарушения сперматогенеза и бесплодия неизвестна [181, 315]. Примерно у 50% мужчин с варикоцеле определяются нормальные показа-

Медицинские книги
@medknigi

Микроделеции *AZFa*-локуса, который содержит гены *DDX3Y* и *USP9Y* (убиквитин-специфическую пептидазу 9, Y-сцепленную), обычно связаны с азооспермией и Сертоли-клеточным синдромом. Микроделеции *AZFb*-локуса, который включает множественные копии генов *RBMY* и *PRY* (*PTPM13*-подобные, Y-сцепленные), как правило, сопровождаются тяжелой олигозооспермией и нарушением дифференцировки первичных сперматоцитов на стадии пахитены и в редких случаях гипосперматогенезом. Микроделеции *AZFc*-локуса, который включает ген *DAZ* (отсутствует при азооспермии) и в котором выявляется большинство микроделеций Y-хромосомы, обычно приводят к нарушению дифференцировки зародышевых клеток на стадии сперматид или к гипосперматогенезу с сохранением некоторого числа зрелых сперматид. Микроделеции *AZFc*-локуса обнаруживаются примерно у 12% мужчин с необструктивной азооспермией и у 6% пациентов с тяжелой олигозооспермией. Одновременные микроделеции в области *AZFb*- и *AZFc*-локуса, как правило, проявляются азооспермией и Сертоли-клеточным синдромом.

Перед планированием ИКСИ рекомендуется проводить анализ микроделеций Yq, поскольку они могут передаваться по мужской линии [172]. При выполнении ИКСИ у мужчин с микроделециями Y-хромосомы показаны генетическое консультирование и предимплантационная или пренатальная генетическая диагностика.

Сертоли-клеточный синдром (аплазия зародышевых клеток). Сертоли-клеточный синдром, или аплазия зародышевых клеток, представляет собой редкий гистологический диагноз, при котором в семенных канальцах полностью отсутствуют зародышевые клетки и они покрыты только клетками Сертоли с небольшим фиброзом или гиалинизацией или их отсутствием [316]. У мужчин с этим синдромом наблюдаются бесплодие, нормальная андрогенизация, умеренное снижение объема яичек (10–20 $см^3$), азооспермия, нормальный уровень тестостерона и ЛГ и изолированное повышение уровня ФСГ (что указывает на тяжелую дисфункцию семенных канальцев) [317]. В редких случаях уровень ЛГ немного повышен, а ответ тестостерона на стимуляцию ХГЧ снижен, свидетельствуя о небольшой дисфункции клеток Лейдига.

Причины Сертоли-клеточного синдрома неизвестны, но считается, что он связан с врожденным отсутствием зародышевых клеток вследствие нарушения миграции гоноцитов. В некоторых семьях зародышевые клетки присутствовали до пубертатного периода, но впоследствии исчезли во время или после него. Как описано выше, гистология только клеток Сертоли может быть связана с микроделециями длинного плеча Y-хромосомы в AZF-локусе [318]. При синдроме Клайнфельтера, паротитном орхите, крипторхизме, ионизирующем излучении или использовании алкилирующих препаратов развиваются тяжелое повреждение и потеря зародышевых клеток, в результате чего семенные канальцы содержат только клетки Сертоли. Однако в случаях приобретенного Сертоли-клеточного синдрома, как правило, наблюдается обширный склероз или гиалинизация семенных канальцев, а яички, как правило, меньше по размеру.

При врожденном синдроме только клеток Сертоли бесплодие необратимо, но в случаях приобретенного синдрома иногда сохраняется фертильность.

Первичная цилиарная дискинезия (синдром неподвижных ресничек). Первичная цилиарная дискинезия, или синдром неподвижных ресничек, представляет собой редкое гетерогенное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание ресничек. Оно характеризуется преимущественно рецидивирующими инфекциями дыхательных путем (синуситы и бронхиты), которые вызваны нарушением мукоцилиарного транспорта вследствие дискинезии ресничек и приводят к развитию бронхоэктазов, а также бесплодию, связанному с астенозооспермией (неподвижные или малоподвижные сперматозоиды) из-за нарушения движений хвоста сперматозоидов [319, 320]. В половине случаев первичная цилиарная дискинезия связана с транспозицией внутренних органов и носит название «синдром Картагенера». У некоторых пациентов нарушена подвижность сперматозоидов при отсутствии патологии дыхательных путей.

Медицинские книги
@medknigi

У больных первичной цилиарной дискинезией и нарушением подвижности сперматозоидов на ультраструктурном уровне определяются изменения аксонемы, цитоскелета микротрубочек хвостового отдела сперматозоидов, особенно динеиновых ручек (комплекс двигательных белков). Почти у всех мужчин с первичной цилиарной дискинезией выявляются мутации генов, кодирующих тяжелую цепь 5 динеиновой ручки аксонемы (DNAH5), промежуточной цепи динеина 1 (DNAI1) или тяжелой цепи динеиновой ручки аксонемы 11 (DNAH11).

В таких случаях у мужчин развиваются бесплодие и изолированное нарушение подвижности сперматозоидов с нормальным количеством и морфологией, нормальным уровнем тестостерона и гонадотропинов.

Мутации рецептора ФСГ. У мужчин описаны редкие инактивирующие мутации рецептора ФСГ [58, 86]. В отличие от женщин с мутациями рецептора ФСГ, у которых развиваются первичные аменорея и бесплодие, у мужчин клиническая картина может сильнее варьировать. В ряде случаев определяется тяжелая олигозооспермия, в других — умеренная олигозооспермия или нормальная концентрация сперматозоидов с измененной морфологией. У некоторых пациентов сохранена фертильность. Уровень тестостерона находится в пределах нормы, ФСГ повышен, а ЛГ немного повышен или в норме. Возможно, что нормальная выработка тестостерона в яичке обеспечивает сохранение сперматогенеза и фертильности при отсутствии действия ФСГ.

Приобретенные заболевания

Поскольку функция семенных канальцев более чувствительна к повреждению, чем функция клеток Лейдига, у большинства мужчин с первичным гипогонадизмом, вследствие химиотерапии, ионизирующего облучения, паротитного орхита и других инфекций наблюдается изолированное нарушение сперматогенеза без андрогенного дефицита. *Алкилирующие агенты* (циклофосфамид, изофосфамид®, прокарбазин, бусульфан, хлорамбуцил), которые используются в комбинированной химиотерапии для лечения лимфомы и лейкемии, почти всегда вызывают азооспермию, которая у 2/3 мужчин проходит через 5 лет [270, 321, 322]. Циклофосфамид имеет дозозависимый эффект, и кумулятивная доза 10 мг/м^2 при лечении злокачественных опухолей, вероятно, приводит к тяжелой олигозооспермии или азооспермии, которая может быть необратимой [323]. Высокодозная химиотерапия и лучевая терапия всего тела перед трансплантацией костного мозга часто вызывают азооспермию или тяжелую олигозооспермию с повышением уровня ФСГ. У больных раком яичка, которым проводятся комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины, орхэктомия и часто лучевая терапия, сперматогенез вначале нарушается [271], но в 80% случаев он восстанавливается через 5 лет.

Мужчинам, которые хотят сохранить фертильность, перед началом химиотерапии необходимо предлагать криоконсервацию эякулята для последующего использования сперматозоидов для внутриматочной инсеминации, фертилизации *in vitro* или ИКСИ. Подавление уровня гонадотропинов агонистами ГнРГ или экзогенная терапия тестостероном неэффективны в профилактике повреждения зародышевых клеток на фоне химиотерапии.

Метотрексат и сульфасалазин могут вызывать олигоастенозооспермию, что приводит к развитию бесплодия [324]. Процесс сперматогенеза у мужчин и в особенности сперматогонии очень чувствительны к влиянию ионизирующего облучения [16, 272, 273]. Даже доза облучения 15 сГр может временно подавлять сперматогенез. Время, необходимое для восстановления сперматогенеза после лучевой терапии, зависит от подводимой дозы. Восстановление количества сперматозоидов до исходного уровня занимает от 9 до 18 мес при дозе не более 100 сГр и до 5 лет при дозе 400–600 сГр. Хотя функция клеток Лейдига более устойчива к ионизирующему излучению, при дозе более 800 сГр они могут повреждаться с развитием андрогенного

Медицинские книги
@medknigi

дефицита. Как и для химиотерапии, криоконсервация эякулята перед облучением с последующим использованием сперматозоидов в ВРТ дает шанс на сохранение фертильности.

Длительное и повторяющееся *термальное воздействие* (например, при частом использовании джакузи) на яички может нарушать сперматогенез, но, как правило, обратимо [325, 326].

Различные химические вещества, используемые в промышленности и лабораториях, могут оказывать прямое токсическое действие на яички. Примеры *токсинов окружающей среды* включают дисульфид углерода, растворитель, используемый в производстве искусственного шелка, дибром-хлорпропан, инсектицид; свинец, оксид дейтерия, этиленгликоль, кадмий, фторацетамид, нитрофураны, динитропирролы, диамины и α-хлорогидрин. Кроме того, факторы окружающей среды или ксенобиотики, например фталаты, выступают в роли антиандрогенов или эстрогенов и нарушают репродуктивную функцию; эти вещества называют «эндокринными разрушителями» [327]. Такие факторы обусловливают увеличение частоты синдрома тестикулярной дисгенезии (гипоспадия, крипторхизм, снижение количества сперматозоидов и рак яичка) [328].

Системные заболевания

Острые заболевания с фебрильной температурой могут вызывать временное нарушение сперматогенеза [328]. У пациентов с повреждением спинного мозга, приводящим к тетраплегии или параплегии, нарушение сперматогенеза может быть отчасти связано с повышением температуры мошонки вследствие потери симпатической иннервации от поясничного отдела позвоночника [328–311]. У 30–80% больных злокачественными опухолями, в частности, лимфомой Ходжкина или раком яичка, до лечения может развиваться азооспермия или олигозооспермия (в первом случае, возможно, связаны с симптомами лихорадки, ночных потов и потери массы тела) [300, 302, 304, 322].

У большинства мужчин с бесплодием и изолированным нарушением сперматогенеза нельзя установить причину. В 60–80% случаев наблюдается идиопатическая олигозооспермия или азооспермия (включая пациентов с варикоцеле) [169–171]. В случае изолированного тяжелого нарушения сперматогенеза у пациентов с первичным гипогонадизмом уровень ФСГ может быть повышен. Как указывалось выше, при менее выраженном нарушении сперматогенеза и нормальном уровне гонадотропинов пациентов также классифицируют в группу первичного гипогонадизма, поскольку терапия гонадотропинами не улучшает фертильность.

Причины вторичного гипогонадизма

ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ И НАРУШЕНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Врожденные нарушения или нарушения развития

Конституциональная задержка роста и пубертатного развития. При дифференциальной диагностике вторичного гипогонадизма важно учитывать конституциональную задержку роста и пубертатного развития, поскольку она является временной причиной вторичного гипогонадизма и самой частой причиной задержки пубертатного развития, обычно связанной с задержкой роста и низким ростом у мальчиков [141, 329, 330].

Первичные эндокринные события, которые предшествуют фенотипическим изменениям в пубертатном возрасте, включают активацию механизмов ЦНС, которые регулируют секрецию ГнРГ. Он приводит к пульсовой секреции ЛГ и далее тестосте-

Медицинские книги
@medknigi

рона, вначале в ночное время (см. рис. 3.5) и затем на протяжении всего дня [42]. Вторичные половые признаки появляются в возрасте от 9 до 13 лет под влиянием повышенного уровня тестостерона.

Первым физическим признаком пубертатного развития являются увеличение размера яичек (объем более 4 $см^3$ или длина >2,5 см) и истончение мошонки, после чего ее кожа становится морщинистой и усиливается пигментация [141, 329, 330]. В течение следующих 2 лет увеличивается длина полового члена, на лобке появляются волосы, ускоряется рост длинных костей (с пиковой скоростью увеличения роста примерно через 3 года) и развиваются другие вторичные половые признаки, включая увеличение хрящей гортани и углубление голоса. У мужчин пиковая костная масса достигается только к третьему десятилетию жизни. Существуют значительные вариации во времени начала и прогрессировании пубертатного периода и степени вирилизации, и это отчасти связано с индивидуальными генетическими и этническими особенностями. Задержку пубертатного развития следует подозревать при отсутствии признаков сексуального созревания и размере яичек менее 4 $см^3$ к 14 годам [141, 329, 330]. У мальчиков с задержкой пубертатного развития часто развивается психосоциальный стресс из-за отсутствия сексуального и физического развития, в результате чего они выглядят моложе сверстников и им сложнее заниматься спортом. Кроме сексуального развития, мальчики и их родители, как правило, обеспокоены отсутствием ростового скачка и низким ростом.

Синдром позднего пубертата, или транзиторный вторичный гипогонадизм, является причиной задержки пубертатного развития примерно в 65% случаев [141, 329, 330]. Перманентный вторичный гипогонадизм (вследствие ИГГ, опухолей гипофиза или гипоталамуса, инфильтративных процессов), который вначале трудно дифференцировать клинически от синдрома позднего пубертата, ответственен менее чем за 10% случаев задержки пубертатного развития. Другие причины, которые обычно легко выявляются при обращении, включают функциональный вторичный гипогонадизм (вследствие хронических системных заболеваний, гипотиреоза, приема препаратов) примерно у 20% пациентов и первичный гипогонадизм (синдром Клайнфелтера, паротитный орхит, химио- или лучевая терапия) или резистентность к андрогенам у 5% больных.

Синдром позднего пубертата представляет собой физиологический вариант нормального пубертатного развития, который характеризуется замедлением скорости роста, времени и темпов развития [141, 329, 330]. Учитывая повышенную частоту синдрома в семьях с недостаточностью ГнРГ (ИГГ), в ряде случаев он может представлять собой легкую форму ИГГ [331]. Других генов или генетического полиморфизма, которые бы определяли вариации в наступлении пубертатного развития, не выявлено. У 80% мальчиков с синдромом позднего пубертата выявляется наследственный анамнез задержки пубертатного развития или симптом «позднего цветка».

Клинически у мальчиков, как правило, рост (возраст, который соответствует росту мальчика в 50-м центиле) и степень сексуального развития (обычно в препубертатном или раннем пубертатном периоде) соответствуют костному возрасту, но все эти показатели отстают от хронологического возраста; другими словами, наблюдаются позднее сексуальное развитие и отставание костного возраста [141, 329, 330]. Скорость повышения роста обычно соответствует препубертатному периоду или немного ниже по сравнению со сверстниками аналогичного хронологического возраста, у которых в 12–13 лет происходит ростовой скачок.

При отсутствии нарушений обоняния или других морфологических изменений синдром позднего пубертата нельзя дифференцировать клинически или биохимически от перманентного ИГГ (см. ниже). Если у пациентов с нормальным обонянием не наступает к 18 годам спонтанный пубертатный период, это обычно свидетельствует в пользу ИГГ. Однако у некоторых пациентов с ИГГ и отсутствием обоняния (синдром

Медицинские книги
@medknigi

Каллмана) или нормальным обонянием наблюдаются спонтанная ремиссия и рецидив симптомов гипогонадизма [332, 333].

В конечном счете мальчики с синдромом позднего пубертата достигают нормального сексуального развития и роста, но на несколько лет позже, чем у сверстников [141, 329, 330]. Рост, как правило, становится нормальным, но он может не достигнуть среднего для родителей показателя. У ряда пациентов снижена пиковая костная масса. У мальчиков с синдромом позднего пубертата может развиваться тяжелый эмоциональный стресс или социальное исключение либо изоляция по причине задержки полового развития и низкого роста. В этой связи после исключения органических причин задержки пубертата в возрасте 14 лет, а иногда и раньше, рекомендуется начинать заместительную терапию тестостероном для индукции сексуального созревания и роста, которые будут соответствовать их сверстникам. Тестостерон обычно назначают в низкой дозе, с постепенным ее повышением в течение нескольких лет; его периодически отменяют для оценки наступления спонтанного пубертатного периода (см. ниже).

Врожденный гемохроматоз. Врожденный гемохроматоз представляет собой распространенное аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется патологическим увеличением всасывания железа в кишечника и его избыточным накоплением в различных тканях, преимущественно в печени, поджелудочной железе, сердце, суставах, коже, яичках и гипофизе [334, 335]. В большинстве случаев врожденный гемохроматоз связан с мутациями в гене гемохроматоза (*HFE*). Чаще всего пациенты являются гомозиготными по мутациям C282Y/C282Y (70–85%) или гетерозиготными по сложным мутациям C282Y/H63D (5–10%). В редких случаях наблюдаются другие мутации генов, регулирующих обмен железа, включая рецептор трансферрина 2 (*TFR2*), антимикробный белок гепцидин (*HAMP*), гемоювелин (*HJV*) и семейство растворимых переносчиков 40 A1 (*SLC40A1*). Гомозиготные мутации C282Y встречаются примерно у 1 из 200–400 лиц североевропейской расы.

Вне зависимости от специфической мутации, вызывающей врожденный гемохроматоз, перегрузка железом связана с недостаточным синтезом в печени гепцидина, пептидного гормона, который разрушает транспортный белок, ферропортин; это приводит к усилению всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и перегрузке железом [334, 335]. На первых этапах перегрузка вызывает повышение насыщения железом трансферрина, с последующим увеличением его уровня у большинства мужчин с гемохроматозом. По этой причине биохимическая пенетрантность высокая. Сатурация трансферрина более 45% требует исключения гемохроматоза. При отсутствии воспаления или опухоли уровень ферритина более 1000 мкг/л связан с повышенным риском цирроза печени у пациентов с гемохроматозом, поэтому рекомендуется выполнить биопсию печени или МРТ для оценки содержания в печени железа.

В отличие от биохимических нарушений, соответствующих перегрузке железом, клиническая пенетрантность врожденного гемохроматоза достаточно низкая (0,5–2,0%), и симптомы перегрузки железом (цирроз печени или печеночно-клеточный рак, СД, сердечная недостаточность или аритмия, артралгия или артрит, бронзовый цвет кожи, гипогонадизм) встречаются намного реже [334, 335]. Это может быть связано с важностью вторичного повреждения конечных органов (например, алкогольная болезнь печени), которое обусловливает клинические проявления или более раннюю диагностику из-за повышенной настороженности и скрининга. Клинические симптомы, как правило, развиваются в 40–60 лет.

У мужчин с врожденным гемохроматозом почти всегда развивается вторичный гипогонадизм, приводящий к андрогенному дефициту и нарушению сперматогенеза из-за перегрузки железом в гипофизе, которая вызывает селективную недостаточность гонадотропинов [336]. Уровень тестостерона в крови и количество сперматозоидов снижены, уровень ЛГ и ФСГ, как правило, низкий, а ответ гонадотропинов

Медицинские книги
@medknigi

на стимуляцию ГнРГ отсутствует или значительно ослаблен. При наличии цирроза печени, вызванного гемохроматозом, уровень ГСПГ может быть повышен. В результате этого, несмотря на низкий уровень свободного тестостерона, уровень общего тестостерона может находиться в нормальных пределах. Это обусловливает необходимость точного и достоверного измерения уровня свободного тестостерона для подтверждения биохимического андрогенного дефицита у мужчин с циррозом печени на фоне гемохроматоза. МРТ позволяет определить накопление железа в гипофизе. Перегрузка железом также развивается в яичках и может в части случаев приводить к снижению ответа тестостерона на стимуляцию гонадотропинами, в результате чего гипогонадизм имеет смешанный характер. Однако в большинстве случаев терапия гонадотропинами позволяет стимулировать нормальную функцию яичек, включая сперматогенез и фертильность.

После СД вторичный гипогонадизм является самой частой эндокринопатией, связанной с врожденным гемохроматозом [334–336]. Он обычно развивается у мужчин с циррозом печени, уровнем ферритина более 1500 мкг/л (на фоне хронической перегрузки железом) и СД. Поскольку при циррозе печени может повышаться уровень ГСПГ, для оценки андрогенного статуса у мужчин с гемохроматозом необходимо точное измерение уровня свободного, а не общего тестостерона. Распространенность гипогонадизма при перегрузке железом снизилась от 10–100% в старых исследованиях примерно до 6% в последних публикациях, что связано с ранней диагностикой и менее выраженной перегрузкой. Для лечения гипогонадизма можно выполнить флеботомию, обычно на ранней стадии перегрузки железом.

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм. ИГГ, также называемый гипогонадотропный евнухоидизм или врожденный гипогонадотропный гипогонадизм, представляет собой редкую, клинически гетерогенную группу состояний, характеризующихся изолированным дефицитом гонадотропинов различной степени при сохранении секреции других гормонов гипофиза [337]. У пациентов с ИГГ не наступает нормального пубертатного развития, что приводит к неполному сексуальному созреванию или евнухоидизму, андрогенному дефициту с очень низким уровнем тестостерона (обычно в пределах препубертатного возраста), низким или у нижней границы нормы уровнем ЛГ и ФСГ и к нарушению сперматогенеза. Дефицит гонадотропинов связан с нарушением нормальной выработки и действия ГнРГ, что проявляется отсутствием или изменением пульсовой секреции ЛГ (см. рис. 3.7) [47] и возможностью восстановления нормальной секреции гонадотропинов и функции яичка на фоне экзогенной пульсирующей терапии ГнРГ. Грудные дети с ИГГ могут иметь микропенис или криптохизм. В редких случаях у мужчин с нормальной вирилизацией ИГГ развивается во взрослом возрасте [338].

Примерно в 60% случаев ИГГ связан с отсутствием или снижением обоняния и носит название «синдром Каллмана» [337]. Нарушение развития обонятельных луковиц (определяется на МРТ головного мозга) объясняет отсутствие или снижение обоняния. У остальных 40% мужчин с ИГГ обоняние не нарушено. Кроме того, в ряде случаев ИГГ наблюдаются другие нарушения развития, включая дискинезию (зеркальные движения), одностороннюю агенезию почки, заячью губу/волчью пасть или высокое куполообразное нёбо, нейросенсорную глухоту, деформации костей пальцев, например синдактилию или брахидактилию (IV пястная кость), агенезию зубов, нарушения движения глаз или цветовую слепоту (дейтеранопия) и агенезию мозолистого тела.

Распространенность синдрома Каллмана составляет примерно 1 на 8000–10 000 лиц, с выраженным преобладанием у мужчин (соотношение 4:1 или 5:1) [339]. Хотя описаны Х-сцепленные рецессивные, аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные типы наследования, многие случаи являются спорадическими. Члены семьи пациента с синдромом Каллмана могут иметь различные клинические проявления, включая

Медицинские книги
@medknigi

ИГТ без потери обоняния, изолированное отсутствие обоняния или синдром позднего пубертата [50, 340]. Примерно в 30–40% случаев синдром Каллмана вызван известной мутацией генов, которые играют важную роль в миграции ГнРГ-нейронов из обонятельной плакоды в гипоталамус во время внутриутробного развития. К ним относятся мутации генов *KAL1* (10–20%), *FGFR1/KAL2* (10%), *PROK2* (5%) и *PROKR2* (5%) [50, 340].

Ген *KAL1* располагается на Х-хромосоме и кодирует гликопротеин внеклеточной адгезии, известный как аносмин-1 [50, 340]. Мутации или делеция гена *KAL1* приводят к нарушению нормальной миграции ГнРГ-нейронов из обонятельной плакоды в гипоталамус, вызывая тяжелую недостаточность ГнРГ; это является основной причиной Х-сцепленного рецессивного синдрома Каллмана (тип 1). В большинстве случаев синдрома Каллмана, связанного с мутацией *KAL1*, нарушения фенотипа более выражены и менее вариабельны, чем при других описанных генетических дефектах. У 80% пациентов определяется синкинезия, а у 30% — односторонняя агенезия почки. Ген *FGFR1* кодирует рецептор фактора роста фибробластов, который также играет важную роль в миграции нейронов ГнРГ во внутриутробном периоде [50, 340]. Мутации этого гена вызывают широкий спектр проявлений: от тяжелого аутосомно-доминантного синдрома Каллмана (тип 2) и ИГТ без потери обоняния до синдрома позднего пубертата, связанного с заячьей губой/волчьей пастью (в 30% случаев), агенезией зубов и аномалиями скелета (брахидактилией и синдактилией). Гены *PROK2* и *PROKR2* кодируют пептид и его рецептор, связанный с протеином G, который имеет большое значение для нормальной миграции ГнРГ-нейронов и развития обонятельной луковицы [50, 340]. Клинический фенотип у мужчин с мутациями *PROK2* или *PROKR2* достаточно вариабельный: от тяжелого синдрома Каллмана (тип 4 и 3 соответственно) до ИГТ без потери обоняния.

Примерно в 30% случаев ИГТ без потери обоняния связан с мутациями генов, участвующих в функции гипоталамо-гипофизарной системы (особенно в период внутриутробного развития). Они включают мутации *GNRHR*, рецептора ГнРГ (10–20% случаев), гена *KISS1R*, который кодирует рецептор для кисспептина 1/метастина — важного нейропептида, стимулирующего ГнРГ, особенно во внутриутробном периоде (2–5%), TAC3, кодирующего нейрокинин В — другого важного нейропептида, стимулирующего ГнРГ, и гена его рецептора *TAC3R*; *FGFR1/KAL2* (2–5%), *PROK2*; генов лептина (*LEP*) и его рецептора (*LEPR*), которые связаны с массивным ожирением; и в редких случаях гена ГнРГ, *GNRH1* [50, 340].

Гипогонадотропный гипогонадизм может быть компонентом сложных генетических синдромов, связанных со специфическими дисморфическими проявлениями или комбинированными гормональными нарушениями. Например, синдром CHARGE, характеризующийся колобомой глаз или аномалиями ЦНС, пороками сердца, атрезией хоан, задержкой роста и нарушениями половой системы (гипогонадизм) и аномалиями органа слуха (глухота, дисморфия ушных раковин и гипоплазия полукружных каналов), может быть связан с синдромом Каллмана или ИГТ без потери обоняния [341, 342]. Примерно в 60% случаев синдром CHARGE вызван мутацией гена хромодомена хеликазы ДНК-связывающего белка 7 (CHD7), который кодирует хроматин-ремоделирующие белки. Мутации CDH7 выявляются у 3–4% мужчин с синдромом Каллмана или ИГТ без потери обоняния, и считается, что ИГТ может быть легким вариантом синдрома CHARGE.

Х-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников характеризуется надпочечниковой недостаточностью вследствие гипоплазии и ИГТ без потери обоняния. Она вызвана мутацией гена критической области чувствительного к дозе обращения пола и наследуемой гипоплазии надпочечников Х-хромосомы 1 (*DAX1*), в настоящее время известного как *NR0B1* (ядерный рецептор подсемейства 0, группы В, член 1), который кодирует «сиротские» ядерные рецепторы. Мутации гена *SF-1* (*NR5A1*), кодирующего

Медицинские книги
@medknigi

другой «сиротский» ядерный рецептор, конвертазы прогормона 1 (*PC1*), который кодирует фермент, участвующий в посттранскрипционной обработке прогормонов гипофиза и нейропептидов, генов различных факторов транскрипции в гипофизе, включая *HESX1* (септооптическая дисплазия или синдром де Морсье), *LHX3*, *LHX4*, *POUF1* и *PROP1*, вызывают дефицит многих гормонов передней доли гипофиза и других гормонов, наряду с недостаточностью гонадотропинов. Мутации в последних факторах транскрипции могут также быть связаны со специфическими дисморфическими проявлениями. В отличие от мужчин с ИГТ, при множественных гормональных дефектах, как правило, не удается нормализовать секрецию гонадотропинов и функцию яичка на фоне длительной пульсирующей терапии ГнРГ [50, 340, 343].

При отсутствии нарушений обоняния или проявлений синдрома Каллмана (синкинезии) невозможно убедительно дифференцировать пациентов с ИГТ без потери обоняния, не связанным со сложными генетическими синдромами, от больных с синдромом позднего пубертата [141, 329, 330]. В обоих случаях может быть наследственный анамнез задержки пубертатного развития, ИГТ или синдрома Каллмана, крипторхизма, клинических проявлений задержки сексуального созревания или евнухоидизма, низкий уровень тестостерона и низкий или у нижней границы нормы уровень гонадотропинов. В отличие от мальчиков с ИГТ, которые имеют нормальный рост для своего хронологического возраста, при синдроме позднего пубертата, как правило, наблюдаются задержка роста и низкий рост. Пациенты с ИГТ могут иметь микропенис, и, как правило, у них отмечается задержка пубертатного развития до 19 лет, хотя в ряде случаев происходит спонтанное наступление пубертатного периода после 20 лет или исчезновение ИГТ во взрослом возрасте; в части случаев в последующем может развиваться рецидив заболевания [332, 333]. В настоящее время отсутствуют методы диагностики, которые позволяют полностью и достоверно дифференцировать изолированный ИГТ без потери обоняния и синдром позднего пубертата.

Как обсуждалось выше, после исключения органических причин задержки пубертатного развития (краниофарингиомы) заместительную терапию тестостероном для индукции сексуального созревания и роста необходимо начинать в возрасте около 14 лет [141, 329, 330]. Введение тестостерона периодически прекращают для оценки наступления спонтанного пубертатного периода, которое определяют по размеру яичек. Пациентам с ИГТ, как правило, проводится постоянная терапия тестостероном для достижения и поддержания сексуального созревания, хотя при синдроме позднего пубертата после восстановления спонтанной секреции гонадотропинов и тестостерона дальнейшее лечение не требуется. Примерно у 10% пациентов с синдромом Каллмана или ИГТ без потери обоняния, у которых исходно не было полового созревания или оно было частичным, после прекращения терапии симптомы гипогонадизма не рецидивируют [332, 333]. По этой причине целесообразно на короткое время прекращать терапию для оценки повторного появления симптомов гипогонадотропного гипогонадизма.

При необходимости восстановления фертильности необходимо прекратить терапию тестостероном или в ряде специализированных центров назначить пульсирующую терапию ГнРГ для стимуляции сперматогенеза. Ранее проводимая терапия тестостероном, которая могла подавлять эндогенную секрецию гонадотропинов, не влияет на последующее восстановление сперматогенеза на фоне терапии гонадотропинами [344, 345]. Терапия гонадотропинами или ГнРГ намного эффективнее стимулирует сперматогенез при наличии признаков сексуального созревания и более крупном размере яичек, а также при отсутствии в анамнезе крипторхизма или других причин первичного поражения яичка [338, 346]. Даже при отсутствии клинических признаков нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси у ряда мужчин с ИГТ имеются нарушения секреции гонадотропинов или ответа яичек на длитель-

Медицинские книги
@medknigi

ную пульсирующую терапию ГнРГ, что свидетельствует о патологии гипофиза или яичек [347].

У пациентов с ИГГ степень дефицита гонадотропинов может варьировать, о чем свидетельствует устойчивый, но атипичный характер пульсовой секреции ЛГ (см. рис. 3.7) [47]. В ряде случаев секреция ФСГ преобладает над ЛГ, что приводит к созреванию части зародышевых клеток и появлению сперматогенеза, и очень редко встречается вариант ИГГ, известный как изолированная недостаточность ЛГ, или «фертильный евнухоидный синдром» [348–350]. Он характеризуется андрогенным дефицитом в препубертатном возрасте или евнухоидизмом, связанным с недостаточностью ЛГ, но нормальным размером яичек для пубертатного или даже почти взрослого возраста. Благодаря относительно сохраненной секреции ФСГ определяются поздние стадии сперматогенеза. Однако сперматогенез в таких случаях, как правило, неполный, и пациенты могут быть бесплодными, на что указывает название синдрома. Учитывая лишь относительный дефицит гонадотропинов и наличие некоторого сперматогенеза, препараты с ЛГ-подобной активностью (ХГЧ) стимулируют выработку тестостерона клетками Лейдига и корректируют андрогенный дефицит, стимулируя сперматогенез в достаточной степени для индукции фертильности. Кроме того, описана изолированная недостаточность ФСГ при отсутствии мутаций β-субъединицы, но степень и природа нарушений пульсовой секреции гонадотропинов плохо изучены [351–353].

У пациентов с инактивирующими мутациями β-субъединицы ЛГ, как правило, отсутствует пубертатное развитие, нарушен сперматогенез или они имеют азооспермию и бесплодие [59, 354, 355]. Недавно описан случай пациента с мутацией β-субъединицы ЛГ, которая привела к частичной потере активности молекулы ЛГ (о чем свидетельствуют экспрессия стероидогенных ферментов в нескольких зрелых клетках Лейдига и низкий интратестикулярный уровень тестостерона), но с полностью сохраненным в количественном отношении сперматогенезом [80]. В этом случае полный сперматогенез развился при наличии очень низкого уровня ЛГ и интратестикулярного тестостерона и высокого уровня ФСГ. Мужчины с инактивирующими мутациями β-субъединицы ФСГ, как правило, имеют азооспермию, неопределяемый уровень ФСГ, низкий или у нижней границы нормы уровень тестостерона и высокий уровень ЛГ [80, 82–85].

Сложные генетические синдромы. Вторичный гипогонадизм может развиваться при различных сложных генетических синдромах, включая синдромы Прадера–Лабхарта–Вилли, Лоренса–Муна–Барде–Бидля, Альстрема, Бьорнстада, Берьесона–Форсмана–Леманна, Босма, Чудлей, Костелло, Гордона Холмса, Джонсона–Мак-Миллина, Джуберг–Марсиди, LEOPARD (множественные лентиго), Мартсолфа, Мебиуса–Поланда, Ройфмана, Руда и Вудхауса–Сакати [246, 259, 356–371]. Большинство из них диагностируются педиатрами и детскими эндокринологами на основании специфических дисморфических проявлений и врожденных аномалий [246]. Вторичный гипогонадизм при этих синдромах, как правило, приводит к дефициту андрогенов в препубертатном возрасте. Многие, но не все синдромы связаны с патологией ЦНС или нарушениями интеллекта. Ожирение может также обусловливать развитие гипогонадизма и указывает на наличие сложного генетического синдрома. Синдромы Прадера–Лабхарта–Вилли, Лоренса–Муна–Барде–Бидля и Альстрема связаны с первичным, а также вторичным гипогонадизмом [249, 257, 258, 260].

Приобретенные заболевания

Гиперпролактинемия. Гиперпролактинемия представляет собой частую причину вторичного гипогонадизма. Пациенты имеют низкий уровень тестостерона и низкий или у нижней границы нормы уровень гонадотропинов, а также сексуальную дисфункцию (снижение либидо и ЭД), бесплодие и гинекомастию [372]. Поскольку

Медицинские книги
@medknigi

грудная железа обычно не подвергается воздействию высокого уровня эстрогенов и прогестинов, необходимых для протоковой гиперплазии и формирования желез у женщин, высокий уровень пролактина у мужчин редко приводит к галакторее. Гиперпролактинемия вызывает недостаточность гонадотропинов, в основном за счет подавления пульсовой секреции ГиРГ, о чем свидетельствуют снижение частоты и амплитуды спонтанной секреции ЛГ и восстановление нормальной секреции ЛГ и уровня тестостерона на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов или пульсирующей терапии ГиРГ [373].

Основные причины гиперпролактинемии, приводящей к вторичному гипогонадизму, включают пролактин-секретирующую аденому, заболевания ножки гипофиза (сдавление не вырабатывающей пролактин аденомой, травматическое повреждение ножки), болезни гипоталамуса (опухоли, гранулематозные) и лекарственные препараты [372].

В отличие от женщин, у которых обычно выявляются микроаденомы, у мужчин с пролактин-секретирующей опухолью, как правило, диагностируется макроаденома из-за отсутствия симптомов, позднего обращения за медицинской помощью по поводу симптомов (сексуальной дисфункции) или, возможно, в связи с половыми различиями в биологическом поведении опухолей [374, 375]. Примерно в 10% случаев наблюдается избыточная секреция пролактина и гормона роста. У мужчин с пролактин-секретирующими макроаденомами уровень пролактина, как правило, выше 250 нг/мл, а при размере опухоли более 2 см он может превышать 1000 нг/мл. Если при очень большой макроаденоме гипофиза определяется незначительное повышение уровня пролактина, результат анализа, основанного на «сэндвич-принципе», может быть ложноотрицательным. Это связано с зависимостью величины оптической плотности от уровня вещества [376]. Такой феномен носит название «прозоны» или хук-эффекта и требует разбавления образца сыворотки. Заболевания, поражающие ножку гипофиза и гипоталамус, могут вызывать гиперпролактинемию путем прерывания гипоталамо-гипофизарной портальной системы и транспорта дофамина из гипоталамуса в гипофиз при первом варианте или уменьшения количества дофаминсодержащих нейронов в гипоталамусе во втором. При супраселлярном росте крупных, не вырабатывающих пролактин макроаденом гипофиза, которые сдавливают ножку, как правило, развивается гиперпролактинемия с уровнем 20–250 нг/мл, хотя в редких случаях он может быть выше [372].

Препараты, которые вызывают гиперпролактинемию (обычно до уровня <100 нг/мл), нарушают выработку или действие дофамина в гипоталамусе или влияют на регуляцию секреции дофамина нейротрансмиттерами ЦНС (например, серотонина) [377, 378]. Чаще всего гиперпролактинемия наблюдается при использовании антагонистов D2-рецепторов, включая типичные антипсихотики (фенотиазиды, тиоксантен[и] и бутирофенон[и]), некоторые атипичные антипсихотики (рисперидон, молиндон[н]) и препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (метоклопрамид, домперидон). Напротив, более новые атипические антипсихотики, например клозапин, оланзапин, кветиапин, зипрасидон и арипипразол, намного реже повышают уровень пролактина. К другим препаратам, реже вызывающим гиперпролактинемию, относят некоторые трициклические антидепрессанты (клопипрамин[н]), ингибиторы моноаминоксидазы (паргилин[н], клоргилин[н], который редко применяется) и антигипертензивные средства (верапамил, α-метилдопа[н] и резерпин, применяются редко). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и серотонина/норэпинефрина в целом не оказывают влияния на уровень пролактина или оно минимально.

Уровень пролактина может быть повышен у пациентов с ХБП, пропорционально степени почечной недостаточности, поскольку повышается его секреция и снижается клиренс, и это может приводить к развитию гипогонадизма, связанного с хронической

Медицинские книги
@medknigi

почечной недостаточностью. Легкая гиперпролактинемия, связанная с первичным гипотиреозом, как правило, не подавляет секрецию гонадотропинов в значительной степени и не вызывает вторичный гипогонадизм у мужчин. В случае тяжелого и длительного течения первичного гипотиреоза размер гипофиза может немного увеличиваться, что можно ошибочно принять за аденому гипофиза.

Начальная терапия должна быть направлена на устранение причины гиперпролактинемии. У мужчин с пролактин-секретирующей макроаденомой первым этапом назначают бромокриптин или каберголин [372, 374, 379]. Терапия агонистами дофаминовых рецепторов обычно приводит к снижению уровня пролактина, объема опухоли и улучшению полей зрения. Эти препараты также улучшают сексуальную дисфункцию, качество эякулята и позволяют нормализовать уровень тестостерона. При сохранении симптомов гипогонадизма на фоне адекватной терапии агонистами дофаминовых рецепторов рекомендуется назначить заместительную терапию тестостероном. При этом тестостерон ароматизируется в эстрадиол, который может действовать на лактотропы гипофиза и повышать уровень пролактина и рост опухоли, а также вызывать резистентность к дофаминергической терапии [380]. По этой причине во время заместительной терапии тестостероном необходимо проводить тщательный мониторинг размера опухоли.

У некоторых мужчин, у которых неэффективна монотерапия агонистами дофаминовых рецепторов, для стимуляции сперматогенеза и восстановления фертильности показана терапия гонадотропинами или пульсирующая терапия ГнРГ. При резистентности опухоли к дофаминергической терапии проводится хирургическое лечение или лучевая терапия, а при апоплексии гипофиза или быстро прогрессирующей опухоли, вызывающей потерю зрения, требуется срочное вмешательство. Препараты, которые вызывают гиперпролактинемию, можно отменить или заменить на другие средства, не повышающие уровень пролактина. При приеме антипсихотиков и антидепрессантов такие изменения можно сделать только после консультации психиатра [377]. Если прекращение или смена препарата невозможны, для лечения андрогенного дефицита показана заместительная терапия тестостероном. Добавление агонистов дофаминовых рецепторов на фоне приема антипсихотических препаратов следует проводить с крайней осторожностью из-за риска усиления психоза.

Опиаты. Использование опиатов или опиоидных препаратов, особенно сильных наркотических анальгетиков длительного действия, например метадона[rr] (>30 мг/сут), морфина сульфата[rr] с контролируемым высвобождением или в виде интратекальной формы или трансдермальных пластырей с фентанилом, а также избыточный прием таких веществ, как героин (диацетилморфин) или оксикодон с временным высвобождением (OxyContin), в значительной степени подавляет секрецию гонадотропинов, приводя к тяжелому андрогенному дефициту [381–384].

Длительное применение опиатов приводит к симптоматическому гипогонадизму, с развитием сексуальной дисфункции и отдаленных последствий, включая снижение минеральной плотности костной ткани и повышение риска остеопороза. Это частая причина вторичного гипогонадизма, сопровождающегося дефицитом андрогенов и нарушением сперматогенеза. В случае развития тяжелого вторичного гипогонадизма на фоне длительной терапии опиатами рекомендуется проводить заместительную терапию тестостероном. Однако краткосрочный прием опиатов или использование препаратов короткого действия (в послеоперационном периоде) могут вызывать лишь временное подавление секреции гонадотропинов и тестостерона, которое не требует коррекции.

Использование антагонистов опиатных рецепторов, включая налоксон или налтрексон, у здоровых мужчин приводит к повышению частоты пульсовой секреции ЛГ, свидетельствуя о том, что эндогенная опиатная нейрональная система в гипоталамусе оказывает отрицательное влияние на пульсовую секрецию ГнРГ [385]. По

Медицинские книги
@medknigi

этой причине экзогенный прием опиатов чаще всего вызывает снижение секреции гонадотропинов путем подавления выработки ГнРГ в гипоталамусе. Действие экзогенных опиатов на секрецию ГнРГ, возможно, опосредованно μ-опиатными рецепторами. В этом отношении селективный агонист μ-опиатных рецепторов — метадон®, вызывает более выраженное снижение секреции гонадотропинов и тестостерона, чем бупренорфин, который является частичным агонистом μ-рецепторов, δ-рецепторов и опиатоподобных рецепторов 1 (ORL1)/ноцицептивных рецепторов и антагонистом κ-опиатных рецепторов [355]. Метадон® и бупренорфин используют для детоксикации и поддерживающей терапии при опиатной зависимости.

У мужчин, длительно принимающих высокие дозы опиатов длительного действия, как правило, значительно снижен уровень ЛГ и ФСГ и нарушен сперматогенез [384, 386]. К наиболее частым изменениям в анализе эякулята у пациентов, принимающих метадон®, относят снижение подвижности (астенозооспермия), хотя также наблюдаются изменения морфологии (тератоспермия) и олигозооспермия. На сперматозоидах у людей присутствуют функциональные рецепторы к δ-, κ- и μ-опиатам [387]. По этой причине экзогенные опиаты могут оказывать прямое влияние на подвижность сперматозоидов, которое не зависит от их действия на гипоталамо-гипофизарно-яичковую ось.

Половые стероиды. Прием половых стероидов, андрогенов, прогестинов или эстрогенов подавляет секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи на уровне гипоталамуса или гипофиза или обоих органов; длительное использование может вызывать вторичный гипогонадизм, сопровождающийся дефицитом андрогенов и нарушением сперматогенеза.

Синтетические андрогены (андрогенные анаболические стероиды) и тестостерон все чаще используются подростками и мужчинами для увеличения мышечной массы и силы и повышения спортивных результатов или физической формы. С этой целью применяют крайне высокие дозы андрогенов, с различными комбинациями и длительностью действия. В различных популяциях, включая студентов высших школ и колледжей, молодых и участвующих в соревнованиях спортсменов, частота приема анаболических стероидов составляет от 1 до 6% [126, 388, 389].

На фоне длительного использования высоких доз андрогенных анаболических стероидов уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ значительно снижаются, а количество сперматозоидов уменьшается вплоть до тяжелой олигозооспермии или азооспермии [126, 388, 389]. До введения тестостерона его уровень в крови остается низким, поскольку синтетические анаболические стероиды не выявляются стандартным анализом на тестостерон. Поскольку анаболические стероиды также являются андрогенами, на фоне их приема обычно отсутствуют симптомы андрогенного дефицита, несмотря на снижение уровня тестостерона.

После прекращения длительного использования анаболических стероидов восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси, как правило, происходит в течение нескольких недель или месяцев. Однако по неясным причинам у некоторых мужчин наблюдается длительный период симптоматического гипогонадизма, который может продолжаться до нескольких лет, особенно в пожилом возрасте [126, 388, 389]. Как правило, невозможно знать, у кого из мужчин был гипогонадизм до приема анаболических стероидов, вследствие чего при тяжелой форме вторичного гипогонадизма необходимо проводить обследование, включая визуализацию зоны турецкого седла. Продолжительный вторичный гипогонадизм после применения анаболических стероидов часто приводит к сексуальной дисфункции и депрессивному настроению. Тяжелые симптомы могут потребовать продолжения использования препаратов и вызывают зависимость от анаболических стероидов. В таких случаях может потребоваться терапия тестостероном или гонадотропинами (ХГЧ) для уменьшения симптомов андрогенного дефицита или стимуляции сперматогенеза и индукции

Медицинские книги
@medknigi

фертильности. Также описано нерецептурное назначение кломифена цитрата[e] для стимуляции секреции гонадотропинов и тестостерона [390].

Длительное использование высоких доз прогестинов, например мегестрола ацетата[e] или ДМПА[e] или эстрогенов, включая диэтилбестрол[e], также подавляет секрецию гонадотропинов и функцию яичка, что приводит к вторичному гипогонадизму. Мегестрола ацетат[e] применяется для стимуляции аппетита при синдроме истощения (на фоне злокачественных опухолей или ВИЧ-инфекции). В дозах, используемых с этой целью, он вызывает тяжелый симптоматический андрогенный дефицит и подавляет сперматогенез [391]. Набор массы тела на фоне мегестрола ацетата[e] связан преимущественно с увеличением жировой, а не мышечной массы, отчасти из-за андрогенного дефицита [392]. Более важно, что мегестрола ацетат[e] может вызывать симптоматическую и потенциально угрожающую жизни вторичную надпочечниковую недостаточность [391]. Мегестрол и ДМПА[e] используют в целях медикаментозной кастрации у пациентов с раком простаты [393]. Кроме того, МПА[e] применяют с целью уменьшения либидо при психиатрических расстройствах, проявляющихся девиантным сексуальным поведением (парафилия), и в комбинации с тестостероном (для профилактики андрогенного дефицита) для подавления сперматогенеза в исследованиях по мужской контрацепции [105, 394]. Прием эстрогенов (например, диэтилбестрола при раке простаты), воздействие эстроген-содержащих веществ или избыточная продукция эстрадиола эстроген-секретирующими опухолями (например, опухоли клеток Сертоли) подавляют уровень гонадотропинов и выработку тестостерона и вызывают вторичный гипогонадизм, как правило, с выраженной гинекомастией [395–397].

Аналоги ГнРГ. Аналоги ГнРГ, как агонисты, так и антагонисты, приводят к тяжелому нарушению секреции эндогенных гонадотропинов и тестостерона (медикаментозная кастрация); они используются для лечения андроген-зависимых патологических состояний, включая местно-распространенный или метастатический рак простаты и центральный преждевременный пубертат [190, 398]. Терапия агонистами ГнРГ (лейпролид[e], гозерелин) вначале стимулирует секрецию гонадотропинов и тестостерона («вспышку»), а через 1–2 нед наблюдаются снижение регуляции ГнРГ и подавление уровня гонадотропинов и тестостерона до кастрационных значений [190]. Начальное повышение уровня тестостерона сопровождается ухудшением симптомов метастатического рака простаты, включая усиление инфравезикальной обструкции, боли в костях, патологические переломы, компрессию спинного мозга и летальный исход. Эти осложнения встречаются очень редко, и непонятно, связаны ли они напрямую с первичным повышением уровня тестостерона. Для профилактики возможных осложнений «вспышки» тестостерона при лечении метастатического рака простаты, как правило, одновременно назначают антагонисты рецепторов андрогенов (бикалутамид) [399]. В отличие от агонистов, антагонисты ГнРГ (дегареликс) вызывают быстрое подавление секреции гонадотропинов и тестостерона без эффекта «вспышки» [398].

Длительная терапия аналогами ГнРГ у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком простаты вызывает снижение уровня тестостерона до кастрационных или околокастрационных значений, с развитием симптомов тяжелого андрогенного дефицита, включая сексуальную дисфункцию со снижением либидо и спонтанных эрекций, энергии и мотивации, депрессивным настроением и раздражительностью, горячими приливами и расстройствами сна, снижением памяти и концентрации, уменьшением мышечной силы и массы, увеличением жировой массы и инсулинорезистентностью, снижением минеральной плотности костной ткани, которая приводит к остеопении или остеопорозу, гинекомастией и уменьшением роста волос по мужскому типу и снижением гемоглобина и гематокрита. Эти проявления значительно снижают качество жизни [189, 190].

Медицинские книги
@medknigi

В результате пациентам с распространенным раком простаты стали чаще назначать интермиттирующую терапию аналогами ГнРГ. Однако у значительного числа мужчин, которые прекращают терапию аналогами, функция яичек остается сниженной и уровень тестостерона остается в кастрационных или гипогонадных пределах в течение длительного времени (до 1–3 лет) [400, 401]. Факторы риска длительного подавления функции яичек включают длительную терапию агонистами ГнРГ, пожилой возраст (>70 лет) и, возможно, исходно низкий уровень тестостерона и гипогонадизм.

В крупных популяционных исследованиях показано, что длительная терапия аналогами ГнРГ повышает риск развития СД, ИБС, инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, инсульта и переломов. Вследствие этого FDA рекомендует проводить оценку факторов риска развития этих заболеваний и взвешивать преимущества и риски аналогов ГнРГ перед их назначением, а также контролировать динамику этих состояний на фоне терапии [190, 398, 402, 403]. В метаанализе, проведенном в 2011 г., обнаружено, что гормональная терапия при раке простаты неблагоприятного прогноза не повышает риск смерти от ССЗ, но снижает риск канцер-специфической смерти [404].

Гипопитуитаризм. Деструктивные или инфильтративные процессы в гипофизе или гипоталамусе часто вызывают нарушение секреции гормонов гипофиза (гипопитуитаризм) и дефицит гонадотропинов, который приводит к андрогенному дефициту и нарушению сперматогенеза. Распространенность гипопитуитаризма составляет около 1 на 2200 лиц [405, 406].

Гипопитуитаризм чаще всего связан с аденомой гипофиза и ее лечением (гипофизэктомия или лучевая терапия) или опухолями гипоталамуса или параселлярной области, включая краниофарингиому, менингиому, глиому зрительного нерва или астроцитому, метастатический рак (молочной железы, легкого, толстой кишки или простаты), пинеалому, герминому, хордому и эпендиому: эти опухоли составляют около 90% случаев [405, 406].

Другие состояния, которые поражают гипофиз или гипоталамус (или оба органа) и вызывают гипопитуитаризм, включают облучение черепа (внутричерепные опухоли, профилактика острой лимфобластной лейкемии, назофарингеальная карцинома, лучевая терапия всего тела), сосудистые расстройства (травма головного мозга, инфаркт или апоплексия гипофиза, субарахноидальное кровотечение, ишемический инсульт, сосудистые мальформации), гранулематозные или инфильтративные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз Х, гранулематоз Вегенера, гемохроматоз, перегрузка железом при трансфузионно-зависимых состояниях), инфекции (туберкулез, грибковые поражения, включая аспергиллез или кокцидиоидомикоз, базилярный менингит, энцефалит, сифилис, болезнь Уиппла), заболевания ножки гипофиза (травматическое повреждение, включая перелом основания черепа или пересечение при хирургическом вмешательстве, гранулематозные заболевания, лимфоцитарный инфундибулонейрогипофизит, инфекции, опухоли), лимфоцитарный гипофизит (в частности, лимфоцитарный инфундибулонейрогипофизит, который у мужчин встречается чаще, чем лимфоцитарный аденогипофизит, более характерный для женщин) и аутоиммунный гипофизит (с терапией ипилимумабом) [405–407].

Деструктивные или инфильтративные поражения гипофиза (нефункционирующая аденома гипофиза), как правило, приводят к постепенной и прогрессивной потере функции гипофиза. В этом случае вначале обычно развивается недостаточность ГнРГ и гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) (вторичный гипогонадизм), с последующим присоединением недостаточности ТТГ (вторичный гипотиреоз) и в конечном счете АКТГ (вторичная надпочечниковая недостаточность), вследствие чего наблюдается пангипопитуитаризм [405, 406]. Однако существует много исключений из этого порядка, в зависимости от специфической локализации и характера поражения гипофиза.

Медицинские книги
@medknigi

Например, лимфоцитарный гипофизит вызывает недостаточность АКТГ и ТТГ без нарушения выработки гонадотропинов, а после лучевой терапии на область гипоталамуса или гипофиза дефицит АКТГ встречается чаще, чем недостаточность ТТГ. Потеря выработки гормонов передней доли гипофиза даже менее предсказуема при заболеваниях гипоталамуса, отчасти из-за более дисперсного анатомического распределения его ядер, которые вырабатывают рилизинг-факторы для гормонов гипофиза. Острые деструктивные процессы, например апоплексия гипофиза, как правило, вызывают пангипопитуитаризм.

Заболевания гипоталамуса и процессы, затрагивающие высоко ножку гипофиза, могут быть связаны с несахарным диабетом, который вызывается разрушением или ретроградной дегенерацией нейронов, вырабатывающих аргинин вазопрессин, антидиуретический гормон, в супраоптических или паравентрикулярных ядрах соответственно [405, 406, 408]. Процессы, поражающие только гипофиз, не приводят к несахарному диабету.

Болезни гипоталамуса и ножки гипофиза могут вызывать гиперпролактинемию вследствие потери дофаминсодержащих нейронов или прерывания портальной системы и транспорта дофамина от гипоталамуса к гипофизу. Микро- или макроаденома гипофиза может вырабатывать пролактин, и при супраселлярном росте макроаденом, не секретирующих гормоны, или опухолей, вырабатывающих другие гормоны (гормон роста), гиперпролактинемия может быть связана с перерывом связи между гипофизом и гипоталамусом.

У мальчиков препубертатного возраста с гипопитуитаризмом, связанным с недостаточностью гонадотропинов, наблюдаются задержка развития и евнухоидизм, а при андрогенном дефиците взрослого возраста пациенты предъявляют жалобы на снижение либидо и ЭД. При обследовании больных вторичным гипогонадизмом врачу следует помнить о возможности и клинических проявлениях *дефицита других гормонов гипофиза* (АКТГ, ТТГ, гормона роста и антидиуретического гормона); *избыточной секреции гормонов аденомой гипофиза* с развитием клинических синдромов, например гиперпролактинемии, синдрома Кушинга при избытке АКТГ, гормона роста при акромегалии, гонадотропинов и свободной α- и β-субъединицы (которые, как правило, не сопровождаются синдромом избытка гормонов, но в редких случаях вызывают раннее наступление пубертатного развития) или иногда ТТГ и гипертиреоза; *эффекта сдавления*, например головной боли, зрительных расстройств, нарушений полей зрения (как правило, двусторонняя верхняя квадрантонопия или битемпоральная гемианопсия, хотя встречаются односторонние поражения с различными дефектами полей), и изредка ринореи спинномозговой жидкости, паралича черепно-мозговых нервов, эпилепсии височной доли и изменений личности [405, 406]. Важно иметь настороженность в отношении вторичной надпочечниковой недостаточности у пациентов с заболеваниями гипоталамуса или гипофиза, так как это корректируемое состояние может угрожать жизни, хотя проявляется неспецифическими симптомами и признаками. У мальчиков с гипопитуитаризмом и клинической картиной синдрома позднего пубертата может развиваться недостаточность гормона роста в сочетании с дефицитом гонадотропинов, что обусловливает низкий рост и задержку роста.

У мужчин с вторичным гипогонадизмом, связанным с гипопитуитаризмом, снижены уровень тестостерона и количество сперматозоидов, а уровень ЛГ и ФСГ остается низким или реже у нижней границы нормы или немного сниженным. Изменение уровня гонадотропинов в ответ на кратковременную или длительную стимуляцию ГнРГ не имеет клинического значения для дифференциации заболеваний гипофиза и гипоталамуса, которые вызывают дефицит гонадотропинов при гипопитуитаризме. Если недостаточность гормонов гипофиза заподозрена при первичной клинической и лабораторной диагностике, дальнейшее обследо-

Медицинские книги
@medknigi

вание включает визуализацию гипоталамуса и гипофиза, предпочтительно МРТ с контрастным усилением гадолинием, которое позволяет более точно определить наличие и степень патологии гипоталамуса и гипофиза по сравнению с КТ (хотя последний метод дает возможность выявить макро- и микроаденому гипофиза и микрокальцинаты, часто встречаемые при краниофарингиоме); исследование полей зрения и оценку дефицита или избытка гормонов передней доли гипофиза [405, 406].

Лечение направлено на коррекцию причины гипопитуитаризма и дефицита гормонов гипофиза, включая заместительную терапию тестостероном при андрогенном дефиците, вторичном к недостаточности гонадотропинов [405, 406]. После трансфеноидальных вмешательств по поводу аденомы гипофиза уровень гормонов нормализуется примерно в 50% случаев. Агонисты дофаминовых рецепторов при пролактин-секретирующих опухолях улучшают функцию гипофиза в 60–75% случаев. При необходимости восстановить фертильность терапию тестостероном прекращают и назначают гонадотропины, вначале ХГЧ. У мужчин с приобретенным дефицитом гонадотропинов без сопутствующей патологии яичек монотерапия ХГЧ позволяет стимулировать сперматогенез до уровня, достаточного для восстановления фертильности [79].

Системные заболевания

Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга). Избыточный уровень экзогенных или эндогенных глюкокортикоидов (последний вариант при болезни Кушинга или аденоме надпочечника) представляет собой распространенную приобретенную причину вторичного гипогонадизма, которая приводит к симптоматическому андрогенному дефициту в препубертатном или взрослом возрасте и к нарушению сперматогенеза [409–412]. В отличие от пациентов с аденомой надпочечника, у ряда мужчин с избытком глюкокортикоидов вследствие адренокортикального рака наблюдается избыточная секреция андрогенов (и минералокортикоидов) и отсутствуют признаки андрогенного дефицита.

Действие глюкокортикоидов основано преимущественно на подавлении секреции гонадотропинов посредством ингибирования ГнРГ в гипоталамусе, но они также оказывают прямой супрессивный эффект на функцию яичек, в результате чего развивается сочетание первичного и вторичного гипогонадизма. При этом высокие дозы иммуносупрессивной глюкокортикоидной терапии чаще всего сопровождаются снижением уровня тестостерона и низким или нормальным уровнем гонадотропинов, что соответствует вторичному гипогонадизму. В редких случаях у мужчин, получающих глюкокортикоиды, уровень гонадотропинов находится у верхней границы нормы или немного повышен, что указывает на первичный гипогонадизм.

Хотя андрогенный дефицит чаще всего наблюдается на фоне приема высоких доз глюкокортикоидов, даже доза преднизона 7,5 мг может вызывать гипогонадизм, особенно у мужчин пожилого возраста. Поскольку высокие дозы глюкокортикоидов могут подавлять уровень ГСПГ, важно подтверждать биохимический диагноз гипогонадизма с помощью точного измерения уровня свободного тестостерона (рассчитанный по формуле или определенный методом равновесного диализа показатель). В ранних исследованиях мужчин, которые длительно получали глюкокортикоиды, показано, что заместительная терапия тестостероном улучшает мышечную силу, минеральную плотность костей и качество жизни [413].

Хроническая органная недостаточность. Хроническая недостаточность органов, например цирроз печени, ХБП, хронические заболевания легких или хроническая сердечная недостаточность, является частой причиной симптоматического вторичного гипогонадизма [4, 5]. Как обсуждалось выше, хронические системные заболевания часто нарушают регуляцию гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси на различных

Медицинские книги
@medknigi

уровнях, и, как правило, наблюдается сочетание первичного и вторичного гипогонадизма, но многие болезни сопровождаются низким уровнем тестостерона и низким или нормальным уровнем гонадотропинов, что свидетельствует в пользу вторичного гипогонадизма.

Причина клинического и биохимического гипогонадизма в таких случаях имеет многофакторную природу и включает хронические заболевания сами по себе и связанные с ними состояния нарушенного питания, истощения, провоспалительные состояния (с повышенным уровнем цитокинов, включая интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли-α), прием препаратов (алкоголя, опиатов, глюкокортикоидов), хронический стресс и другие расстройства. Эти факторы играют важную роль в подавлении уровня гонадотропинов и обусловливают изменения гормонального профиля, соответствующие вторичному гипогонадизму, связанному с хронической органной недостаточностью. Степень, с которой эти факторы влияют на клинические и биохимические проявления гипогонадизма, значительно варьируют. Кроме того, биохимическое подтверждение низкого уровня тестостерона у пациентов с хронической органной недостаточностью или системными заболеваниями осложняется изменениями уровня ГСПГ. По этой причине для установления биохимического диагноза андрогенного дефицита при наличии хронических системных заболеваний необходимо определять уровень свободного тестостерона точным и достоверным методом.

Цирроз печени, связанный с различными причинами (алкогольная или неалкогольная болезнь печени), часто сопровождается изменениями гормонального профиля, которые соответствуют первичному гипогонадизму (низкий уровень свободного тестостерона, высокий уровень ЛГ, нормальный или у верхней границы нормы уровень ФСГ) при легкой и умеренной степени (класс А и В по классификации Чайлд–Пью) и вторичному гипогонадизму (низкий уровень свободного тестостерона и уровень ЛГ и ФСГ у нижней границы нормы) при тяжелой степени или терминальной стадии заболеваний печени (класс С по классификации Чайлд–Пью) [281]. С увеличением тяжести цирроза уровень ГСПГ постепенно повышается, что сопровождается нормальным или высоким уровнем общего тестостерона, несмотря на низкий уровень свободного тестостерона, и клиническими проявлениями андрогенного дефицита. У мужчин с циррозом печени часто определяются нарушения сперматогенеза и уменьшение подвижности сперматозоидов.

При алкогольном циррозе уровень эстрона и эстрадиола относительно высокий в результате повышенного синтеза андрогенов надпочечниками (андростендиона), вызванного алкоголем и его метаболитом, ацетальдегидом; снижения клиренса этих веществ печенью и последующей ароматизации андростендиона в эстрон и его превращением в эстрадиол [4, 5]. Относительная гиперэстрогения обусловливает различные клинические проявления, чаще наблюдаемые при алкоголизме, чем при неалкогольном циррозе, которые включают гинекомастию, эритему ладоней, плетору, паукообразные ангиомы и уменьшение роста волос по мужскому типу (оволосение в подмышечных впадинах и на лобке и женский тип роста). У мужчин с тяжелым алкогольным циррозом, как правило, развивается атрофия яичек (приобретают мягкую консистенцию) вследствие прямого токсического влияния алкоголя.

У пациентов с тяжелым циррозом печени снижена пульсовая секреция ГнРГ и ответ гипофиза на стимуляцию, что приводит к развитию вторичного гипогонадизма [414]. Спиронолактон, который используют для лечения отеков и асцита, связанных с портальной гипертензией, является антагонистом рецепторов андрогенов и ингибитором биосинтеза андрогенов. Его прием может вызывать симптомы андрогенного дефицита, гинекомастию и гипогонадизм. Клинические проявления обусловлены белково-калорийной недостаточностью, осложнениями цирроза (инфекция) и продолжающимся злоупотреблением алкоголем, которые приводят к снижению уровня тестостерона у хронически больных мужчин. Успешная трансплантация печени

Медицинские книги
@medknigi

позволяет улучшить, но не нормализует функцию половых органов, возможно, из-за влияния хронической иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и другими препаратами [280].

Как описано в предыдущем разделе, *ХБП* часто связана с низким уровнем тестостерона и высоким уровнем гонадотропинов, что является результатом снижения их клиренса. Такая картина соответствует первичному гипогонадизму [4, 5, 282, 283, 285]. Снижение амплитуды секреции ЛГ при ХБП свидетельствует о нарушении гипоталамо-гипофизарной функции [415].

Секрецию гонадотропинов могут также подавлять сопутствующая уремия, гиперпролактинемия, нарушение питания, провоспалительное состояние, сопутствующие заболевания (СД) и ожирение. У некоторых пациентов гормональный профиль больше соответствует вторичному гипогонадизму (низкий уровень тестостерона и нормальный или у верхней границы нормы уровень гонадотропинов). Успешная трансплантация почки, как правило, нормализует уровень тестостерона, гонадотропинов и сперматогенез [282, 283].

У мужчин с *хроническими заболеваниями легких*, особенно с хронической обструктивной болезнью легких, часто снижен уровень тестостерона [416–418]. Распространенность гипогонадизма зависит от исследуемой популяции и варьирует от 12% у мужчин в социальных учреждениях до 38% у ветеранов, хотя во второй группе намного более выражена сопутствующая патология. В популяции ветеранов примерно у 75% мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и низким уровнем тестостерона уровень гонадотропинов снижен или у нижней границы нормы, что соответствует вторичному гипогонадизму, а у остальных он был повышен, указывая на первичный гипогонадизм [417]. Сопутствующие факторы, которые влияют на клинические симптомы и биохимическую диагностику гипогонадизма у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких тяжелой степени, включают снижение мышечной массы, низкую активность и ухудшение физического состояния; нарушение питания и кахексию, хронический стресс и воспаление, препараты (например, глюкокортикоиды) и гипоксию. У мужчин с хронической обструктивной болезнью легких или идиопатическим легочным фиброзом гипоксия подавляет секрецию гонадотропинов и тестостерона, независимо от приема глюкокортикоидов [416–419]. Результаты первых исследований показали повышение мышечной массы на фоне терапии тестостероном у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и низким уровнем тестостерона, без убедительного увеличения мышечной силы, включая функцию дыхательных мышц, и отсутствие влияния на выносливость или качество жизни.

Хроническая сердечная недостаточность примерно в 25–30% случаев сопровождается биохимическим андрогенным дефицитом [420–422]. У мужчин с хронической сердечной недостаточностью и низким уровнем тестостерона, как правило, уровень гонадотропинов снижен или в пределах нормы, что соответствует вторичному гипогонадизму. При этом неизвестно, отличаются ли мужчины с застойной сердечной недостаточностью и низким уровнем тестостерона от пациентов с нормальным уровнем тестостерона в отношении симптомов и признаков или ответа на заместительную терапию тестостероном [421]. В небольшом количестве исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низким или нормальным уровнем тестостерона заместительная терапия позволяла улучшить переносимость нагрузки, силу мышц и емкость насыщения кислородом, что свидетельствует о фармакологическом эффекте тестостерона, который не зависит от наличия андрогенного дефицита.

Хронические системные заболевания. Различные хронические системные заболевания, включая СД-2, злокачественные опухоли, ревматические болезни и ВИЧ-инфекцию, могут вызывать вторичный гипогонадизм, характеризующийся низким

Медицинские книги
@medknigi

уровнем тестостерона и низким или у нижней границы нормы уровнем гонадотропинов [4, 5]. Как и при хронической органной недостаточности, клинический и биохимический гипогонадизм имеет многофакторную природу и связан с самими хроническими заболеваниями, сопутствующим ожирением (например, при СД) или нарушением питания (при злокачественной опухоли), истощением, провоспалительным состоянием, использованием препаратов (опиаты, глюкокортикоиды), хроническим стрессом и другими сопутствующими состояниями. Эти факторы подавляют уровень гонадотропинов и обусловливают вариабельность клинического и биохимического андрогенного дефицита у пациентов с системными заболеваниями. Из-за возможного влияния на уровень ГСПГ для подтверждения гипогонадизма необходимо определять уровень свободного тестостерона.

У 30–50% мужчин с СД-2 снижен уровень свободного тестостерона и низкий или у нижней границы нормы уровень гонадотропинов, что соответствует вторичному гипогонадизму [423, 424]. Низкий уровень тестостерона связан с неспецифическими клиническими проявлениями, которые могут быть вызваны дефицитом андрогенов, например сексуальной дисфункцией и снижением жизненной активности. При СД-2 часто развиваются инсулинорезистентность и ожирение умеренной степени. У пациентов с СД и умеренным ожирением низкий уровень общего тестостерона может быть следствием снижения концентрации ГСПГ, вызванного инсулинорезистентностью и действием на печень. По этой причине важно подтверждать биохимический дефицит андрогенов у этих мужчин уровнем свободного тестостерона, рассчитанного по формуле или определенного методом равновесного диализа.

Вторичный гипогонадизм и клинические проявления андрогенного дефицита могут быть вызваны сопутствующими заболеваниями и осложнениями СД, включая ожирение, атеросклеротическую болезнь сосудов, провоспалительное состояние, диабетическую невропатию и ХБП. По этой причине терапия тестостероном у мужчин с СД показана только при симптоматическом гипогонадизме, подтвержденным точным измерением уровня свободного тестостерона. Если симптомы не улучшаются при достаточной длительности заместительной терапии (6 мес), лечение следует прекратить, особенно у мужчин с исходно пограничным или немного сниженным уровнем тестостерона. У пациентов с плохо контролируемым СД-2 может снижаться уровень тестостерона и гонадотропинов, а также амплитуда и частота секреции ЛГ, чего не наблюдается при хорошем гликемическом контроле и отсутствии ожирения [425, 426].

У мужчин со *злокачественными опухолями* часто развивается вторичный гипогонадизм, характеризующийся низким уровнем тестостерона и низким или у нижней границы нормы уровнем гонадотропинов [322, 427, 428]. Как отмечалось выше, у ряда пациентов со злокачественными новообразованиями низкий уровень тестостерона сопровождается повышенным уровнем гонадотропинов, соответствуя первичному гипогонадизму. Нарушение питания, истощение (раковая кахексия), системное воспаление, использование препаратов (опиатные анальгетики, глюкокортикоиды), хронический стресс и сопутствующие заболевания могут обусловливать клинический и биохимический гипогонадизм у мужчин со злокачественными опухолями. Поскольку на фоне данных состояний может быть снижен уровень ГСПГ, для подтверждения дефицита андрогенов необходимо определять уровень свободного тестостерона.

Первичный или вторичный гипогонадизм могут развиваться до системной химиотерапии или лучевой терапии или после лечения. У 40–60% пациентов с распространенным раком (например, метастатические формы) и нарушениями питания, а также у мужчин с различными стадиями болезни Ходжкина перед химиотерапией снижен уровень свободного тестостерона при нормальном или повышенном уровне гонадо-

Медицинские книги
@medknigi

тропинов [303, 304, 322]. Низкий уровень свободного и биодоступного тестостерона выявляется у 78 и 66% пациентов соответственно, большинство из которых получали химиотерапию или лучевую терапию или их комбинацию, не включая больных с андроген-зависимыми опухолями (простата, грудная железа) или раком яичка [322, 427]. Низкий уровень тестостерона связан со снижением качества жизни и сексуальной функции [428].

У больных *ревматическими заболеваниями*, в частности системным аутоиммунным процессом, ревматоидным артритом, могут развиваться симптомы сексуальной дисфункции (снижение либидо и ЭД) с низким уровнем свободного или биодоступного тестостерона и гонадотропинов примерно в 30% случаев [429]. Вторичный гипогонадизм при ревматоидном артрите может быть отчасти связан с системным воспалением (повышение уровня цитокинов, включая интерлейкин 1 и фактора некроза опухоли-α), осложнениями (ревматоидное легкое) и терапией глюкокортикоидами, хотя он также может развиваться на ранних этапах артрита, при отсутствии осложнений и до проведения глюкокортикоидной терапии [429]. При длительно текущем артрите даже после выраженного подавления воспаления, вызванного анти-ФНО-терапией, не нормализуется уровень свободного тестостерона [430]. Заместительная терапия может улучшать симптомы андрогенного дефицита, но она не влияет на активность заболевания [431]. У мужчин с системной красной волчанкой также определяются низкий уровень тестостерона и нормальный или у нижней границы нормы уровень гонадотропинов, что соответствует вторичному гипогонадизму, или повышенный уровень гонадотропинов, указывающий на первичный гипогонадизм [432–434]. Хроническое системное воспаление, поражение крупных органов или органная недостаточность (сердце, легкие, головной мозг, почки) и терапия глюкокортикоидами могут подавлять уровень гонадотропинов и вызывать вторичный гипогонадизм. Первичная тестикулярная дисфункция может быть связана с системным и локальным воспалением или васкулитом, органной недостаточностью и использованием цитотоксичных препаратов, например циклофосфамида.

Вероятно, что гипогонадизм вносит вклад в патофизиологию ревматологических заболеваний [435, 436]. Аутоиммунные заболевания и, в частности, аутоиммунные ревматические болезни (синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), заболевания щитовидной железы (болезнь Хашимото, Грейвса) и аутоиммунные неврологические болезни (миастения гравис, рассеянный склероз) чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Стероидные половые гормоны, прежде всего эстрогены и андрогены, модулируют функцию иммунной системы путем прямого действия на иммунные клетки и могут играть роль в половых различиях иммунитета и патофизиологии аутоиммунных заболеваний.

У мужчин с *ВИЧ-инфекцией* часто наблюдается гипогонадизм, характеризующийся симптоматическим дефицитом андрогенов и нарушением сперматогенеза, с низким уровнем свободного тестостерона, вследствие сочетания первичного и вторичного гипогонадизма [437, 438]. До появления высокоактивной антиретровирусной терапии частота гипогонадизма у мужчин с ВИЧ-инфекцией достигала 50%. В настоящее время она стала ниже и не превышает 20%. При этом в 75–90% случаев низкий уровень тестостерона сопровождается низким или у нижней границы нормы уровнем гонадотропинов, что соответствует вторичному гипогонадизму [439, 440]. В оставшихся 10–25% случаях уровень гонадотропинов повышен, указывая на первичный гипогонадизм.

Как и при других хронических системных заболеваниях, гипогонадизм у мужчин с ВИЧ-инфекцией имеет многофакторную природу [4, 5]. Кроме самой ВИЧ-инфекции, снижение уровня гонадотропинов и вторичный гипогонадизм могут быть связаны с нарушением питания, истощением и кахексией, оппортунистическими инфекциями,

Медицинские книги
@medknigi

поражающими гипоталамо-гипофизарную ось (цитомегаловирус, *T. gondii*), системным воспалением (и повышенным уровнем цитокинов, включая интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли-α), приемом препаратов (опиаты, глюкокортикоиды, мегестрола ацетат®) и острыми и хроническими заболеваниями. Состояния, которые могут играть роль в развитии первичного гипогонадизма, включают поражение яичек оппортунистическими инфекциями (цитомегаловирус, *M. avium intracellulare*, *T. gondii*), злокачественные опухоли яичек (саркома Капоши, лимфома), системное воспаление и прием препаратов (химиотерапия по поводу вторичных опухолей, кетоконазол) [437–440].

Белково-калорийная недостаточность может подавлять уровень ГСПГ, а на поздних стадиях ВИЧ-инфекции он повышается. По этой причине при обследовании мужчин с ВИЧ-инфекцией на предмет гипогонадизма необходимо точно определять уровень свободного тестостерона [408, 409]. Нарушения сперматогенеза могут включать снижение подвижности и изменения морфологии; кроме того, в ряде случаев развивается атрофия яичек. Важно понимать, что ВИЧ-инфекция попадает в эякулят, даже если она не определяется в плазме крови [438]. В небольших исследованиях показано, что терапия тестостероном и андрогенные анаболические стероиды улучшают либидо и сексуальную функцию, повышают мышечную массу и силу, а также минеральную плотность костной ткани и гематокрит, снижают жировую массу, улучшают настроение, самочувствие и качество жизни у ВИЧ-инфицированных мужчин с низким уровнем тестостерона [113].

При хроническом *повреждении спинного мозга* на любом уровне, приводящем к тетраплегии или параплегии, может развиваться вторичный гипогонадизм с низким уровнем тестостерона и низким или нормальным уровнем гонадотропинов [309, 310]. У мужчин с повреждением нижних отделов спинного мозга и параплегией в течение 4 мес после травмы наблюдается транзиторное снижение уровня тестостерона, который в большинстве случаев восстанавливается [441]. Снижение уровня гонадотропинов отчасти вызвано различными состояниями, связанными с повреждением спинного мозга, включая острую и хроническую травму и стресс, сопутствующие осложнения, обструктивное апноэ во сне, ожирение или нарушение питания, гиперпролактинемию (как правило, лекарственно-индуцированную) и прием препаратов (глюкокортикоиды, опиаты, лекарства, воздействующие на ЦНС). Преимущества и риски заместительной терапии тестостероном у пациентов с повреждением спинного мозга неизвестны.

Большая талассемия, или *β-талассемия*, представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся отсутствием или выраженным снижением синтеза β-глобулиновых цепей гемоглобина, что приводит к анемии тяжелой степени, требующей пожизненного переливания крови. Это заболевание часто встречается в Средиземноморском регионе, Индии и Юго-Восточной Азии. Хронические гемотрансфузии пациентам с β-талассемией приводят к перегрузке железом в тканях и сопровождаются клиническими проявлениями, аналогичными врожденному гемохроматозу. Перегрузка железа также встречается при трансфузионно-зависимой серповидноклеточной анемии, рефрактерной апластической анемии или миелодиспластическом синдроме.

Отложение железа в яичках и гипофизе, как правило, приводит к первичному и вторичному гипогонадизму [442–444]. Гормональный профиль мужчин с перегрузкой железом в большинстве случаев соответствует вторичному гипогонадизму с низким уровнем свободного тестостерона и низким или у нижней границы нормы уровнем гонадотропинов. Гипогонадизм вследствие перегрузки железом при трансфузионно-зависимых состояниях может проявляться в препубертатном или взрослом возрасте и сопровождаться нарушением сперматогенеза. Мальчики обычно имеют низкий рост и задержку роста [445]. Лечение включает хелатную терапию, например, дефе-

Медицинские книги
@medknigi

роксамином, деферасироксом[®] или деферипроном[®]. У мужчин с длительно текущей β-талассемией хелатная терапия не влияет на гипогонадизм [446].

Серповидноклеточная анемия может быть связана с низким уровнем тестостерона и низким или у нижней границы нормы уровнем гонадотропинов, что соответствует вторичному гипогонадизму [447–449]. Снижение уровня гонадотропинов связано с перегрузкой железом (хотя встречается намного реже, чем при β-талассемии [450]), микроинсультами в области гипоталамуса и гипофиза, приемом препаратов (опиаты при хронической боли), системным воспалением, нарушениями питания, хроническими системными заболеваниями и стрессами, вторично к повторяющимся сосудисто-окклюзионным кризам. Как обсуждалось выше, у мужчин с серповидноклеточной анемией могут развиваться микроинфаркты яичка, вызванные сосудисто-окклюзионными кризами или избыточным отложением железа в яичках. У пациентов, получающих заместительную терапию тестостероном, может развиваться приапизм вследствие окклюзии вен [451].

В редких случаях мальчики или мужчины с *муковисцидозом* имеют низкий уровень тестостерона и низкий или у нижней границы нормы уровень гонадотропинов, что соответствует вторичному гипогонадизму [452]. Хронические системные заболевания и воспаление, нарушения питания и прием глюкокортикоидов подавляют уровень гонадотропинов.

Расстройства питания или тренировки на выносливость. Голодание, нарушения питания и расстройства пищевого поведения (нервная анорексия) подавляют уровень гонадотропинов и тестостерона, что приводит к симптоматическому вторичному гипогонадизму с андрогенным дефицитом (обычно проявляется снижением либидо, сексуальной активности и возможностей) и нарушением сперматогенеза. Эти проявления проходят при восстановлении потребления пищи/калорий и наборе массы тела. Период голодания 3–5 дней подавляет секрецию гонадотропинов и тестостерона и снижает амплитуду и частоту секреции ЛГ [453–455]. Пульсирующая терапия ГнРГ или низкие дозы заместительной терапии рекомбинантной метиониловой производной человеческого лептина[®] позволяют полностью устранить симптомы. Это свидетельствует о том, что кратковременное голодание подавляет синтез лептина, что, в свою очередь, приводит к снижению выработки ГнРГ гипоталамусом [456, 457]. Тяжелая белково-калорийная недостаточность, часто связанная с дефицитом других питательных веществ, может вызывать выраженное снижение уровня тестостерона и подъем уровня гонадотропинов, указывая на первичный характер гипогонадизма [454, 458].

Длительные *тренировки на выносливость* приводят к снижению уровня тестостерона, низкому или у нижней границы нормы уровню гонадотропинов и нарушению выработки и подвижности сперматозоидов, что соответствует вторичному гипогонадизму [459–461]. Тренировки с высокой интенсивностью, например в армии или у спортсменов, связаны с относительным дефицитом калорий и интенсивным стрессом, которые сильнее подавляют уровень гонадотропинов и тестостерона, чем длительные тренировки с низкой интенсивностью [453, 459, 462]. Нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси восстанавливается после прекращения тренировок и увеличения потребления калорий [463]. Других последствий андрогенного дефицита, связанного с тренировками на выносливость, кроме снижения сперматогенеза, не описано [464]. В отличие от длительных тренировок на выносливость, краткосрочные упражнения или силовые тренировки в ряде случаев приводят к острому и транзиторному повышению уровня тестостерона, которое зависит от интенсивности упражнений, предыдущих тренировок и, возможно, связано с гемоконцентрацией, снижением метаболического клиренса или повышением уровня ЛГ крови [465].

Медицинские книги
@medknigi

Ожирение легкой/умеренной степени приводит к снижению уровня ГСПГ и общего тестостерона. Свободный тестостерон, как правило, остается в пределах нормы, но он может снижаться при низком или у нижней границы нормы уровне гонадотропинов, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, включая СД-2 или обструктивное апноэ во сне [466–468]. У пациентов с морбидным ожирением, особенно при ИМТ более 40 кг/м^2, или массивным ожирением (>45 кг/м^2) снижается уровень свободного тестостерона, низкий или на нижней границы нормы уровень гонадотропинов, уменьшена амплитуда секреции ЛГ (но не частота), что соответствует вторичному гипогонадизму [469]. Мужчины с морбидным и массивным ожирением часто предъявляют жалобы на снижение либидо и сексуальную дисфункцию, но эти симптомы могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями, такими как депрессия, СД и обструктивное апноэ во сне. Бариатрические операции и снижение массы тела позволяют повысить уровень тестостерона и гонадотропинов [470–473].

Морбидное ожирение может осложняться *синдромом обструктивного апноэ во сне*. При отсутствии или неадекватном лечении снижается уровень гонадотропинов и тестостерона, независимо от ожирения и возраста [467, 474]. Адекватная терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях в ряде случаев позволяет уменьшить симптомы андрогенного дефицита и устранить вторичный биохимический гипогонадизм, особенно при выраженном ожирении и сопутствующей патологии, которая сама по себе вызывает гипогонадизм. Хотя обструктивное апноэ во сне может приводить к гипогонадизму, лечение андрогенного дефицита относительно высокими дозами тестостерона (например, при парентеральном использовании тестостерона [смеси эфиров]) может провоцировать или ухудшать течение апноэ у мужчин с предрасполагающими состояниями (ожирение и пожилой возраст) [467, 475–477].

Острые и критические заболевания. Острые и критические состояния, включая хирургические вмешательства, требующие госпитализации или лечения в отделении интенсивной терапии (инфаркт миокарда, респираторные заболевания, сепсис, ожоги, операции, политравма, инсульт, травма головного мозга, болезни печени), подавляют секрецию гонадотропинов и тестостерона посредством сочетания первичной и вторичной тестикулярной дисфункции [478, 479]. При этом преимущественный гормональной профиль на фоне острых или критических заболеваний включает низкий уровень тестостерона и низкий или у нижней границы нормы уровень гонадотропинов, что соответствует вторичному гипогонадизму. Амплитуда спонтанной секреции ЛГ снижена, а частота сохранена, поэтому пульсирующая терапия ГнРГ лишь частично позволяет скорректировать вторичный гипогонадизм, что указывает на сопутствующую патологию гипофиза и яичек [480]. По неясным причинам у пациентов с острыми или критическими заболеваниями может повышаться ароматизация тестостерона в эстрадиол и уровень эстрадиола в крови, иногда значительно [481]. В таких случаях уровень эстрадиола связан с риском летального исхода [482].

Выраженность и длительность подавления уровня тестостерона связаны с тяжестью основного заболевания и используемыми препаратами (глюкокортикоиды, опиаты) [478, 479]. Восстановление уровня тестостерона и гонадотропинов может занимать от нескольких недель до месяцев, в зависимости от тяжести и длительности заболевания, длительности подострого восстановления и реабилитации, осложнений, включая нарушение питания, приема лекарственных препаратов и сопутствующих хронических системных заболеваний или органной недостаточности. В двух последних случаях гипогонадизм может сохраняться в течение длительного времени после восстановления от острого состояния. Исходя из этого, обследование по поводу гипогонадизма не рекомендуется проводить во время острого или подострого заболевания

Медицинские книги
@medknigi

и периода восстановления. Его целесообразно отложить на несколько месяцев, после восстановления до исходного или близкого к исходному состоянию.

Старение. Как обсуждалось выше, старение связано с постепенным и прогрессивным снижением уровня общего и свободного тестостерона. В результате этого с возрастом увеличивается количество пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона в пределах гипогонадных значений [286–288]. Распространенность клинического андрогенного дефицита составляет 6–9% и повышается с возрастом, достигая 18–23% у мужчин 70–80 лет [184, 185]. Уровень гонадотропинов с возрастом увеличивается, но, как правило, превышает верхнюю границу нормы только у пожилых мужчин, обычно после 70 лет [288]. По этой причине самым частым гормональным профилем у мужчин среднего и пожилого возраста является низкий уровень тестостерона и нормальный уровень ЛГ и ФСГ, что указывает на вторичный гипогонадизм. Пульсовая секреция ЛГ нарушена и характеризуется беспорядочной секрецией со сниженной амплитудой. Она нормализуется на фоне экзогенной пульсирующей терапии ГнРГ, свидетельствуя о нарушении секреции ГнРГ гипоталамусом [290].

Наличие хронических системных заболеваний или органной недостаточности, прием препаратов, нарушения питания или синдром истощения вносят вклад в подавление секреции гонадотропинов и тестостерона. Напротив, возрастное снижение уровня тестостерона может обусловливать склонность к появлению и тяжесть клинического гипогонадизма, который развивается в этих условиях [188, 292].

В относительно небольших краткосрочных исследованиях заместительной терапии в гетерогенных популяциях мужчин пожилого возраста получены противоречивые результаты, но в большинстве работ показано положительное влияние тестостерона на строение тела (увеличение мышечной массы и снижение жировой массы), но менее убедительное влияние на силу мышц и физические возможности, минеральную плотность костной ткани, сексуальную функцию, жизненную активность и когнитивную функцию. Необходимо провести более крупные рандомизированные исследования с длительным наблюдением для определения клинической пользы и рисков (в частности, рака простаты и ССЗ), связанных с заместительной терапией у пожилых мужчин. В настоящее время терапию тестостероном следует назначать на индивидуальной основе только пожилым пациентам с клинически выраженными симптомами и признаками андрогенного дефицита и убедительно низким уровнем тестостерона, после тщательного обсуждения преимуществ и рисков терапии [113].

ИЗОЛИРОВАННОЕ НАРУШЕНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ИЛИ ФУНКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Врожденные заболевания или нарушения развития

Врожденная гиперплазия надпочечников. При отсутствии или неадекватной терапии глюкокортикоидами врожденная гиперплазия надпочечников связана с недостаточностью 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы, что приводит к избыточной секреции андрогенов надпочечников (андростендион и ДГЭА), которые превращаются в тестостерон. Повышенный уровень циркулирующих андрогенов подавляет секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи, что, в свою очередь, снижает эндогенную секрецию тестостерона и сперматогенез, приводя к вторичному гипогонадизму. Избыточная продукция андрогенов компенсирует дефицит тестостерона, поэтому вторичный гипогонадизм проявляется изолированным нарушением сперматогенеза и функции сперматозоидов [483].

Адекватная терапия глюкокортикоидами позволяет снизить избыточную продукцию андрогенов надпочечниками и, как правило, восстановить секрецию гонадотропинов и нормализовать функцию яичек, включая сперматогенез. Однако, несмотря

Медицинские книги
@medknigi

на адекватное лечение, у ряда мужчин с врожденной гиперплазией надпочечников сохраняются нарушения сперматогенеза и функции сперматозоидов, чаще всего в результате длительной неадекватной терапии и необратимого повреждения яичек, вызванного крупными опухолями из резидуальной ткани надпочечников (TART-опухоли) или избыточной дозой глюкокортикоидов. Как обсуждалось выше, избыточная доза глюкокортикоидов при врожденной гиперплазии надпочечников подавляет секрецию гонадотропинов и приводит к дефициту андрогенов и нарушению сперматогенеза.

Изолированная недостаточность ФСГ и мутации гена FSHB. Описаны редкие случаи изолированной недостаточности ФСГ при отсутствии мутации гена *FSHB*. Такие пациенты имеют изолированное нарушение сперматогенеза, характеризующееся азооспермией или тяжелой олигозооспермией, а в ряде случаев при выполнении биопсии яичка выявляется гипосперматогенез или остановка созревания [351–353]. Мужчины имеют нормальную вирилизацию, уровень тестостерона и ЛГ, низкий или неопределяемый уровень ФСГ с плохим ответом на ГнРГ или его отсутствием, нормальный уровень ингибина В и активина А (если их определять). У одного пациента на фоне монотерапии рекомбинантным человеческим ФСГ значительно повысилась концентрация сперматозоидов и восстановилась фертильность, что позволило ему иметь двух детей.

У мужчин с инактивирующими мутациями *FSHB*, как правило, имеется азооспермия с неопределяемым уровнем ФСГ, низким или у нижней границы нормы уровнем тестостерона и высоким уровнем ЛГ [82–85]. У одного пациента на фоне терапии рекомбинантным человеческим ФСГ увеличился уровень тестостерона, это указывает на то, что ФСГ-стимулированные клетки Сертоли могут усиливать ЛГ-индуцированную выработку тестостерона клетками Лейдига посредством паракринных механизмов [484].

Приобретенные заболевания

Прием или избыток андрогенов. Экзогенное введение тестостерона (у нормальных мужчин и у мужчин с частичным гипогонадизмом) [485] или стимуляция синтеза эндогенного тестостерона на фоне терапии ХГЧ [486] либо ХГЧ-секретирующими опухолями (рак яичка, легкого) [487] подавляют секрецию гонадотропинов гипофиза по механизму отрицательной обратной связи, что, в свою очередь, нарушает сперматогенез в яичках при наличии нормального или повышенного уровня тестостерона (вторичный гипогонадизм с изолированным нарушением сперматогенеза) [488, 489]. Ряд андрогенных анаболических стероидов (нандролон) также вызывает снижение уровня гонадотропинов и изолированное нарушение сперматогенеза, но при этом сохраняется достаточная андрогенная активность и отсутствуют проявления клинического гипогонадизма. Тем не менее при использовании анаболических стероидов, как правило, нарушается эндогенный синтез тестостерона, что приводит к снижению его уровня в крови.

После прекращения терапии андрогенами или ХГЧ наблюдается восстановление нормальной секреции гонадотропинов, сперматогенеза и секреции тестостерона яичками. Описано, что длительный прием анаболических стероидов у спортсменов связан с атрофией яичек и тяжелой олигозооспермией или азооспермией, которая сохраняется в течение нескольких месяцев или лет после прекращения терапии. В случае нарушения сперматогенеза на фоне анаболических стероидов эффективна терапия ХГЧ, с возможным добавлением кломифена цитрата* (нерецептурное показание) [390, 490]. Терапия тестостероном в комбинации с прогестинами у здоровых мужчин представляет собой основную стратегию подавления сперматогенеза, которая изучалась в последних исследованиях мужской контрацепции [150].

Злокачественные опухоли. Онкологические заболевания, которые часто встречаются у мужчин репродуктивного возраста (рак яичка, болезнь Ходжкина), в 30–60% слу-

Медицинские книги
@medknigi

чаев сопровождаются нарушением сперматогенеза и функции сперматозоидов до химио- или лучевой терапии [302–304, 322]. У мужчин, которые перед лечением сдавали сперму для криоконсервации, показатели эякулята нарушены в 64%, а живые сперматозоиды отсутствуют в 12% случаев [491].

В популяционных исследованиях показано, что рак яичка связан с бесплодием. Эта связь может отражать патологию развития яичка, которая носит название «синдром тестикулярной дисгенезии», вызванный воздействием гонадотоксинов из окружающей среды или эндокринными факторами (например, эстрогенами) или обусловленный генетической предрасположенностью [302, 322, 492]. Синдром тестикулярной дисгенезии также связан с крипторхизмом и гипоспадией. Неопущение яичка повышает риск развития рака и нарушения сперматогенеза. Влияние на сперматогенез может оказывать эктопическая секреция ХГЧ и, возможно, повышение температуры мошонки, связанное с опухолью [492]. Лимфома Ходжкина и другие лимфомы и лейкемии могут сопровождаться лихорадкой, потерей массы тела и системным воспалением [492]. Эти опухоли в ряде случаев поражают яичко. Сочетание данных факторов может играть роль в нарушении сперматогенеза. У мужчин с этими опухолями и системными заболеваниями, симптомами или воспалением уровень тестостерона может быть у нижней границы нормы, уровень гонадотропинов снижен и выявляется патоспермия, что соответствует вторичному гипогонадизму, который вызывает изолированное нарушение выработки или функции сперматозоидов.

Гиперпролактинемия. Как обсуждалось выше, у пациентов с тяжелой гиперпролактинемией (уровень пролактина >200 нг/мл) развивается вторичный гипогонадизм, который проявляется дефицитом андрогенов и подавлением сперматогенеза. Легкая гиперпролактинемия может быть связана с изолированным нарушением сперматогенеза [493]. В большинстве случаев уровень гонадотропинов и тестостерона находится в пределах нормы, а агонисты дофаминовых рецепторов не улучшают сперматогенез [494]. По этой причине гиперпролактинемия не обусловливает нарушения сперматогенеза и, возможно, в большинстве случаев не имеет клинического значения. У большей части пациентов нарушения сперматогенеза и функции сперматозоидов вызваны первичной патологией яичка, например идиопатической олигозооспермией или азооспермией. В редких случаях у мужчин с умеренной гиперпролактинемией (уровень пролактина 100–200 нг/мл) уровень тестостерона и гонадотропинов находится у нижней границы нормы, а изолированное нарушение сперматогенеза поддается коррекции агонистами дофаминовых рецепторов [493].

Синдромы нечувствительности к андрогенам

ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Врожденная нечувствительность к андрогенам и синдромы нечувствительности, как правило, связаны с нарушением действия гормонов вследствие мутаций гена рецептора андрогенов или гена 5α-редуктазы 2-го типа, *SRD5A2* [120, 131, 495, 496]. Мальчики с тяжелыми нарушениями при рождении имеют женский фенотип, как при синдроме полной нечувствительности к андрогенам (предыдущее название «синдром тестикулярной феминизации») или промежуточные половые органы с нарушением половой дифференцировки 46,XY (старый термин — «мужской псевдогермафродитизм») [496]. У пациентов с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам в препубертатном периоде или взрослом возрасте развиваются андрогенный дефицит различной степени и нарушения развития мужских половых органов от легкой до тяжелой степени.

Мужчины с синдромом полной нечувствительности, как правило, имеют женский фенотип с нормальным развитием грудных желез, первичной аменореей и уменьше-

Медицинские книги
@medknigi

нием роста волос на теле [496]. При тяжелой нечувствительности к андрогенам наблюдается отсутствие роста волос по мужскому типу на лице, в подмышечных впадинах и на лобке; нормально развитые наружные женские половые органы и дистальные $^{2}/_{3}$ влагалища; внутренние мужские половые органы плохо развиты или отсутствуют (простата, придатки яичка, семенные пузырьки и семявыносящие протоки) в результате резистентности к андрогенам во внутриутробном периоде. У взрослых мужчин с синдромом полной нечувствительности развиваются грудные железы за счет превращения нормального или повышенного количества тестостерона (секретируется яичками в пубертатном возрасте) в эстрадиол. Поскольку яички, расположенные в брюшной полости или паховом канале, секретируют АМГ во внутриутробном периоде, женские внутренние половые органы (проксимальная часть влагалища, матка и фаллопиевы трубы) отсутствуют.

Описаны значительные различия в клинической картине синдрома частичной нечувствительности к андрогенам [496]. В некоторых случаях при рождении имеются половые органы промежуточного типа, в других в пубертатном периоде или взрослом возрасте появляются небольшие изменения половых органов либо происходит относительно нормальное развитие половых органов. Клинические проявления андрогенного дефицита и нарушения мужского сексуального развития варьируют от тяжелого нарушения до практически нормальной вирилизации с бесплодием. Мужчины с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам часто имеют нарушения половой дифференцировки, например микрофаллос, гипоспадию, патологию мошонки (раздвоение мошонки), крипторхизм и гинекомастию (наблюдается почти во всех случаях).

Синдром частичной нечувствительности к андрогенам из-за вариаций клинической картины включает различные состояния, которые раньше описывали как синдром Рейфенштейна, Лабса, Роузвотера и Гилберта–Дрейфуса. Например, синдром Рейфенштейна характеризуется гипоспадией, гинекомастией, нарушением вирилизации, небольшим объемом простаты, крипторхизмом и нарушением сперматогенеза. Однако даже в одной семье у различных членов клиническая картина может быть различной. У одних родственников может отсутствовать гипоспадия, у других не нарушена вирилизация. Учитывая степень различия клинических проявлений, старые названия не имеют клинического смысла [496].

У ряда мужчин с синдромом частичной резистентности к андрогенам половые органы нормально развиты и определяется только изолированное нарушение сперматогенеза (идиопатическая олигозооспермия или азооспермия). В редких случаях она сопровождается гинекомастией, высоким или у верхней границы нормы уровнем тестостерона и повышенным уровнем ЛГ. Такой вариант называется *«минимальная форма синдрома нечувствительности к андрогенам»* [131, 495].

При синдроме полной и частичной нечувствительности к андрогенам уровень тестостерона повышен или у верхней границы нормы, уровень ЛГ повышен, а ФСГ остается в пределах нормы. Большинство мужчин с синдромом полной или частичной нечувствительности к андрогенам имеют аутосомно-рецессивные мутации гена рецептора андрогенов на Х-хромосоме, которые изменяют ее первичную последовательность и структуру (почти всегда наблюдается при полной нечувствительности) или функцию, что приводит к нарушению связывания андрогенов с рецептором, связыванию рецептора с ДНК или трансактивацией рецептора [131, 495]. У мужчин с нечувствительностью к андрогенам генотип рецептора довольно слабо коррелирует с клиническим фенотипом. В ряде случаев при частичной или минимальной нечувствительности отсутствуют мутации рецептора андрогенов, и заболевание, вероятно, связано с большим количеством CAG-повторов в гене рецептора, мутациями *SRD5A2* или коактиваторов и корепрессоров, которые регулируют функцию рецептора.

Медицинские книги
@medknigi

Повышение количества тринуклеотидных повторов в первом экзоне рецептора андрогенов приводит к удлинению полиглутаминового тракта в концевом домене рецептора андрогенов[134]. Длина CAG-повторов обратно коррелирует с функцией и действием рецептора. Патологическое повышение количества до 40–62 последовательностей (в норме, 11–35) вызывает синдром Кеннеди — редкое нейродегенеративное заболевание. Считается, что оно вызвано нейротоксичностью внутриклеточной агрегации измененных рецепторов андрогенов и связанных с ними корегуляторных протеинов (см. выше) [132, 133]. Мужчины с синдромом Кеннеди имеют клинические проявления частичной резистентности к андрогенам, включая гинекомастию, сексуальную дисфункцию, олигозооспермию или азооспермию и бесплодие, которые сопровождаются высоким уровнем тестостерона и высоким или нормальным уровнем гонадотропинов. Увеличение длины CAG-повторов в нормальных пределах связано со снижением вирилизации, гинекомастией, нарушением сперматогенеза и бесплодием, хотя эти данные подтверждены не во всех исследованиях [134].

Недостаточность 5α-редуктазы, вызванная аутосомно-рецессивной мутацией *SRD5A2*, представляет собой редкую причину синдрома частичной нечувствительности к андрогенам [120]. Пациенты, как правило, имеют половые органы промежуточного типа, к проявлениям которых относят клиторопоподобный фаллос, выраженное раздвоение мошонки, наличие входа во влагалище и промежностную или мошоночную гипоспадию (термин «псевдовагинальная промежностно-мошоночная гипоспадия»), атрофию простаты и расположение яичек в паховом канале, или мошонке, или иногда в брюшной полости (крипторхизм). В отличие от мужчин с синдромом нечувствительности к андрогенам, дифференциация структур вольфова протока не нарушена, и у пациентов имеются нормальные придатки яичка, семенные пузырьки, семявыбрасывающие и семявыносящие протоки. Секреция АМГ яичками плода вызывает регрессию структур мюллерова протока, поэтому женские внутренние половые органы не развиваются.

Поскольку половые органы промежуточного типа больше напоминают женский вариант, пациенты с недостаточностью 5α-редуктазы обычно растут как девочки [120]. При этом в пубертатном возрасте значительно усиливается секреция тестостерона яичками и наступает частичная вирилизация (рост полового члена, появление морщинистости и пигментации кожи мошонки, увеличение мышечной массы и роста, углубление голоса, повышение либидо и спонтанные эрекции), и в ряде случаев больные в пубертатном возрасте принимают мужскую роль, в зависимости от сложных психосоциальных факторов и культурных особенностей. У пациентов сохранена функция сальных желез. Поскольку для нормального действия андрогенов в коже и простате требуется превращение тестостерона в ДГТ под влиянием 5α-редуктазы, в случае ее недостаточности отсутствует рост волос по мужскому типу, а простата не пальпируется. У таких пациентов не описано случаев рака простаты и ДГПЖ.

У мужчин с недостаточностью 5α-редуктазы уровень тестостерона повышен или у верхней границы нормы, уровень ЛГ и ФСГ в пределах нормы или немного повышен, а уровень ДГТ снижен. В результате крипторхизма нарушается сперматогенез (олигозооспермия или азооспермия), но в ряде случаев описаны нормальные показатели эякулята в случае опущения яичек. Пациенты с синдромом полной нечувствительности к андрогенам, как правило, растут как женщины, и им проводятся орхэктомия (особенно при наличии крипторхизма) и заместительная терапия эстрогенами [496]. У мужчин с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам или недостаточностью 5α-редуктазы для индукции вирилизации используют высокие дозы тестостерона, которые повышают его уровень в крови выше нормы и нормализуют уровень ДГТ [496].

Медицинские книги
@medknigi

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Антагонисты андрогеновых рецепторов (флутамид, бикалутамид и нилутамид[н]) вызывают резистентность к андрогенам и используются для лечения андроген-зависимого рака простаты [497]. Другие препараты, включая спиронолактон, ципротерона ацетат[н], марихуану и H_2-гистаминоблокаторы (конкретно циметидин), обладают антагонистической активностью к рецепторам андрогенов [498–502].

Мужчины с целиакией и глютенчувствительной энтеропатией могут иметь проявления дефицита андрогенов, включая снижение вирилизации, сексуальную дисфункцию, нарушение сперматогенеза и функции сперматозоидов и бесплодие. Кроме того, у них определяется высокий или у верхней границы нормы уровень общего и свободного тестостерона и высокий уровень ЛГ, что свидетельствует о резистентности к андрогенам [503–506]. В ряде случаев проявления андрогенного дефицита и биохимической резистентности могут уменьшаться на фоне безглютеновой диеты и улучшения атрофии кишечника [505]. Целиакия может сопровождаться нарушениями питания, дефицитом питательных веществ, хроническими системными заболеваниями и гиперпролактинемией, которые влияют на клинические проявления. При целиакии уровень ДГТ может снижаться, несмотря на высокий уровень тестостерона, свидетельствуя о частичной недостаточности 5α-редуктазы, что также может играть роль в резистентности к андрогенам. Основным источником циркулирующего ДГТ является превращение тестостерона под действием фермента 5α-редуктазы 1-го типа в коже и печени [504]. Однако 5α-редуктаза также присутствует и в кишечнике, поэтому снижение активности фермента в активную фазу целиакии может приводить к снижению уровня ДГТ.

Лечение андрогенного дефицита

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ГИПОГОНАДИЗМА

Установив причины гипогонадизма, перед началом заместительной терапии тестостероном необходимо определить, какой характер они носят: функциональный или органический [188]. Органический гипогонадизм связан с врожденными, деструктивными, инфильтративными процессами или нарушением развития гипоталамуса, гипофиза или яичек, что приводит к перманентному гипогонадизму. Органический гипогонадизм проявляется клинически очевидным тяжелым дефицитом андрогенов (также носит название «классический гипогонадизм»). Большинство причин первичного гипогонадизма и часть причин вторичного гипогонадизма носят органический характер. Функциональный гипогонадизм связан не с деструкцией, а с подавлением функции гипоталамуса, гипофиза или в редких случаях яичек, которое может быть обратимым или излечимым. Лекарственно-индуцированный первичный гипогонадизм относится к функциональному. Многие случаи вторичного или сочетания первичного и вторичного гипогонадизма развиваются вследствие функционального снижения уровня гонадотропинов.

Перед заместительной терапией тестостероном следует проводить лечение функциональных причин, поскольку оно позволяет уменьшить выраженность клинического и биохимического дефицита андрогенов или устранить его. Например, для лечения функционального гипогонадизма, вызванного гиперпролактинемией, можно отменить препараты, которые ее вызывают или назначить агонисты дофаминовых рецепторов. Отмена опиатов, глюкокортикоидов, препаратов, воздействующих на ЦНС, или прогестинов может привести к восстановлению уровня тестостерона. При дефиците питательных веществ можно назначить их дополнительный прием или набрать массу тела. У пациентов с морбидным ожирением снижение массы тела с

Медицинские книги
@medknigi

помощью диеты или бариатрических операций позволяет уменьшить выраженность симптомов гипогонадизма. При обструктивном апноэ сна эффективно постоянное положительное давление в дыхательных путях, а при СД-2 — снижение массы тела и уменьшение инсулинорезистентности. В случае злоупотребления алкоголем показаны лечение алкогольной зависимости и отказ от употребления алкоголя. Однако во многих случаях функциональные причины гипогонадизма не удается скорректировать, либо это требует длительного периода времени (терапия опиатами или глюкокортикоидами при хронических заболеваниях), поэтому показана заместительная терапия тестостероном.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЕСТОСТЕРОНОМ

Цели лечения

Общей целью заместительной терапии тестостероном является коррекция или уменьшение клинических проявлений андрогенного дефицита у мужчин с первичным или вторичным гипогонадизмом. Поскольку специфические симптомы варьируют в зависимости от стадии полового развития, цели терапии также отличаются в соответствии с возрастом пациента — мальчик препубертатного возраста или взрослый мужчина [6, 113]. У мальчиков с препубертатным дефицитом андрогенов и задержкой пубертатного развития цели заместительной терапии включают следующее [141, 329, 330]:

- индуцировать и поддержать развитие вторичных половых признаков, включая рост полового члена и мошонки и оволосение по мужскому типу;
- повысить массу и силу мышц;
- стимулировать минеральную плотность костной ткани, приобретение пиковой костной массы и линейного роста костей без остановки роста за счет преждевременного закрытия эпифизов;
- стимулировать либидо и спонтанные эрекции;
- повысить энергию, настроение и мотивацию;
- стимулировать увеличение хрящей гортани и углубление голоса;
- увеличить количество эритроцитов до нормальных значений у мужчин.

Тестостерон также стимулирует рост дополнительных половых желез (семенные пузырьки и предстательная железа), что приводит к выработке семенной жидкости и повышению объема эякулята, но он не стимулирует сперматогенез в достаточной степени, чтобы восстановить фертильность. Самой частой причиной задержки пубертатного развития является не патологическое состояние, а, скорее, синдром позднего пубертата. Для заместительной терапии тестостероном у мальчиков с задержкой полового развития используют низкие дозы для избегания преждевременного закрытия эпифизов и остановки роста. Терапия проводится по интермиттирующей схеме до тех пор, пока не наступит пубертатный период (см. ниже). Если он не наступает, можно постепенно повысить дозу тестостерона до взрослого уровня [141, 329, 330]. Цели заместительной терапии при гипогонадизме у взрослых включают следующее [6, 113]:

- улучшить сексуальную функцию и активность путем восстановления либидо и улучшения эректильной функции;
- увеличить мышечную массу и силу с возможным улучшением физических функций и возможностей;
- повысить минеральную плотность костной ткани, снизив риск переломов;
- повысить энергию, настроение и мотивацию;
- увеличить гематокрит до нормальных значений у мужчин;
- восстановить рост волос по мужскому типу.

Недавно появившаяся гинекомастия, которая, как правило, протекает симптоматически, может регрессировать на фоне терапии тестостероном, но тяжелая или дли-

Медицинские книги
@medknigi

тельно текущая гинекомастия требует хирургического лечения. Для восстановления сперматогенеза необходима относительно высокая интратестикулярная концентрация тестостерона, которой нельзя достичь при экзогенном приеме. По этой причине заместительная терапия тестостероном не стимулирует сперматогенез, не увеличивает размер яичек и не восстанавливает фертильность. Лечение бесплодия у мужчин с гипогонадизмом, как правило, возможно только в случаях вторичного гипогонадизма и дефицита гонадотропинов; для индукции сперматогенеза и восстановления фертильности проводится терапия гонадотропинами или ГнРГ [507].

Нормальные показатели тестостерона у взрослых имеют широкий диапазон и обычно основаны на результатах исследований здоровых молодых мужчин в утреннее время. У молодых мужчин с андрогенным дефицитом заместительная терапия тестостероном оказывает положительное действие, поскольку уровень тестостерона повышается до нормальных значений. С возрастом концентрация тестостерона в крови постепенно и прогрессивно снижается, но физиологическая значимость возрастного снижения остается неясной. В первых исследованиях у пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона показана умеренная клиническая эффективность заместительной терапии, которая повышает уровень тестостерона до нормальных показателей молодых мужчин. По этой причине целью заместительной терапии при гипогонадизме является восстановление уровня тестостерона до нормальных показателей, вне зависимости от возраста [113].

Дозозависимый эффект тестостерона варьирует в различных органах-мишенях и для разных клинических показателей [508]. Например, при увеличении дозы действие тестостерона на мышечную массу продолжает усиливаться. На фоне терапии мышечная масса повышается, когда уровень тестостерона возвращается к нормальным значениям, и продолжает расти, когда уровень тестостерона переходит верхнюю границу нормы. Напротив, действие тестостерона на либидо зависит от пороговой дозы: либидо повышается, когда уровень тестостерона возрастает до нижней границы нормы, но дальнейшее его увеличение до нормальных или супрафизиологических показателей не приводит к более выраженной стимуляции либидо.

У мужчин с тяжелым, длительно текущим андрогенным дефицитом заместительная терапия тестостероном вызывает глубокие изменения сексуальности, поведения и физической формы, которые могут по-разному восприниматься пациентами и их партнерами, что может вызывать серьезные проблемы в коррекции дозы. Чтобы избежать проблем, важно информировать и консультировать мужчин с гипогонадизмом и их партнеров относительно изменений строения тела и поведения, которых можно ожидать на фоне заместительной терапии. У некоторых пациентов с тяжелым, длительно текущим гипогонадизмом начало терапии с низких доз (тестостерон энантат* или ципионат* 100 мг внутримышечно каждые 2 нед, пластырь с тестостероном* 2,5 мг/сут, гель с тестостероном 2,5 г/сут) в течение нескольких месяцев и последующим увеличением дозы обеспечивает более плавный переход от гипогонадизма в эугонадизм и может создать меньше трудностей в коррекции дозы [509].

Поскольку у пожилых пациентов с гипогонадизмом снижен метаболический клиренс тестостерона, для достижения терапевтического уровня можно использовать более низкую дозу [510]. В ряде ситуаций, например при ДГПЖ с симптомами тяжелой степени или наличии нескольких сопутствующих заболеваний, нецелесообразно назначать полную дозу препарата. В таких случаях более правильно назначить низкие дозы тестостерона (тестостерона энантат* или ципионат* 50–100 мг внутримышечно каждые 2 нед, пластырь с тестостероном* 2,5 мг/сут, гель с тестостероном 2,5 г/сут). Низкой дозы может быть достаточно для получения положительного эффекта, но при этом минимизируется нежелательный риск стимулирования роста предстательной железы.

В исследованиях форм дозирования с коротким действием (пероральный тестостерон ундеканоат* и сублингвальный тестостерон циклодекстрин*) показана потен-

Медицинские книги
@medknigi

циальная эффективность заместительной терапии низкими дозами тестостерона, которая оказывает анаболическое действие, несмотря на то что уровень тестостерона не достигает нормальных значений [511, 512]. Здесь можно привести аналогию с использованием гидрокортизона для заместительной терапии глюкокортикоидной недостаточности, при котором длительность биологического действия гидрокортизона на ткани не отражается его уровнем в крови. У некоторых молодых мужчин, у которых причиной гипогонадизма является сопутствующая терапия агонистами ГнРГ, краткосрочная терапия низкими дозами тестостерона энантата* (50 мг в неделю внутримышечно) повышает мышечную силу [513].

Гипогонадизм вследствие дефицита гонадотропинов может быть связан с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы, которые требуют специфического лечения, наряду с заместительной терапией тестостероном. По этой причине перед началом терапии необходимо провести тщательное обследование для определения причины вторичного гипогонадизма. Например, опухоли гипофиза или гипоталамуса могут создавать эффект сдавления, вызывая расстройства зрения, или сопровождаться дефицитом или избыточной секрецией других гормонов гипофиза. Эти опухоли требуют хирургического удаления или лучевой терапии, дополнительного замещения гормонов, медикаментозной терапии или комбинации этих методов для снижения избыточной секреции гормонов. В некоторых случаях устранение причины вторичного гипогонадизма позволяет скорректировать гипогонадизм (отказ от приема препаратов, которые вызывают гиперпролактинемию или дефицит гонадотропинов). Мужчинам с гипогонадизмом и нормальными яичками, которые заинтересованы в рождении детей, для стимуляции сперматогенеза, восстановления фертильности и коррекции дефицита андрогенов показана заместительная терапия гонадотропинами, а не тестостероном. Аналогично при вторичном гипогонадизме, связанном с заболеваниями гипоталамуса, пульсирующая терапия ГнРГ позволяет стимулировать секрецию тестостерона и сперматогенез и восстановить фертильность.

Для оптимального лечения гипогонадизма большое значение имеет многосторонний клинический подход. Необходимо учитывать другие причины, помимо андрогенного дефицита, которые могут вызывать симптомы, чтобы правильным образом подобрать лечение. У мужчин с гипогонадизмом, которых преимущественно беспокоит сексуальная дисфункция, основной причиной ЭД является нейрососудистая патология или использование определенных препаратов. В таких случаях одной заместительной терапии тестостероном недостаточно для полного восстановления эрекции и обеспечения удовлетворительного полового акта. Дополнительно может потребоваться терапия ингибиторами ФДЭ-5 (силденафил, варденафил или тадалафил) [513, 514], интракавернозное или интрауретральное введение $ПГЕ_1$ [алпростадила (Muse)] или вакуумная терапия. При гипогонадизме и остеопорозе крайне важно проводить тщательное обследование других основных причин потери костной ткани (недостаточность витамина D, злоупотребление алкоголем, курение, препараты, гиподинамия, первичный гиперпаратиреоз) и их коррекцию. Также следует уделить внимание мероприятиям по предотвращению падений для снижения риска переломов.

Формы дозирования тестостерона

В табл. 3.10 представлены формы дозирования, которые используются для лечения мужского гипогонадизма [6, 113]. В США одобренные препараты включают парентеральный тестостерон [смесь эфиров] короткого и длительного действия, который вводят внутримышечно; трансдермальный пластырь и гель или растворы; трансбуккальные таблетки и назальный гель.

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 3.10. Лечение мужского гипогонадизма во взрослом возрасте

Форма дозирования	Доза	Преимущества	Недостатки
Лечение андрогенного дефицита			
Формы, доступные в США			
Парентеральный тестостерон (смесь эфиров)			
Тестостерона энантат* или ципионат*, внутримышечные инъекции	*Взрослые:* 150–200 мг внутримышечно каждые 2 нед или 75–100 мг внутримышечно каждую неделю. *Мальчики препубертатного возраста:* 50–100 мг ежемесячно или 25–50 мг каждые 2 нед, с повышением дозы до 50–100 мг каждые 2 нед, и далее до взрослой дозы в течение 2–4 лет или до наступления спонтанного пубертатного периода	Широкое клиническое применение. Низкая стоимость, самостоятельное введение. Некоторая гибкость схемы дозирования	Внутримышечные инъекции, дискомфорт. Симптоматические колебания уровня тестостерона (от супрафизиологического после инъекции до уровня ниже или у нижней границы нормы перед следующим введением). Частые внутримышечные инъекции для снижения колебаний уровня тестостерона. Чаще развивается эритроцитоз, чем при трансдермальной форме
Тестостерона ундеканоат*, внутримышечные инъекции	750 мг на 0-й и 4-й неделе, далее каждые 10 нед	Более редкое введение. Поддержание нормального уровня тестостерона в течение более длительного времени. Отсутствуют выраженные колебания симптомов	Стратегия оценки рисков и смягчения их последствий (REMS): медленное глубокое введение в клиниках (нельзя вводить самостоятельно); 30-минутное наблюдение на предмет микроэмболии легочной артерии и анафилаксии. Внутримышечные инъекции, дискомфорт. Большой объем препарата (3 мл). Нельзя вводить самостоятельно. Редко после инъекции развивается кашель. Длительное сохранение уровня тестостерона после прекращения терапии в случае развития нежелательных явлений
Трансдермальные формы тестостерона			
Пластырь с тестостероном* (накожный)	2 или 4 мг (один пластырь) или 6 мг (один пластырь 2 мг и один пластырь 4 мг), наносится ежедневно на участки кожи, не подверженные давлению	Уровень тестостерона от низкого до средненормального. Симулирует нормальный циркадный ритм. Не требуются инъекции. Реже развивается эритроцитоз, чем при использовании парентеральных форм. Быстрая отмена терапии, если развиваются нежелательные явления	Частое раздражение кожи. Уровень тестостерона у нижней границы нормы: могут потребоваться два пластыря. Плохая адгезия к коже при избыточном потоотделении. Ежедневное применение. Стоимость выше, чем у парентеральных форм
Гель и раствор тестостерона	1% гель с тестостероном: 5–10 г геля (получаемая доза 5–10 мг) наносится ежедневно на плечи или верхнюю часть рук. Доступен в виде саше из алюминиевой фольги по 2,5 или 5,0 г, тюбика 5 г и дозированной помпы, которая при одном нажатии выделяет 1,25 мг.	Стабильный уровень тестостерона от нижней до верхней границы нормы. Не требуются инъекции. Небольшое раздражение кожи. Гибкость схемы дозирования. Быстрая отмена терапии, если развиваются нежелательные явления.	Риск переноса тестостерона женщинам и детям при контакте. Ежедневные аппликации. Стоимость выше, чем у парентеральных форм, особенно при высоких дозах. Умеренное повышение уровня ДГТ. Одна форма дозирования имеет мускатный запах, другая вызывает липкость или сухость кожи. Небольшое раздражение кожи у некоторых пациентов

Медицинские книги
@medknigi

Форма дозирования	Доза	Преимущества	Недостатки
	1,6% гель с тестостероном: пакеты по 20,25 мг и 40,5 мг (получаемая доза 2,025 и 4,05 мг) или дозированная помпа, которая при одном нажатии выделяет 20,25 мг (получаемая доза 2,025 мг). 2% гель с тестостероном: 40–70 мг (получаемая доза 4–7 мг) наносится ежедневно на внутреннюю поверхность бедер. Доступен в виде дозированной помпы, которая при одном нажатии выделяет 10 мг (получаемая доза 1 мг). 2% раствор: 30–120 мг наносится в подмышечную впадину. Доступен в виде дозированной помпы, которая при одном нажатии выделяет 30 мг (получаемая доза 3 мг)	Аналогично для 1% геля. При использовании более концентрированного геля доза препарата ниже. Аналогично для 1% геля. Всасывание раствора не нарушается дезодорантами или антиперспирантами	Раствор может вытекать по каплям под рукой
Трансбуккальный тестостерон	Таблетки с 30 мг тестостерона, прикладываются между щекой и десной	Стабильное поддержание средненормального уровня тестостерона. Не требуются инъекции, нанесение пластыря или геля. Быстрое прекращение терапии при развитии нежелательных явлений	Введение 2 раза в сутки. Раздражение или воспаление десен. Длинное обучение для правильного применения; требует тщательных инструкций, в противном случае плохое принятие формы дозирования. Таблетки трудно удалить или они могут отпадать раньше времени. Нельзя изменять дозу. Умеренное повышение уровня ДГТ. Дороже, чем парентеральные формы
Назальный гель с тестостероном	11 мг (получаемая доза 1,1 мг) 3 раза в сутки (каждые 6–8 ч) с общей суточной дозой 33 мг (получаемая доза 3,3 мг). Доступна дозированная помпа, которая при одном нажатии выделяет 5,5 мг (получаемая доза 0,55 мг)	Не требуются инъекции. Нет взаимодействия с назальными деконгестантами-симпатомиметиками	Введение 3 раза в сутки. Обучение для правильного использования. Колебания уровня тестостерона от нижней до верхней границы нормы после введения. В течение 1 ч после введения нельзя сморкаться или делать втягивающие движения носом. Необходимо прекращать терапию при тяжелом рините. Раздражение носа. Не рекомендуется использовать другие назальные препараты. Не рекомендуется при хронических заболеваниях носа
Гранулы тестостерона	2–6 гранул (каждая диаметром 3,2 мм и длиной 9 мм и содержит 75 мг тестостерона, общая доза 150–450 мг), имплантируются подкожно каждые 3–6 мес (обычно через 3–4 мес)	Поддержание нормального уровня тестостерона длительное время	Требует кожного разреза. Иногда происходят выпадение гранул, кровотечение и инфекция. Большое количество гранул. Трудно удалить; может развиваться фиброз. Невозможно быстро отменить терапию при развитии нежелательных явлений. Редко используются

Медицинские книги
@medknigi

Форма дозирования	Доза	Преимущества	Недостатки
Формы дозирования, доступные за пределами США			
Пероральный тестостерона ундеканоат[#]	40–80 мг внутрь с пищей 2–3 раза в сутки	Многие предпочитают пероральную форму	Введение 2–3 раза в день. Уровень тестостерона и клинический ответ варьируют. Требует употребления с пищей. Высокий уровень ДГТ
Пластырь с тестостероном[#] в адгезивном матриксе	Два пластыря (доза тестостерона — 4,8 мг/сут), используются каждые 2 дня	Уровень тестостерона ниже или у нижней границы нормы. Длительность эффекта 2 дня. Не требуются инъекции	Умеренное раздражение кожи. Необходимо два пластыря
Терапия для индукции и поддержания сперматогенеза у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом			
Вначале стимуляция тестостерона и, возможно, сперматогенеза			
Гонадотропин хорионический человека (ХГЧ)	500–2000 МЕ подкожно 2–3 раза в неделю для поддержания нормального уровня тестостерона в течение 6–12 мес	Эффективен для стимуляции эндогенного синтеза тестостерона. У пациентов с приобретенным и у ряда мужчин с неполным врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом монотерапия ХГЧ позволяет стимулировать сперматогенез. Подкожные инъекции легче, чем внутримышечные (игла меньшего размера по сравнению с иглой для эфиров тестостерона)	Инъекции 2–3 раза в неделю. Высокая стоимость. Пациентам с сопутствующей первичной патологией яичка (крипторхизм) требуются более высокие дозы. Болезненность груди или гинекомастия, вторично к высокой секреции эстрадиола яичками. Может потребоваться разведение. Иногда ощущение жжения при инъекции. Неэффективен при первичном гипогонадизме
Терапия для индукции и поддержания сперматогенеза у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом			
Дополнительно к ХГЧ для стимуляции сперматогенеза			
ФСГ менотропины (Менопаузальный гонадотропин*), человеческий фолликулостимулирующий гормон[#] или рекомбинантный человеческий фолликулостимулирующий гормон[#]	После 6–12 мес монотерапии ХГЧ, когда восстанавливается нормальный уровень тестостерона, добавить ФСГ 75–300 МЕ подкожно, 3 раза в неделю в течение еще 6–12 мес и более	Эффективен для стимуляции сперматогенеза у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом	Инъекции 3 раза в неделю. Крайне дорогой, большинству пациентов не доступен. Болезненность груди или гинекомастия, вторично к высокой секреции эстрадиола яичками. Может потребоваться разведение. Иногда ощущение жжения при инъекции. У мужчин с сопутствующей первичной патологией яичка (крипторхизм) стимуляция сперматогенеза маловероятна
Для стимуляции тестостерона и сперматогенеза			
Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)	5–25 нг/кг подкожно каждые 2 ч с помощью программируемой инфузионной помпы в течение 6–12 мес	Эффективен для стимуляции эндогенного синтеза тестостерона и сперматогенеза	ГнРГ не везде доступен. Требует использования помпы и ухода за ней, обычно в специализированных центрах. Стоимость. Редко используется, кроме определенных мест. Редко локальное раздражение, инфекция

Медицинские книги
@medknigi

Пероральные 17α-алкилированные производные тестостерона, например метилтестостерон* и флюоксиместерон*, нельзя применять в качестве заместительной терапии [6]. При использовании этих пероральных форм трудно достичь полного замещения андрогенов, так как они оказывают слабое действие и имеют низкую биодоступность. Они также имеют серьезную гепатотоксичность [389]. 17α-Алкилированные андрогены чаще всего вызывают холестаз, который разрешается после прекращения терапии.

Более тревожным является риск развития пелиозного гепатита (кисты печени, заполненные кровью) или доброкачественных и злокачественных опухолей печени. 17α-Алкилированные андрогены снижают уровень ЛПВП и повышают уровень ЛПНП, создавая проатерогенный липидный профиль. Кроме того, они относительно дорогие. По этой причине пероральные андрогены несут больше риска при умеренной терапевтической пользе по сравнению с другими формами дозирования, и их не рекомендуется использовать для лечения мужского гипогонадизма.

Парентеральный тестостерон [смесь эфиров]. Парентеральный тестостерон с эфирной группой в 17β-положении относительно длительного действия (тестостерон энантат* и ципионат*) вводится внутримышечно. Это эффективные, безопасные и относительно практичные и недорогие препараты, которые в течение нескольких десятилетий используются для лечения мужского гипогонадизма. Трансдермальный гель с тестостероном создает более физиологичный уровень тестостерона и в настоящее время используется чаще, чем инъекции тестостерона [смеси эфиров]. При этом инъекционные формы предпочтительны для ряда пациентов с гипогонадизмом, поскольку они являются самыми дешевыми из доступных препаратов, требуют более редкого введения и, как правило, создают более высокий средний уровень тестостерона. При правильном инструктировании большинство пациентов (или члены их семьи) могут самостоятельно вводить внутримышечно тестостерон [смесь эфиров]. В противном случае их необходимо вводить в условиях клиники.

Эстерификация тестостерона в 17β-положении повышает его гидрофобность и растворимость в масле (кунжутное масло для тестостерона энантата*, хлопковое масло для тестостерона ципионата*). После внутримышечного введения тестостерон [смесь эфиров] медленно выделяется из масляного депо в мышце и быстро гидролизуется в тестостерон, который попадает в кровоток, что приводит к относительно высокой пиковой концентрации тестостерона, но к длительному периоду высвобождения. Тестостерон энантат* и ципионат* имеют схожий фармакокинетический профиль, длительность действия и терапевтическую эффективность, поэтому они считаются клинически эквивалентными [515, 516].

У взрослых с гипогонадизмом стандартная начальная доза тестостерона энантата* или ципионата* составляет 150–200 мг внутримышечно каждые 2 нед. После введения 200 мг тестостерона энантата* его уровень в крови, как правило, в течение 1–3 дней возрастает выше нормальных значений, а затем постепенно снижается в течение 2 нед до нижней границы нормы или иногда чуть ниже, перед следующей инъекцией (рис. 3.29) [517]. Выраженный подъем или снижение уровня тестостерона могут вызывать колебания энергии, настроения и либидо, которые беспокоят некоторых пациентов. Укорочение интервала дозирования до 10 дней и снижение дозы до 150 мг (150 мг внутримышечно каждые 10 дней) позволяют устранить симптомы, связанные с надиром уровня тестостерона перед следующей инъекцией. В качестве альтернативы часть пациентов предпочитают менять дозу тестостерона энантата* или ципионата* на 75–100 мг внутримышечно каждую неделю для снижения колебаний уровня тестостерона и связанных с ними симптомов.

Введение тестостерона энантата* в дозе 300 мг каждые 3 нед или 400 мг каждые 4 нед вызывает очень сильные колебания уровня тестостерона, с достижением высо-

Медицинские книги
@medknigi

кого супрафизиологического уровня в течение нескольких дней после введения и падением уровня ниже нормального через 3 нед (см. рис. 3.29) [517].

Поскольку синдром позднего пубертата, при котором в конечном счете самостоятельно наступает пубертатное развитие, клинически нельзя дифференцировать от

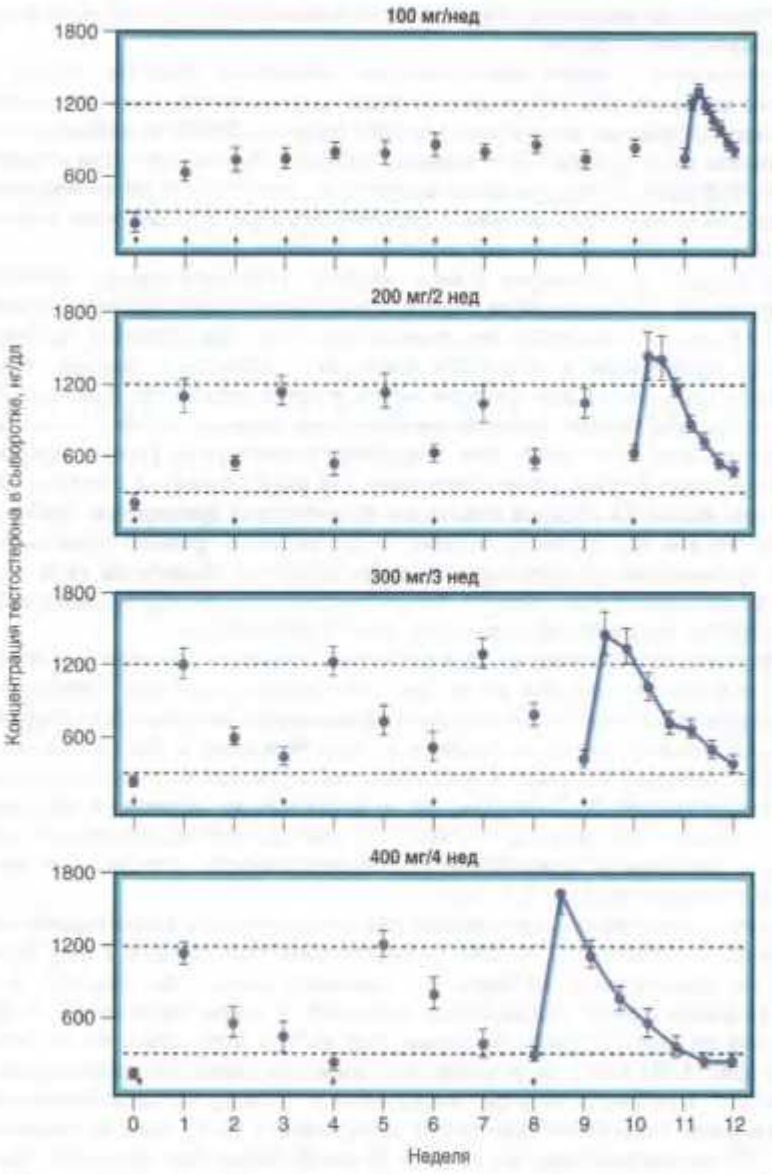


Рис. 3.29. Уровень общего тестостерона в крови у мужчин с первичным гипогонадизмом, которым проводились внутримышечные инъекции тестостерона энантата по 100 мг в неделю в течение 12 нед, по 200 мг каждые 2 нед, по 300 мг каждые 3 нед или по 400 мг каждые 4 нед. Уровень тестостерона определяли еженедельно до последней инъекции, после чего анализ проводили чаще. Как показано на рисунке, оптимальным режимом для поддержания уровня тестостерона в нормальных пределах (пунктирные линии) является 200 мг каждые 2 нед или 100 мг в неделю. [Из Snyder P.J., Lawrence D.A. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 51. P. 1335–1339]

Медицинские книги
@medknigi

задержки пубертатного развития, связанной с перманентным гипогонадотропным гипогонадизмом (например, ИГГ) [141, 329, 330], мальчикам с препубертатным дефицитом андрогенов, как правило, не назначают заместительную терапию тестостероном до возраста 14 лет (и костным возрастом не менее 10,5 года). При этом терапия проводится в интермиттирующем режиме, чтобы не пропустить спонтанное развитие пубертатного периода. В редких случаях заместительную терапию начинают в более молодом возрасте, если задержка полового развития и роста вызывают тяжелый психологический стресс у подростка и членов его семьи.

При пубертатном андрогенном дефиците терапию начинают с очень низких доз тестостерона энантата[R] или ципионата[R] (50–100 мг внутримышечно 1 раз в месяц или 25–50 мг каждые 2 нед) для предотвращения преждевременного закрытия эпифизов длинных костей, которое приведет к остановке роста [141, 329, 330]. Таких низких доз тестостерона достаточно для частичной индукции вирилизации и роста длинных костей, но при этом они не препятствуют спонтанному наступлению пубертатного периода, которое происходит у мальчиков с синдромом позднего пубертата. Терапию тестостероном продолжают в течение 3–6 мес, затем прекращают на 3–6 мес для оценки самостоятельного начала пубертата. При появлении признаков наступления пубертатного развития (например, размер яичек >8 $см^3$) терапию можно отменять. При отсутствии этих признаков продолжается интермиттирующая терапия. Дозу тестостерона энантата[R] или ципионата[R] постепенно увеличивают до 50–100 мг внутримышечно каждые 2 нед и затем до полной взрослой дозы в течение следующих нескольких лет для симулирования постепенного повышения уровня тестостерона во время пубертатного возраста.

В настоящее время трансдермальная форма дозирования не одобрена к применению у мальчиков с задержкой пубертатного развития. Тем не менее, поскольку они хотят избежать внутримышечных инъекций, трансдермальные пластыри и гель с низкой дозой тестостерона являются очень полезной альтернативой для лечения препубертатного андрогенного дефицита, хотя в настоящее время в инструкции это показание отсутствует.

В 2014 г. в США для лечения мужского гипогонадизма одобрена форма дозирования *тестостерона ундеканоата*[R] в касторовом масле (Aveed, Endo Pharmaceuticals, Malvern, PA). Препарат медленно вводится в ягодичную мышцу в дозе 750 мг, растворенной в 3 мл касторового масла, с повторным введением такой же дозы через 4 нед и далее, каждые 10 нед для создания и поддержания уровня тестостерона в нормальных пределах у большинства мужчин с гипогонадизмом [518]. Стабильный уровень достигается после третьей инъекции, со средним пиком тестостерона у верхней границы нормы через 7 дней после введения и постепенно снижается в течение следующих 10 нед до среднего надира чуть выше нормальных значений. Несмотря на снижение уровня тестостерона, колебаний или рецидива симптомов андрогенного дефицита не описано. Хотя некоторые мужчины испытывают дискомфорт при введении большого объема препарата, он, как правило, хорошо переносится и имеет преимущество в виде более редких введений, чем у тестостерона [смеси эфиров] короткого действия.

В Европе и в других странах доступны различные формы тестостерона ундеканоата[R] в касторовом масле (Nebido; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) для заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом [519]. Его назначают в дозе 1000 мг в 4 мл раствора внутримышечно, с последующим введением такой же дозы через 6 нед и далее каждые 10–14 нед.

Из-за большого объема препарата и необходимости соблюдения правильной техники инъекции самостоятельное внутримышечное введение тестостерона ундеканоата[R] не допускается. У небольшого числа мужчин сразу же после введения тестостерона ундеканоата[R] появляется кашель (также наблюдается при введении тестостерона [смеси эфиров] короткого действия). Хотя отсутствуют прямые доказательства при-

Медицинские книги
@medknigi

чины кашля, считается, что он связан с микроэмболией легочной артерии масляным раствором, вызванной большим объемом касторового масла, вводимого внутримышечно. По этим причинам FDA выпустила стратегию оценки рисков и смягчения их последствий (REMS) при использовании тестостерона ундеканоата®, которая требует обучения персонала и сертификации медицинского учреждения по правильной технике введения (медленные внутримышечные инъекции) и адекватному мониторингу (в течение 30 мин) и возможности оказания помощи при тромбоэмболии или анафилаксии после инъекции.

Трансдермальный тестостерон. Для заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом доступна трансдермальная форма дозирования. Она включает адгезивный пластырь, тестостерон в виде двух 1% гелей, 1,62% геля, 2% геля и 2% раствора (см. табл. 3.10). Трансдермальное введение используют мужчины с гипогонадизмом, которые предпочитают данную форму, не могут выполнять или не переносят самостоятельные внутримышечные инъекции тестостерона [смеси эфиров]. В настоящее время гель с тестостероном является наиболее часто используемой формой дозирования для лечения гипогонадизма в США.

В отличие от инъекций тестостерона [смеси эфиров], которые временно создают супрафизиологическую концентрацию, пластырь, гель и раствор позволяет получить более физиологический уровень тестостерона. Использование пластыря создает нормальные циркадные вариации, а гель обеспечивает стабильную концентрацию тестостерона.

Тестостерон стимулирует эритропоэз, поэтому заместительная терапия может приводить к избыточному эритроцитозу. У пациентов с гипогонадизмом он встречается реже при использовании пластырей, чем при введении тестостерона энантата®, свидетельствуя о том, что физиологический уровень, создаваемый при использовании трансдермальной формы, связан с меньшим числом андрогензависимых нежелательных явлений [520]. По сравнению с введением тестостерона [смеси эфиров] трансдермальная форма имеет короткий период полувыведения из подкожных тканей и кровотока. Вследствие этого, ее преимуществом является возможность быстро отменить терапию при развитии нежелательных явлений, включая избыточный эритроцитоз, или при выявлении рака предстательной железы.

К недостаткам трансдермальной формы относят необходимость ежедневной аппликации, более высокую цену, чем у тестостерона [смеси эфиров], раздражение кожи или сыпь при аппликации пластырей [521] (реже встречается при использовании геля и раствора) и потенциальный риск попадания тестостерона на других людей при контакте с кожей в зоне нанесения геля и раствора.

Первой трансдермальной системой доставки тестостерона для лечения мужского гипогонадизма были мошоночные пластыри [522]. Терапия требовала ежедневной аппликации двух относительно больших, неадгезивных пластырей на чистую, сухую и предпочтительно выбритую кожу мошонки и использования короткого нижнего белья для фиксации пластыря. Некоторые мужчины не считали такие требования приемлемыми. Также у ряда пациентов с длительно текущим тяжелым препубертатным дефицитом андрогенов мошонка была слишком маленькой для нанесения пластыря даже меньшего размера. Из-за плохой адгезии к коже мошонки к пластырю добавили тонкие адгезивные полоски. У части мужчин развивались раздражение кожи и зуд. Мошоночные пластыри с тестостероном® создают высокую концентрацию ДГТ у верхней границы нормы или выше нее, в результате высокой активности 5α-редуктазы в коже генитальной области. Накожные пластыри и гель с тестостероном заменили такие средства терапии гипогонадизма, как мошоночные пластыри, которые больше не доступны в США.

Для заместительной терапии мужского гипогонадизма доступен накожный пластырь с тестостероном® Androderm (Watson, Corona, CA) [523]. Он состоит из

Медицинские книги
@medknigi

центрального резервуара, содержащего тестостерон, и усилителя проницаемости в спиртовом геле, окруженных адгезивным пластырем, который наносится на кожу спины, живота, верхнюю часть рук или бедра, с избеганием зон костных выступов. При аппликации на ночь пластырь создает пик уровня тестостерона в утреннее время, симулируя циркадные вариации эндогенного уровня тестостерона у здоровых мужчин. Вначале были доступны пластыри Androderm двух размеров, по 2,5 мг/сут (37 см^2) или 5 мг/сут (44 см^2) тестостерона. Впоследствии появились новые пластыри с более низкой дозой, по 2 мг/сут (32 см^2) или 4 мг/сут (39 см^2) тестостерона. Длительное использование пластырей, как правило, поддерживает концентрацию тестостерона в пределах средненормальных значений или у нижней границы нормы и уменьшает клинические проявления андрогенного дефицита. Обычно для достижения средненормальной концентрации или у верхней границы нормы необходимо наносить два пластыря – один 2,5 мг и один 5 мг или два по 5 мг пластыря [524]. Пока неизвестно, требуются ли два пластыря при использовании новой формы дозирования, хотя это вполне вероятно.

Основным недостатком Androderm является раздражение кожи или сыпь различной степени. Этот побочный эффект развивается не менее чем у 30–60% пациентов [521]. Почти у всех пациентов появляются эритема легкой/умеренной степени и раздражение, вероятно, из-за кожной реакции на вещество, усиливающее проницаемость, или адгезивный компонент. В редких случаях развивается тяжелый контактный дерматит или кожная реакция по типу ожога. Обработка кожи топическими глюкокортикоидами в виде 0,1% крема перед аппликацией пластыря (например, триамцинолона ацетонид®) снижает частоту и тяжесть раздражения кожи, вызванного пластырем [525].

Для заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом доступны две трансдермальные формы, содержащие тестостерон в виде 1% геля с гидроалкогольной основой, AndroGel (Abbott, Abbott Park, IL) и Testim (Auxilium, Norristown, PA) [526]. AndroGel стал первым препаратом тестостерона в виде геля, который появился на рынке, и он быстро стал самой распространенной формой дозирования для лечения мужского гипогонадизма в США.

AndroGel наносится ладонью ежедневно утром на чистую, сухую кожу предпочтительно плеч и верхней части рук или на живот и бока, но не на мошонку [6]. Гель со спиртовой основой быстро высыхает после нанесения, и тестостерон всасывается в подкожную клетчатку, откуда постепенно выделяется в течение дня, создавая относительно стабильный уровень тестостерона. Тестостерон остается на поверхности кожи руки и месте аппликации, поэтому необходимо мыть руки с мылом и водой после аппликации, а место нанесения закрывать одеждой и избегать контакта этой зоны с другими лицами (особенно с женщинами и детьми) для предотвращения переноса тестостерона [527]. Из-за сообщений о переносе тестостерона детям эти инструкции и предупреждение об избегании контакта в настоящее время находятся в черной рамке FDA в инструкции всех трансдермальных форм дозирования. Оставшийся на коже в месте аппликации тестостерон можно смывать (под душем или в ванной), но этого нельзя делать в течение первых 5–6 ч после нанесения (или 1–2 ч, если это делать редко) для максимального всасывания.

Длительное использование AndroGel у мужчин с гипогонадизмом поддерживает стабильную концентрацию тестостерона и уменьшает клинические проявления андрогенного дефицита (рис. 3.30) [195, 528, 529]. Вначале AndroGel был доступен в саше из фольги в двух различных дозах: 2,5 г геля, содержащего 25 мг тестостерона, и 5 г геля, содержащего 50 мг тестостерона (поскольку всасывается всего около 10% препарата, получаемая доза тестостерона – 2,5 и 5,0 мг). Начальная доза AndroGel составляет 5 г/сут. На основании уровня тестостерона или клинического ответа примерно через 2 нед можно повысить дозу до 7,5 г (один пакет 2,5 г и один – 5 г) или 10,0 г/сут

Медицинские книги
@medknigi

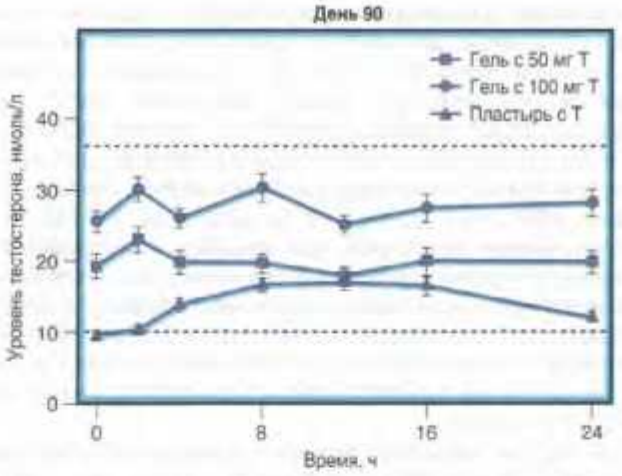


Рис. 3.30. Общий уровень тестостерона (Т) в крови после аппликации геля с тестостероном 50 мг (5 г геля содержит 50 мг и получаемая доза составляет приблизительно 5 мг тестостерона) в день или гель с тестостероном 100 мг (10 г геля содержит 100 мг тестостерона и получаемая доза составляет приблизительно 10 мг тестостерона) либо двукратное нанесение (получаемая общая доза тестостерона составляет 5 мг) в день для лечения мужчин с гипогонадизмом в течение 90 дней. Все три схемы лечения направлены на уровни тестостерона с низконормального, средненормального и высоконормального ранга (*кривая линия*) в течение первых 24 ч после нанесения. [Из Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 4500–4510]

(два пакета по 5 г) либо снизить до 2,5 г/сут. Кроме того, доступна дозированная помпа, которая позволяет при одном нажатии повысить дозу на 1,25 г (получаемая доза 1,25 мг тестостерона), что повышает гибкость схемы дозирования. Кроме того, в настоящее время AndroGel доступен в более концентрированной форме 1,62%, которая поставляется с дозированной помпой, при одном нажатии выделяющей 20,25 мг тестостерона (получаемая доза 2,025 мг), или пакетах из алюминиевой фольги с 20,25 или 40,5 мг тестостерона (получаемая доза 2,025 и 4,05 мг соответственно). При титрации доза AndroGel 1,62% варьирует от 20,25 до 80,1 мг (получаемая доза от 2,025 и до 8,1 мг соответственно).

В отличие от пластырей, при использовании геля и раствора относительно редко встречается локальное раздражение кожи — менее чем у 5% мужчин, и оно, возможно, связано в основном с высушиванием кожи спиртом. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на липкость кожи после высыхания геля на спиртовой основе. AndroGel создает уровень ДГТ у верхней границы или выше нормы вследствие активности 5α-редуктазы на относительно большой поверхности кожи, на которую наносится гель. Основным ограничением использования AndroGel для заместительной терапии тестостероном является его стоимость, особенно при необходимости ежедневного использования более одного пакета для адекватного дозирования. Эта стоимость может быть неприемлемой для пациентов, у которых нет страхового покрытия.

Testim (Auxilium Pharmaceuticals, Chesterbrook, PA) представляет собой тестостерон в виде 1% геля с гидроалкогольной основой, который одобрен для лечения мужского гипогонадизма [530]. Он наносится ежедневно утром на неповрежденную, чистую, сухую кожу плеч и рук, но не на живот или кожу мошонки. Как и AndroGel, Testim создает стабильную концентрацию тестостерона в течение 24 ч и несет риск передачи тестостерона при контакте с поверхностью кожи в месте аппликации. Пациентам рекомендуется соблюдать аналогичные меры предосторожности для предотвращения

Медицинские книги
@medknigi

переноса, поскольку для поддержания нормального уровня тестостерона оставшийся гель нельзя смывать с поверхности кожи в течение не менее 2 ч.

В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что Testim поддерживает стабильный физиологический уровень тестостерона у мужчин с гипогонадизмом и улучшает клинические проявления андрогенного дефицита. После первой аппликации Testim уровень тестостерона становится примерно на 30% выше, чем при использовании AndroGel, хотя не проводилось прямого сравнения стабильной концентрации тестостерона при длительном использовании двух гелей.

Testim упакован в 5-граммовые тюбики, содержащие 50 мг тестостерона, при этом получаемая доза составляет около 5 мг (всасывается 10%). Начальная доза Testim – 5 г/сут. На основании уровня тестостерона или клинического ответа примерно через 2 нед можно повысить дозу до 10 г/сут (два тюбика). В отличие от AndroGel, Testim не доступен в дозе 2,5 г, и для него нет дозированной помпы, что ограничивает возможности подбора дозы.

В отличие от AndroGel, который не имеет запаха, Testim пахнет мускатом. Для пациентов и их партнеров этот запах может быть приятным или неприятным. Testim содержит смягчающее средство и меньше сушит кожу, чем AndroGel. При этом оба геля хорошо переносятся и вызывают очень небольшое раздражение по сравнению с пластырем. Как и AndroGel, Testim создает уровень ДГТ у верхней границы или выше нормы и имеет высокую стоимость.

Недавно в США одобрены две новые трансдермальные формы дозирования для лечения мужского гипогонадизма: *Fortesta* (Endo Pharmaceuticals, Malvern, PA) представляет собой 2% гель, который наносится на внутреннюю поверхность бедра в дозе 40–70 мг/сут (получаемая доза 4–7 мг тестостерона) с помощью дозированной помпы, которая при одном нажатии выделяет 10 мг (1 мг тестостерона) [532], и *Axiron* (Eli Lilly, Indianapolis, IN) – это 2% раствор тестостерона, который наносится на кожу подмышечной впадины в дозе 30–120 мг/сут (получаемая доза 3–12 мг) с использованием дозированной помпы, которая при одном нажатии выделяет 30 мг (получаемая доза 3 мг) [533]. У мужчин с гипогонадизмом обе трансдермальные формы дозирования создают и поддерживают стабильную концентрацию тестостерона в нормальных пределах. Преимущества и недостатки этих форм дозирования аналогичны тестостерону в виде 1% и 1,62% геля. Некоторые пациенты жалуются на выделение по каплям 2% раствора тестостерона из подмышечной впадины. Для всех трансдермальных форм дозирования уровень тестостерона может значительно варьировать и у одного пациента, и между несколькими пациентами, изо дня в день, в связи с чем трудно определить адекватность дозы для поддержания необходимой концентрации на основании одного измерения.

Трансбуккальный тестостерон. Для заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом доступны трансбуккальные таблетки тестостерона Striant (Columbia Laboratories, Livingston, NJ) (см. табл. 3.10) [534, 535]. Эта форма дозирования представляет собой небольшие мукоадгезивные таблетки, которые содержат 30 мг тестостерона в водно-масляной эмульсии. В таблетках имеется поликарбофил, который после нанесения фиксируется на слизистой оболочке щеки до тех пор, пока не замещаются эпителиальные клетки (примерно через 12–15 ч). Таблетку кладут в ротовую полость между внутренней поверхностью щеки и десной, выше резцов, выпуклой стороной к десне, а плоской к щеке. Таблетка размягчается, набухает при контакте со слюной, становится желеобразной и липкой и фиксируется к десне. Через слизистую оболочку щеки тестостерон контролируемо, с постоянной скоростью, поступает в системный кровоток, избегая эффекта первого прохождения через печень.

Таблетки Striant фиксируют на слизистой оболочке щеки 2 раза в сутки, одну таблетку утром, удаляя ее через 12 ч, а другую вечером – на противоположную сторону [534, 535]. Использование Striant требует тщательного инструктирования. Таблетку следует

Медицинские книги
@medknigi

разместить закругленной стороной к десне и затем плотно прижимать ее пальцем через губу в течение примерно 30 с. Если таблетка падает или смещается, необходимо использовать другую и оставить ее до следующей планируемой дозы. Проглатывание буккальной таблетки не вредно. Она аккуратно снимается движением в направлении вниз к резцам, чтобы не травмировать десну.

Аппликация таблеток Striant, содержащих 30 мг тестостерона, каждые 12 ч создает стабильную концентрацию тестостерона на уровне средненормальных значений в течение всего дня [534, 535]. Хотя не проводилось официальных исследований, прием пищи и напитков (включая алкоголь), чистка зубов, полоскание рта и использование жвачки не влияют на всасывание тестостерона в фармакокинетических исследованиях. Не описано случаев контактной передачи тестостерона со слюной другому человеку. Как и трансдермальные гели, при применении Striant уровень ДГТ становится выше нормы или у верхней границы нормы, возможно, из-за активности 5α-редуктазы в слизистой оболочке щек. В целом буккальные таблетки тестостерона хорошо переносятся. Примерно у 10–15% мужчин развивается раздражение или воспаление десен либо слизистой оболочки полости рта, и у 5% меняется вкус или появляется горький привкус во рту [534].

Как и трансдермальные формы дозирования, Striant имеет относительно высокую стоимость по сравнению с инъекционным тестостероном [смесью эфиров]. Вначале таблетка между щекой и десной привлекает внимание, что приводит к ее преждевременному удалению. Однако при постоянном использовании необычное ощущение и внимание к наличию таблетки уменьшаются, и она вызывает меньше неудобств. Для поддержания физиологического уровня тестостерона необходимо использовать Striant 2 раза в сутки, что уменьшает комплаентность. Информирование пациентов о снижении дискомфорта со временем и возможности аппликации при рутинной повседневной активности, например чистке зубов по утрам и вечерам, позволяет улучшить и поддержать комплаентность.

Назальный гель с тестостероном. Недавно FDA одобрила тестостерон в виде 1% назального геля Natesto (Trimel Biopharma, Durants, Barbados) для лечения мужчин с гипогонадизмом [536]. Эта форма дозирования вводится интраназально в дозе 11 мг (получаемая доза тестостерона 1,1 мг) 3 раза в сутки (каждые 6–8 ч) с помощью дозированной помпы, которая при одном нажатии выделяет 5,5 мг (получаемая доза тестостерона 0,55 мг); общая ежедневная доза составляет 33 мг (получаемая доза тестостерона 3,3 мг). В течение 1 ч после введения не рекомендуется сморкаться или делать втягивающие движения носом. При тяжелом рините необходимо временно приостанавливать терапию. Хотя препарат не взаимодействует с назальными деконгестантами-симпатомиметиками, возможное взаимодействие с другими препаратами, вводимыми интраназально, не изучено, поэтому не рекомендуется их использовать. Также назальная форма не подходит пациентам с хроническими заболеваниями полости носа. У пациентов с гипогонадизмом пиковая концентрация тестостерона у верхней границы нормы достигается примерно через 1 ч после введения, и она снижается в течение 6–8 ч до нижней границы нормы или чуть ниже нормы.

Гранулы тестостерона. В США редко используют подкожные гранулы тестостерона для заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, но они более распространены в Австралии и некоторых странах Европы [537, 538]. В США для заместительной терапии доступны гранулы Testopel (Auxilium Pharmaceuticals, Chesterbrook, PA) (см. табл. 3.10). Они представляют собой цилиндрические гранулы диаметром 3,2 мм и длиной 8–9 мм, которые содержат 75 мг тестостерона. Гранулы Testopel рекомендуется использовать в дозе от 150–450 мг (от 2 до 6 гранул по 75 мг) и их имплантируют каждые 3–4 мес [537]. В последнем отчете об имплантации 6–12 гранул (450–900 мг тестостерона) показано, что вне зависимости от количества гранул (от 6 до 9 или от 10 до 12) через 3–4 мес происходит снижение уровня тестостерона ниже нормального [539].

Медицинские книги
@medknigi

Фармакокинетический профиль гранул тестостерона зависит от специфической формы дозирования [538, 540]. В европейских исследованиях, в которых использовали различные формы у мужчин с гипогонадизмом, показано, что подкожная имплантация 3–6 гранул с 200 мг тестостерона (общая доза 600–1200 мг тестостерона) обеспечивает постоянное выделение тестостерона почти нулевого порядка и поддерживает стабильную физиологическую концентрацию тестостерона в течение 4–6 мес [540]. Гранулы тестостерона имплантируются подкожно с помощью троакара, который вводят через небольшой кожный разрез. Эту небольшую операцию повторяют 3–4 раза в год для поддержания нормального уровня тестостерона.

Хотя иногда наблюдается спонтанное выпадение гранул, локальное кровотечение или инфекция, эти проблемы редко встречаются у опытных врачей. При развитии нежелательных явлений после имплантации основной проблемой становится то, что удалить гранулы сложно или невозможно. По этой причине их не рекомендуется использовать для заместительной терапии у пожилых пациентов, которые предрасположены к развитию эритроцитоза и заболеваний предстательной железы во время лечения, и многие врачи и пациенты не считают эту форму дозирования приемлемой.

Формы дозирования, доступные за пределами Соединенных Штатов Америки

Пероральный тестостерона ундеканоат®. Во многих странах за пределами США для заместительной терапии у пациентов с гипогонадизмом доступен пероральный тестостерон с эфирной группой в 17β-положении, тестостерон ундеканоат® (Andriol Testocaps; Organon, Oss, Netherlands) [541, 542]. Тестостерона ундеканоат® выпускается в виде касторового масла. Он напрямую всасывается из ЖКТ в лимфатическую систему, откуда попадает в системный кровоток, что позволяет избежать эффекта первого прохождения через печень (накопления и инактивации). Пиковая концентрация тестостерона наступает примерно через 5 ч после приема препарата, и она снижается до исходного уровня в течение 8–12 ч. В целях заместительной терапии используют относительно высокие дозы, 40–80 мг 2–3 раза в сутки (общая доза 80–240 мг/сут). Необходимость частого приема снижает комплаентность у многих мужчин. Всасывание тестостерона ундеканоата® требует одновременного приема пищи, а уровень тестостерона и клинический ответ сильно варьируют. Из-за активности 5α-редуктазы в ЖКТ уровень ДГТ в крови часто значительно повышен.

Использование касторового масла и пропиленгликоля лаурата вместо олеиновой кислоты, используемой в оригинальной форме, позволяет хранить препарат при комнатной температуре и увеличивает его срок годности до 3 лет с сохранением фармакокинетических или фармакодинамических характеристик, аналогичных оригинальному препарату. Уровень тестостерона быстро снижается после прекращения терапии. По этой причине его удобно использовать у пожилых мужчин с клинически значимыми заболеваниями предстательной железы и сопутствующими состояниями, у которых желательна возможность быстрой отмены действия андрогенов в случае развития побочных эффектов и которым требуются только низкие дозы заместительной терапии.

Трансдермальные формы тестостерона. Неадгезивный матриксный пластырь с тестостероном® (Testopatch, Pierre Fabre, Castres, France) доступен в различных странах Европы для заместительной терапии при мужском гипогонадизме [543, 544]. Пластырь состоит из адгезивного матрикса, который содержит тестостерон (0,5 мг/см^2) и вспомогательные вещества. Он выпускается в трех размерах — 30, 45 и 60 см^2. Два пластыря 60 см^2 (аналогично введению 4,8 мг тестостерона в сутки) накладывают на кожу рук, туловища или бедер каждые 2 дня для поддержания уровня тестостерона в пределах нормальных значений. Примерно у 20% больных появляется раздражение кожи на месте аппликации.

Медицинские книги
@medknigi

Селективные модуляторы андрогеновых рецепторов

В настоящее время значительный интерес уделяется разработке селективных модуляторов андрогеновых рецепторов (SARM), нестероидных молекул, которые взаимодействуют с рецептором андрогенов и имеют дифференцированное влияние на различные ткани-мишени [545, 546]. Целью является разработка перорального, активного нестероидного препарата, который будет поддерживать положительное анаболическое и андрогенное действие тестостерона на мышцы, кости, сексуальную функцию и настроение, но будет иметь меньше нежелательных явлений (например, со стороны предстательной железы). Эти новые препараты разрабатываются преимущественно для применения при состояниях, сопровождающихся потерей мышечной массы, включая возрастную саркопению и раковую кахексию, но в настоящее время они не показаны для лечения мужского гипогонадизма. Механизм, который обусловливает ткань-специфическое действие, не изучен. Возможно, что селективные модуляторы андрогеновых рецепторов оказывают более низкое стимулирующее влияние на предстательную железу, поскольку активно не метаболизируются ферментом 5α-редуктазой, или они могут работать посредством уникальных взаимодействий с ткань-специфическими молекулами коактиваторов и корепрессоров рецепторов андрогенов.

К настоящему времени разработаны нестероидные селективные модуляторы андрогеновых рецепторов, которые оказывают анаболическое действие на мышцы и кости, но имеют менее выраженное влияние на предстательную железу у животных [545, 546]. Препарат не обладает внутренней активностью к рецепторам эстрогенов, и, поскольку он подавляет секрецию эндогенных гонадотропинов, тестостерона и эстрадиола, развивается состояние относительной недостаточности эстрогенов.

Вследствие этого в исследованиях, в которых оценивают клинические преимущества и риски селективных модуляторов андрогеновых рецепторов, необходимо учитывать возможное нежелательное действие на ткани-мишени, которое у мужчин регулируется эстрадиолом, включая минеральную плотность костной ткани, жировую массу, сексуальную функцию и, возможно, обмен липидов (ЛПВП), функцию сердечно-сосудистой системы и головного мозга. Например, в недавно проведенном исследовании мощного неароматизируемого андрогена – геля с ДГТ с длительным наблюдением показана важность влияния эстрогенов на костную ткань у пожилых мужчин. По сравнению с плацебо, гель с ДГТ стимулирует увеличение мышечной массы и снижение жировой массы, но при этом снижает минеральную плотность костной ткани [99].

Мониторинг клинического ответа и уровня тестостерона

С целью определения адекватности терапии у мужчин с гипогонадизмом проводится мониторинг уровня тестостерона и клинического ответа на заместительную терапию (табл. 3.11) [113]. Симптоматику андрогенного дефицита необходимо оценивать до начала терапии, через 3–6 мес после нее и далее ежегодно. Через 3–6 мес у большинства пациентов с гипогонадизмом наблюдается улучшение либидо, сексуальной функции и активности, энергии, жизненной активности, мотивации и настроения [547]. В течение следующих месяцев или лет терапии происходит увеличение роста волос, мышечной массы и силы и минеральной плотности костной ткани.

Мониторинг уровня тестостерона необходим для оценки адекватности терапии и исключения избыточности или недостаточности дозы препарата. Это имеет особое значение у пациентов, которые используют трансдермальный пластырь, гель и раствор, поскольку биодоступность этих форм дозирования широко варьирует; вследствие этого не следует делать выводы по адекватности дозы трансдермального тестостерона на основании одного измерения. Цель заместительной терапии – достижение средненормального уровня тестостерона [113].

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 3.11. Мониторинг во время терапии тестостероном

Параметр	Время	Последующая тактика
Критерии эффективности		
Симптомы и признаки андрогенного дефицита	Исходно, через 3–6 мес, далее ежегодно. У мужчин с высоким риском переломов необходимо определять минеральную плотность костной ткани до лечения; пациентам с остеопорозом или переломами при минимальной травме оценка минеральной плотности проводится через 1–2 года	Продолжить терапию тестостероном у пациентов с улучшением клинических симптомов и отсутствием нежелательных явлений. Прекратить терапию тестостероном при отсутствии клинического улучшения. Назначить необходимые препараты для лечения остеопороза, включая кальций и витамин D*
Уровень тестостерона	Введение тестостерона (смеси эфиров): через 3–6 мес, оценка проводится посередине между двумя введениями или в конце интервала дозирования (если определяются симптомы андрогенного дефицита). Пластырь с тестостероном**: через 3–4 нед, через 8–10 ч после аппликации. Гель с тестостероном: через 2 нед, в любое время после аппликации. Буккальный тестостерон: через 4–6 нед, в любое время после аппликации (предпочтительно в утреннее время). Гранулы тестостерона: в конце интервала дозирования. Пероральный тестостерон ундеканоат**: через 1 нед, через 3–5 ч после приема препарата. Инъекции тестостерона ундеканоата**: в конце интервала дозирования	Скорректировать дозу или интервал между введениями для достижения уровня тестостерона в пределах средненормальных значений
Нежелательные явления		
Гематокрит	Исходно, через 3–6 мес, далее ежегодно	Если гематокрит >54%, прекратить терапию или уменьшить дозу до тех пор, пока гематокрит не снизится до нормальных значений, с последующим возобновлением терапии более низкими дозами. Оценить гипоксические состояния, включая обструктивное апноэ во сне, хронические заболевания легких
Уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование и показатель шкалы Международного индекса заболеваний предстательной железы у мужчин старше 40 лет	Исходно, через 3–6 мес, далее ежегодно	Урологическое обследование при наличии любого из следующего. • Увеличение уровня ПСА >1,4 нг/мл в течение любых 12 мес. • Скорость нарастания уровня ПСА >0,4 нг/мл в год через 6 мес терапии (только, если доступны показатели ПСА за 2 года). • Пальпируемые изменения (узлы или уплотнения) при пальцевом ректальном исследовании. • Показатель шкалы Международного индекса заболеваний предстательной железы >19 баллов

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 3.11

Параметр	Время	Последующая тактика
Обструктивное апноэ во сне (храп, апноэ, замеченное другим человеком, сонливость в дневное время, необъяснимый эритроцитоз, ухудшение артериальной гипертензии или отеков)	Исходно, через 3–6 мес, далее ежегодно	Обследование по поводу обструктивного апноэ во сне или коррекция параметров постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Поиск других причин гипоксии
Нежелательные явления, специфические для формы дозирования	Исходно, через 3–6 мес, далее ежегодно	Прекратить терапию и перейти на другую форму дозирования
Инъекции тестостерона [смеси эфиров]	Дискомфорт, кровотечение или гематома на месте внутримышечной инъекции. Колебания энергии, настроения, либидо. Аллергия на масляный растворитель (редко)	Повторное инструктирование по технике самостоятельного введения. При низком надире уровня тестостерона уменьшить интервал между инъекциями
Пластырь с тестостероном*	Раздражение кожи. Прилипание к коже	Одновременное нанесение глюкокортикоидного крема позволяет уменьшить раздражение кожи
Гель с тестостероном	Перенос при контакте другому лицу. Сухость кожи	Повторное инструктирование по мытью рук и закрытию места аппликации после того, как гель высохнет, или смывание его через 4–6 ч после аппликации, избегание длительного контакта зоны аппликации с кожей других лиц (женщин, детей)
Буккальные таблетки с тестостероном	Раздражение или воспаление десен. Плохая адгезия к десне. Изменение вкуса или привкус горького	Повторное инструктирование по правильной аппликации, необходимо убедиться в правильном освоении техники
Подкожные гранулы тестостерона	Выпадение гранул. Инфекция, кровотечение, фиброз на месте имплантации	Повторная имплантация гранул. Лечение инфекции с дренированием и антибактериальной терапией

Концентрацию тестостерона после инъекции тестостерона [смеси эфиров] следует определять через 3–6 мес, посередине между двумя введениями (или через 1 нед после инъекции, если они проводятся каждые 2 нед). Уровень тестостерона, определяемый при надире интервала (непосредственно перед следующей инъекцией), позволяет оценить адекватность интервала дозирования. Для пластырей с тестостероном* уровень необходимо измерять через 3–4 нед ежедневного использования, спустя 8–10 ч после аппликации пластыря вечером предыдущего дня. При использовании геля и раствора уровень тестостерона определяются примерно через 2 нед ежедневного применения, в любое время после аппликации геля. При применении буккальных таблеток уровень тестостерона контролируют через 4–6 нед после начала терапии, в любое время после аппликации буккальной таблетки, но предпочтительно в утреннее время.

Риски и нежелательные явления

Противопоказания и предостережения. Терапия тестостероном противопоказана мужчинам с метастатическим раком предстательной железы или молочной железы [113]. Основное беспокойство связано с тем, что тестостерон может стимулировать рост этих андрогензависимых опухолей. Заместительная терапия особенно опасна у пациентов с метастатическим раком, у которых быстрый рост метастазов может усиливать боль в костях или вызвать компрессию спинного мозга. Краеугольным камнем лечения метастатического рака предстательной железы является гормональная тера-

Медицинские книги
@medknigi

пия (андрогенная депривация) для уменьшения эндогенной выработки и действия тестостерона. С этой целью используют агонисты ГнРГ и антагонисты рецепторов андрогенов или двустороннюю орхэктомию [548]. Влияние заместительной терапии на мужчин с гипогонадизмом и локализованным раком предстательной железы неизвестно. Однако при отсутствии доказательств безопасности следует избегать назначения тестостерона больным раком предстательной железы.

Также не ясна безопасность терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом, которым выполнено хирургическое лечение локализованного рака низкой степени злокачественности, при отсутствии клинических признаков заболевания и неопределяемом уровне ПСА в течение нескольких лет. Поскольку этим больным не показана андрогенная депривация, заместительная терапия для восстановления эугонадного уровня тестостерона выглядит обоснованной.

В таких случаях необходимо провести тщательное обсуждение возможных преимуществ и рисков заместительной терапии, которую следует начинать только после подписания информированного согласия и проведения пальцевого ректального исследования и оценки уровня ПСА. Целесообразно избегать терапии тестостероном у пациентов с локализованным раком предстательной железы высокого риска (индекс Глисона 8–10 баллов, уровень ПСА >20 нг/мл, клиническая стадия ≥T3), несмотря на неопределяемый уровень ПСА после радикальной простатэктомии или брахитерапии, так как у них повышен риск рецидива и плохих результатов, независимо от заместительной терапии.

Перед началом заместительной терапии тестостероном у мужчин среднего и пожилого возраста (>40 лет) с дефицитом андрогенов необходимо определить уровень ПСА и провести пальцевое ректальное исследование для исключения узлов или уплотнений в предстательной железе [113]. Мужчинам с изменениями, выявленными при пальцевом исследовании или стабильно повышенном уровне ПСА (>4 нг/мл у лиц европейской расы, >3 нг/мл у лиц афроамериканской расы и пациентов с высоким риском развития рака), показано урологическое обследование, включая трансректальное УЗИ и биопсию предстательной железы перед началом терапии. Пациенты пожилого возраста, лица афроамериканской расы, с изменениями, выявленными при пальцевом ректальном исследовании, при наличии родственников первой линии с раком предстательной железы входят в группу высокого риска; а мужчины с отрицательным результатом биопсии, которые получают ингибиторы 5α-редуктазы, – в группу низкого риска. Для оценки риска клинически значимого рака предстательной железы (выявляемого на биопсии) и рака высокой степени злокачественности можно использовать калькулятор риска, основанный на данных пациентов, получавших в исследованиях плацебо. В нем учитываются такие параметры, как этническая принадлежность, возраст, уровень ПСА, наследственный анамнез по раку предстательной железы, наличие/отсутствие изменений при пальцевом ректальном исследовании, результаты предыдущих биопсий и использование ингибиторов 5α-редуктазы. Калькулятор доступен на сайте http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp (данные января 2010 г.) [549, 550]. Хотя он не валидирован у пациентов с андрогенным дефицитом, этот калькулятор позволяет оценить риск клинически значимого рака или рака высокой степени злокачественности у мужчин с гипогонадизмом перед началом заместительной терапии.

Несмотря на низкую встречаемость рака молочной железы у мужчин, некоторые заболевания, приводящие к дефициту андрогенов, включая синдром Клайнфельтера, связаны с повышением риска [215]. По этой причине пациентам с гипогонадизмом перед началом заместительной терапии следует провести тщательное исследование молочных желез на предмет подозрительных образований. Конверсия тестостерона в эстрадиол может стимулировать рост ER-позитивного рака молочной железы.

Медицинские книги
@medknigi

Относительные противопоказания к заместительной терапии тестостероном включают следующее [113].

- Нескорректированное обструктивное апноэ во сне, поскольку высокие дозы тестостерона в редких случаях вызывают ухудшение дыхания во сне и осложнения апноэ.
- Исходный гематокрит у верхней границы или выше нормы (>50 на уровне моря или рядом) в связи с тем, что стимуляция эритропоэза на фоне терапии тестостероном может привести к эритроцитозу и, возможно, к повышению вязкости крови и сосудистым осложнениям, особенно у пожилых мужчин с фоновыми заболеваниями сосудов.
- Тяжелые отеки (неконтролируемая или плохо контролируемая хроническая сердечная недостаточность), поскольку задержка жидкости на фоне терапии тестостероном может усиливать отеки.
- Симптомы нарушенного мочеиспускания тяжелой степени, связанные с ДГПЖ (показатель шкалы Международного индекса заболеваний предстательной железы более 19 баллов).

Возможные нежелательные явления и мониторинг. Мониторинг возможных нежелательных явлений заместительной терапии представлен в табл. 3.11 [113].

Гематокрит. У пациентов с гипогонадизмом препараты тестостерона стимулируют эритропоэз, повышают уровень гемоглобина и гематокрит от нормальных показателей для женского пола до показателей мужского пола [551]. В редких случаях препараты тестостерона вызывают избыточный эритроцитоз (например, гематокрит >54%), который может потребовать временного прекращения терапии или снижения дозы до тех пор, пока гематокрит не снизится до нормальных значений, с последующим восстановлением терапии в более низких дозах или в ряде случаев с флеботомией [296].

Избыточный эритроцитоз чаще развивается у пожилых мужчин и у пациентов, которые получают парентеральный тестостерон [смесь эфиров], чем трансдермальные пластыри, возможно, в связи с супрафизиологическим уровнем, который сохраняется в течение нескольких дней после введения и более высокой средней концентрацией тестостерона при внутримышечном введении [520]. Более сильное увеличение количества эритроцитов связано с более выраженным подавлением гепцидина, пептида, синтезируемого в печени, который является основным регулятором биодоступности железа по механизму отрицательной обратной связи [552].

Нежелательные явления эритроцитоза, вызванные тестостероном, плохо описаны. При этом сохраняется беспокойство, что избыточное увеличение объема эритроцитов и вязкости крови могут вызывать сосудистые осложнения, включая тромбоз, особенно у пожилых мужчин с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы, что может приводить к инсульту или инфаркту миокарда. По этой причине необходимо определять гематокрит перед началом терапии, через 3–6 мес после начала и далее ежегодно [113]. При развитии эритроцитоза необходимо прекратить терапию тестостероном и провести обследование для определения предрасполагающих факторов, включая гипоксию при обструктивном апноэ во сне или хронические заболевания легких, которые могут провоцировать или обусловливать развитие эритроцитоза. В последующем можно возобновить терапию с более низкими дозами.

Предстательная железа. У мужчин с андрогенным дефицитом размер предстательной железы уменьшен, и на фоне заместительной терапии он увеличивается до возрастных показателей мужчин с эугонадизмом [553]. Заместительная терапия не приводит к значительному увеличению предстательной железы, и в литературе нет данных о том, что она усугубляет симптомы нарушенного мочеиспускания, снижает скорость мочеиспускания, вызывает острую задержку мочи или повышает необходимость в инвазивном лечении ДГПЖ (например, трансуретральной резекции предстательной железы). Однако к настоящему времени не проводилось контролируемых

Медицинские книги
@medknigi

исследований с длительным наблюдением для оценки этих показателей у мужчин среднего или пожилого возраста с гипогонадизмом, у которых самый высокий риск развития клинически значимой симптомной ДГПЖ.

По этой причине у пациентов с гипогонадизмом старше 40 лет необходимо проводить мониторинг симптомов нарушенного мочеиспускания с помощью шкалы Международного индекса заболеваний предстательной железы или индекса симптомов Американской ассоциации урологов Symptom Index перед началом терапии, через 3–6 мес после начала и далее в соответствии с рекомендациями [113]. При наличии симптомов нарушенного мочеиспускания тяжелой степени, которые влияют на качество жизни, можно назначить сопутствующую терапию (α-адреноблокаторы, ингибиторы 5α-редуктазы, хирургическое лечение инфравезикальной обструкции).

К настоящему времени не получено данных о том, что терапия тестостероном вызывает рак предстательной железы. У мужчин среднего и пожилого возраста с андрогенным дефицитом сохраняются опасения того, что длительная терапия может стимулировать ранее не диагностированный или клинически неопределяемый локализованный или метастатический рак предстательной железы либо усиливать рост субклинического очага в клинически значимый рак. По данным литературы, терапия тестостероном стимулирует рост метастатического рака предстательной железы, но его влияние на прогрессирование субклинического рака остается неизвестным. В небольших контролируемых исследованиях с коротким периодом наблюдения (до 3 лет) не показано повышения частоты рака предстательной железы у пожилых мужчин, которые получают тестостерон [296]. Необходимо провести более крупные проспективные рандомизированные исследования с длительным наблюдением, чтобы определить, стимулирует ли заместительная терапия рост и прогрессирование субклинических очагов в клинически значимый рак и рак высокой степени злокачественности.

Наряду с уменьшением размера предстательной железы, у пациентов с андрогенным дефицитом снижен уровень ПСА, и на фоне заместительной терапии он возвращается к возрастным показателям мужчин с эугонадизмом [553]. Заместительная терапия является потенциально болезнь-модифицирующим вмешательством, которое может изменять естественное течение рака предстательной железы. По этой причине целесообразно определять исходный уровень ПСА и контролировать его, чтобы не пропустить выраженное повышение, которое может свидетельствовать о стимуляции ранее не диагностированного рака предстательной железы [113]. Мониторинг уровня ПСА отличается от скрининга рака предстательной железы, который более противоречив и, как недавно показано, не влияет или незначительно влияет на показатели смертности в общей популяции [554–556]. По этой причине у мужчин старше 40 лет необходимо определить уровень ПСА и провести пальцевое ректальное исследование перед началом терапии тестостероном и через 3 и 6 мес лечения и далее согласно принятым рекомендациям. При этом нет необходимости в более строгом контроле уровня ПСА, поскольку высокие показатели, требующие выполнения биопсии, чаще встречаются у пожилых мужчин с гипогонадизмом, которые получают тестостерон, что повышает вероятность выявления локализованного рака предстательной железы, лечение которого до конца не определено [557]. Диагностика субклинического или локализованного рака предстательной железы низкой степени злокачественности не влияет на общую смертность, но следует учитывать возможные медицинские, хирургические, психологические и социально-экономические последствия, связанные с диагнозом «рак».

Урологическое обследование показано мужчинам с гипогонадизмом, которые получают тестостерон, при увеличении уровня ПСА более чем на 1,4 нг/мл в течение 12 мес; при скорости нарастания ПСА более 0,4 нг/мл в год, используя показатель через 3–6 мес терапии в качестве исходного (и только если доступны показатели ПСА

Медицинские книги
@medknigi

в течение 2 лет и более); при изменениях на пальцевом ректальном исследовании (узлы или уплотнения) и показателях шкалы симптомов Американской ассоциации урологов Symptom Index или Международного индекса заболеваний предстательной железы более 19 баллов [113]. При повышении уровня ПСА его нужно определить повторно.

При подозрении на простатит или инфекцию мочевыводящих путей, при которых уровень ПСА может значительно повышаться, его следует повторно определить после завершения антибактериальной терапии.

Апноэ во сне. Терапия тестостероном может вызывать или усугублять обструктивное апноэ во сне, но частота клинически значимого обструктивного апноэ на фоне заместительной терапии, возможно, очень низкая и может иметь дозозависимый характер [467, 476, 477]. На фоне кратковременной терапии высокими дозами тестостерона у мужчин пожилого возраста с гипогонадизмом отмечаются ухудшение обструктивного апноэ во сне, увеличение длительности гипоксемии и укорочение общего времени сна по данным полисомнографии. Напротив, при использовании пластырей с тестостероном[м], прикладываемых к мошонке в течение 3 лет, портативные устройства не показывают статистически значимого ухудшения апноэ во сне [558]. Как обсуждалось ранее, апноэ во сне может, напротив, подавлять секрецию гонадотропинов и тестостерона и вызывать вторичный гипогонадизм, возможно, вследствие десатурации кислорода и расстройства сна.

Апноэ во сне связано с серьезными осложнениями и риском летального исхода. По этой причине у мужчин с гипогонадизмом, а особенно в группе риска (например, при ожирении), необходимо проводить мониторинг симптомов обструктивного апноэ во сне (громкий храп, апноэ, замеченное другим человеком, сонливость в дневное время, необъяснимый эритроцитоз, ухудшение или развитие артериальной гипертензии или отеков) перед началом терапии тестостероном, через 3–6 мес и далее ежегодно [113]. Если симптомы свидетельствуют о наличии апноэ во сне, показано инструментальное исследование сна (полисомнография). При подтверждении обструктивного апноэ во сне перед началом или продолжением заместительной терапии тестостероном следует провести необходимое лечение (например, постоянное положительное давление в дыхательных путях).

Снижение сперматогенеза и фертильности. У мужчин с частичным первичным или вторичным гипогонадизмом и некоторым сохранением сперматогенеза заместительная терапия тестостероном подавляет секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи, что, в свою очередь, угнетает сперматогенез и может нарушать фертильность [485]. Подавление сперматогенеза имеет наибольшее значение для мужчин с вторичным гипогонадизмом и нормальными яичками, которые хотят иметь детей. В таких случаях следует прекратить терапию тестостероном и назначить для стимуляции сперматогенеза гонадотропины, вначале монотерапию ХГЧ и далее, при необходимости, комбинацию ХГЧ и ФСГ [79]. При отсутствии сопутствующей патологии яичек (крипторхизма) ранее проводимая терапия тестостероном не влияет на последующую индукцию сперматогенеза на фоне гонадотропинов [344, 345].

Акне и жирная кожа. У мальчиков с препубертатным дефицитом андрогенов, которые получают терапию тестостероном для индукции пубертатного развития, и у мужчин с тяжелым гипогонадизмом, которым проводится полная заместительная терапия, могут развиваться акне и увеличиваться жирность кожи [141, 329, 330].

В таких случаях, как правило, эффективны местная терапия (бензоила пероксид, ретиноловая кислота[н]) и антибиотики, снижение дозы тестостерона или комбинация двух методов.

Гинекомастия. В ряде случаев на фоне заместительной терапии появляется или усиливается болезненность молочных желез или гинекомастия, особенно у мальчиков, которые получают тестостерон для индукции пубертатного периода, и у мужчин

Медицинские книги
@medknigi

с тяжелым гипогонадизмом, которым проводится полная заместительная терапия, а также при наличии условий, предрасполагающих к гипогонадизму, например при циррозе печени. Гинекомастия часто встречается у мальчиков и мужчин с андрогенным дефицитом до начала терапии. Необходимо проводить тщательное исследование молочных желез до и во время лечения для определения наличия или ухудшения гинекомастии и в редких случаях рака молочной железы.

Обмен жиров. У мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия тестостероном приводит к незначительному снижению уровня ЛПВП или не влияет на него, и она не изменяет уровень общего холестерина или ЛПНП [296, 559]. Снижение уровня ЛПВП более выражено у мужчин с тяжелым андрогенным дефицитом, а также при использовании супрафизиологических доз тестостерона или неароматизируемых пероральных 17α-алкилированных андрогенов [389].

Влияние клинически значимого снижения уровня ЛПВП, вызванного тестостероном, на сердечно-сосудистые риски не изучено. Для понимания влияния тестостерона на основные сердечно-сосудистые явления (инфаркт, инсульт, риск смерти) необходимо провести более крупные РКИ с длительным периодом наблюдения.

Сердечно-сосудистый риск и уровень липидов следует оценивать согласно актуальным рекомендациям; в настоящее время более тщательный мониторинг у пациентов с гипогонадизмом, которые получают заместительную терапию, не представляется целесообразным.

Другие возможные нежелательные явления. На фоне терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и генетической предрасположенностью может развиваться или усиливаться облысение со лба или андрогенная алопеция. Кроме того, наблюдаются небольшое/умеренное увеличение массы тела, вследствие анаболического действия тестостерона на мышечную массу и задержка жидкости. Терапия тестостероном, как правило, не вызывает клинически значимых отеков, кроме пациентов с гипогонадизмом с исходными отечными состояниями, например хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени.

Избыточная стимуляция либидо или эрекции на фоне приема тестостерона встречается редко и обычно у мальчиков или молодых мужчин с тяжелым, длительно текущим дефицитом андрогенов, которые получают полную заместительную терапию или высокие дозы тестостерона. Эти симптомы, как правило, разрешаются самостоятельно при снижении дозы тестостерона. В отличие от распространенного мнения, заместительная терапия не вызывает патологической агрессивности, гнева или злости [560, 561]. При этом она повышает социальную активность, мотивацию и инициативность и снижает раздражительность и гнев.

Глубокие поведенческие и физические изменения, вызванные терапией тестостероном у мужчин с тяжелым, длительно текущим дефицитом андрогенов, могут быть неожиданными как для пациентов, так и для их партнеров. По этой причине с пациентом и его партнером необходимо обсуждать изменения, предполагаемые на фоне заместительной терапии тестостероном до и после лечения. Пероральные 17α-алкилированные андрогены могут вызывать холестаз или потенциально тяжелую гепатотоксичность [389]. Однако при заместительной терапии тестостероном токсическое влияние на печень не развивается, поэтому пациентам с гипогонадизмом не требуется проводить мониторинг уровня печеночных ферментов.

Специфические нежелательные явления для различных форм дозирования. На месте внутримышечного введения тестостерона [смеси эфиров] могут появляться дискомфорт, кровотечение или гематома [113]. Соблюдение инструкций по правильной технике введения минимизирует риск этих нежелательных явлений. Резкие изменения энергии, настроения и либидо, связанные с пиком и надиром уровня тестостерона после введения тестостерона [смеси эфиров], вызывают неудобства у ряда пациентов с гипогонадизмом и требуют уменьшения вводимой дозы и укорочения интервала

Медицинские книги
@medknigi

между инъекциями или перехода на трансдермальную форму дозирования. В редких случаях отмечается аллергия на кунжутное (энантат®) или хлопковое масло (ципионат®).

Пластыри с тестостероном® часто вызывают локальное покраснение кожи, раздражение, зуд и контактный дерматит, которые в редких случаях сопровождаются более тяжелыми реакциями [113]. Использование топических глюкокортикоидов под пластырем позволяет уменьшить раздражение кожи и кожные реакции, но мужчины обычно предпочитают перейти на другие формы дозирования. Пластыри с тестостероном® плохо фиксируются на коже, особенно при избыточном потоотделении.

В отличие от пластырей, гель и растворы вызывают небольшое раздражение, или оно полностью отсутствует. При этом на поверхности кожи в зоне аппликации остается тестостерон, в связи с чем имеется потенциальный риск переноса тестостерона женщинам и детям в случае длительного контакта с кожей [113]. Меры предосторожности для избегания контакта включают мытье рук перед нанесением геля, закрытие места аппликации одеждой, смывание остатков препарата с кожи в душе или ванной (через 4–6 ч после аппликации) и избегание длительного контакта с кожей в зоне аппликации.

Буккальные таблетки тестостерона могут вызывать раздражение десен, изменение вкуса или привкус горького во рту, и они могут плохо фиксироваться к щеке, если их неправильно прикладывать [113].

Назальный гель с тестостероном вызывает раздражение носа, назофарингит, риноррею, носовое кровотечение и образование корочек.

Подкожные гранулы тестостерона в редких случаях могут спонтанно выпадать; иногда в месте имплантации развивается кровотечение или инфекция [113].

ТЕРАПИЯ ГОНАДОТРОПИНАМИ

Вторичный гипогонадизм проявляется в виде дефицита андрогенов в препубертатном или взрослом возрасте и нарушения сперматогенеза вследствие дефицита гонадотропинов. Основная цель терапии гонадотропинами у мужчин с вторичным гипогонадизмом — индукция и поддержание сперматогенеза с целью восстановления фертильности [509]. Поскольку терапия гонадотропинами более сложная (требует многочисленных еженедельных введений препарата) и дороже, чем заместительная терапия тестостероном, при симптомном андрогенном дефиците, как правило, используют второй вариант. У пациентов с частичным дефицитом гонадотропинов заместительная терапия тестостероном может подавлять оставшуюся секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи. При необходимости сохранения фертильности и индукции сперматогенеза у пациентов с вторичным гипогонадизмом необходимо прекратить терапию тестостероном и перейти на гонадотропины. Ранее проводимая терапия тестостероном не влияет на последующую стимуляцию сперматогенеза гонадотропинами [344, 345].

Из препаратов гонадотропинов для лечения вторичного гипогонадизма чаще всего применяют очищенные мочевые гонадотропины. В настоящее время доступен человеческий рекомбинантный гонадотропин® с намного более высокой степенью очищения, чем мочевой, но его стоимость выше. Поскольку мочевые гонадотропины обладают высокой эффективностью в лечении дефицита гонадотропинов, они остаются наиболее часто применяемыми препаратами для лечения вторичного гипогонадизма.

ХГЧ используют для получения ЛГ-подобной активности, поскольку его период полувыведения выше, чем у ЛГ. В отличие от ЛГ, который необходимо вводить каждые 2 ч (пульс-терапия), ХГЧ вводят 2–3 раза в неделю. Очищенные мочевые препараты ХГЧ (выделенные из мочи беременных женщин), которые обладают ЛГ-подобной активностью, практически всегда используют в качестве терапии гонадотропинами.

Медицинские книги
@medknigi

ФСГ-подобная активность, как правило, достигается очищенным менопаузальным гонадотропином человека (МГЧ), который получают из мочи женщин менопаузального возраста. Он содержит ФСГ и ЛГ. Кроме того, доступны высокоочищенный мочевой человеческий ФСГ и в редких случаях рекомбинантный человеческий ФСГ. Препараты ФСГ вводят 3 раза в неделю. Препараты ХГЧ и ФСГ можно вводить внутримышечно или подкожно [562, 563]. Обе формы дозирования имеют одинаковую эффективность, но вторая лучше переносится и ее проще вводить самостоятельно.

У пациентов с препубертатным дефицитом гонадотропинов для индукции сперматогенеза требуется введение ХГЧ и ФСГ (рис. 3.31) [79]. Для стимуляции достаточной выработки тестостерона, поддержания уровня циркулирующего тестостерона в нормальных пределах и коррекции клинических проявлений андрогенного дефицита рекомендуется начинать терапию гонадотропинами с введения ХГЧ в дозе 500–2000 МЕ подкожно 2–3 раза в неделю [6]. Доза ХГЧ повышается до тех пор, пока уровень тестостерона в крови не достигнет нормальных показателей.

Несмотря на более частые инъекции, ряд мужчин с вторичным гипогонадизмом предпочитают ХГЧ тестостерону, поскольку стоимость этих видов терапии сопоставима (если используются очищенные препараты), подкожные инъекции с использованием тонких игл лучше переносятся, размер яичек и сперматогенез могут немного улучшаться, в особенности у пациентов с частичным препубертатным дефицитом гонадотропинов.

Пациентам с дефицитом гонадотропинов, у которых также имеется первичное поражение яичек (например, крипторхизм) или тяжелый препубертатный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, могут потребоваться более высокие дозы ХГЧ (до 3000–5000 МЕ 2–3 раза в неделю или в редких случаях еще выше). У пациентов с вторичным гипогонадизмом, у которых также присутствует тяжелое поражение яичек, терапия ХГЧ может быть неэффективной (см. рис. 3.31). Поскольку ХГЧ стимулирует ароматазную активность клеток Лейдига в яичках, уровень эстрадиола в крови может повышаться диспропорционально к уровню тестостерона, вследствие чего болезненность грудных желез или гинекомастия встречается чаще, чем при заместительной терапии тестостероном. У ряда мужчин имеются жалобы на жжение в области подкожного введения ХГЧ.

ХГЧ стимулирует выработку тестостерона клетками Лейдига, что приводит к относительно высокой концентрации тестостерона в яичках, в результате чего клетки Сертоли созревают и в различной степени стимулируется сперматогенез. У небольшого количества пациентов с частичным препубертатным дефицитом и почти у всех мужчин с приобретенным постпубертатным дефицитом гонадотропинов монотерапия ХГЧ может стимулировать сперматогенез (см. рис. 3.31) [79]. Признаки частичного дефицита гонадотропинов включают размер яичек более 4 $см^3$, объективные признаки частичной андрогенизации, низкий или нормальный уровень гонадотропинов и уровень ингибина В у нижней границе нормы [564–568]. Большинству пациентов с тяжелым препубертатным дефицитом гонадотропинов для стимуляции полного сперматогенеза и индукции фертильности в дополнение к ХГЧ требуется введение ФСГ [568–571].

При отсутствии сперматозоидов в эякуляте после 6–12 мес терапии ХГЧ и при уровне тестостерона в нормальных пределах необходимо дополнительно назначить менотропины (Менопаузальный гонадотропин*) или ФСГ в дозе 75 МЕ 3 раза в неделю (с повышением до 300 МЕ подкожно 3 раза в неделю) в комбинации с аналогичной дозой ФСГ, в течение дополнительных 6–12 мес или на более длительный период до тех пор, пока не будет достигнута индукция сперматогенеза.

Индукция сперматогенеза на фоне терапии гонадотропинами занимает от 12 до 24 мес. Ограничивающие длительность терапии факторы включают отсутствие комплаентности у пациента и его партнера, стоимость гонадотропинов, в особенности

Медицинские книги
@medknigi

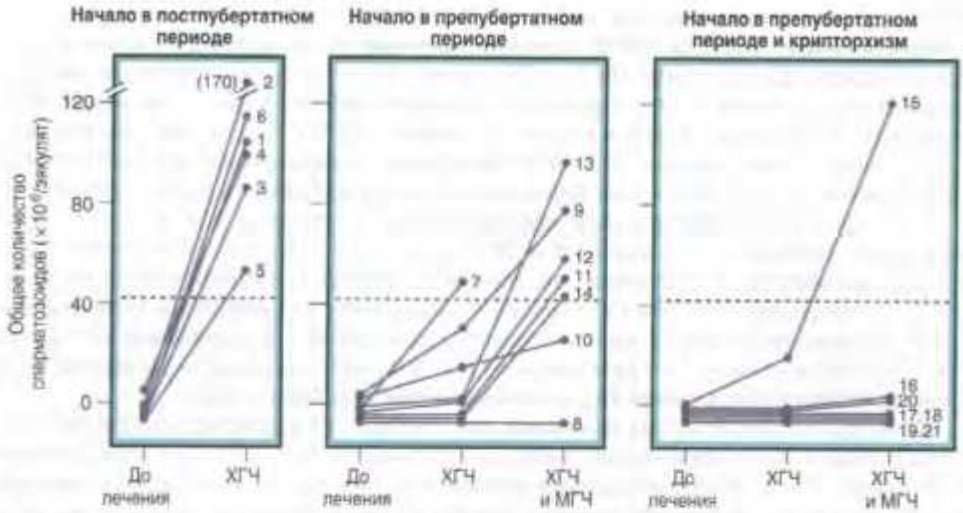


Рис. 3.31. Изменение общего количества сперматозоидов на фоне монотерапии хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) или комбинации хорионического гонадотропина человека и менопаузального гонадотропина человека (МГЧ) у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом, который развился в постпубертатном периоде (*слева*), препубертатном периоде у пациентов без крипторхизма (*посередине*) или препубертатном периоде у пациентов с крипторхизмом (*справа*). Индукция сперматогенеза у всех мужчин с постпубертатным гипогонадотропным гипогонадизмом и некоторых пациентов с препубертатным гипогонадизмом без крипторхизма достигается на фоне монотерапии хорионическим гонадотропином человека. Пациентам с препубертатным гипогонадотропным гипогонадизмом, у которых нет крипторхизма, для индукции сперматогенеза выше нижней границы нормы (*пунктирная линия*) показана терапия ХГЧ и менотропинами (Менопаузальным гонадотропином*). Кроме одного исключения, у мужчин с препубертатным гипогонадотропным гипогонадизмом, у которых также имеется крипторхизм, монотерапия ХГЧ или комбинированная терапия ХГЧ и менотропинами (Менопаузальным гонадотропином*) неэффективна. [Из Finkel D.M., Phillips J.L., Snyder P.J. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313. P. 651–655]

препаратов менотропинов (Менопаузальный гонадотропин*) или ФСГ. Некоторые пары выбирают альтернативные способы обзаведения потомством (например, взятие приемных детей). У пациентов с препубертатным дефицитом гонадотропинов низкая эффективность сперматогенеза, возможно, связана с неадекватной стимуляцией количества и созревания клеток Сертоли во время развития [572]. Несмотря на количественное снижение сперматозоидов во время терапии гонадотропинами, она позволяет восстановить фертильность иногда при очень низкой концентрации сперматозоидов (<1 млн/мл) [564]. Часть пациентов с очень низким количеством сперматозоидов и сохраняющимся бесплодием на фоне терапии гонадотропинами выбирают использование эякулированной спермы для ИКСИ.

После индукции сперматогенеза у пациентов с препубертатным дефицитом гонадотропинов на фоне комбинированной терапии ХГЧ и ФСГ для его поддержания достаточно монотерапии ХГЧ [507]. У мужчин с приобретенным постпубертатным дефицитом гонадотропином для восстановления сперматогенеза, как правило, достаточно монотерапии ХГЧ [79].

У больных с вторичным гипогонадизмом, вторичным к гипоталамической недостаточности ГнРГ (например, ИГТ, синдром Каллмана), для стимуляции синтеза эндогенных гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и тестостерона, индукции и поддержания сперматогенеза показана пульсирующая терапия ГнРГ [47]. ГнРГ вводится подкожно с помощью портативной инфузионной помпы, которая каждые несколько часов выде-

Медицинские книги
@medknigi

ляет небольшие дозы препарата (например, ГнРГ подкожно в дозе 5–25 нг/кг каждые 2 ч, с увеличением дозы при необходимости); такой подход имитирует нормальную физиологическую секрецию гипофиза. У мужчин с ИГТ пульсирующая терапия ГнРГ позволяет стимулировать секрецию гонадотропинов, тестостерона и индукцию сперматогенеза примерно в 75% случаев; у 25% мужчин лечение неэффективно из-за сопутствующей патологии гипофиза или яичка [347]. Эффективность пульсирующей терапии для замещения ГнРГ с целью стимуляции сперматогенеза аналогична терапии гонадотропинами. Однако в клинической практике использование пульсирующей терапии ограничено специализированными центрами, поскольку она малодоступна, инфузионная помпа требует дополнительного опыта и ухода, наряду с высокой стоимостью лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 2. P. 622–626.
2. Morris J.K., Alberman E., Scott C., Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? // Eur. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 16, N 2. P. 163–170.
3. Irvine D.S. Epidemiology and aetiology of male infertility // Hum Reprod. 1998. Vol. 13, suppl. 1. P. 33–44.
4. Kalyani R.R., Gavini S., Dobs A.S. Male hypogonadism in systemic disease // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2007. Vol. 36, N 2. P. 333–348.
5. Karagiannis A., Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152, N 4. P. 501–513.
6. Matsumoto A.M. Androgen treatment of male hypogonadism // Male Sexual Function Pathophysiology and Treatment / ed. F.R. Kandeel. New York, NY : Informa Healthcare, 2007. P. 433–452.
7. Ramasamy R., Ricci J.A., Palermo G.D. et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome // J. Urol. 2009. Vol. 182, N 3. P. 1108–1113.
8. Lubs H.A. Testicular size in Klinefelter's syndrome in men over fifty // N. Engl. J. Med. 1962. Vol. 267, N 7. P. 326–331.
9. Matsumoto A.M. The testis // Endocrinology and Metabolism. 4th ed. / eds P. Felig, L.A. Frohman. New York, NY : McGraw-Hill, 2001. P. 635–705.
10. Matsumoto A.M. Spermatogenesis // Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology / eds E.Y. Adashi, J.A. Rock, Z. Rosenwaks. Philadelphia, PA : Lippincott-Raven, 1996. P. 359–384.
11. Kapoor S. Testicular torsion: a race against time // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62, N 5. P. 821–827.
12. Zini A., Boman J.M. Varicocele: red flag or red herring? // Semin. Reprod. Med. 2009. Vol. 27, N 2. P. 171–178.
13. Amann R.P., Howards S.S. Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male // J. Urol. 1980. Vol. 124, N 2. P. 211–215.
14. Holstein A.F., Schulze W., Davidoff M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment // Reprod. Biol. Endocrinol. 2003. Vol. 1. P. 107.
15. Russell L.D., Ettlin R.A., Sinha Hikim A.P., Clegg E.D. Mammalian spermatogenesis // Histological and Histopathological Evaluaton of the Testis / eds L.D. Russell, R.A. Ettlin, A.P. Sinha Hikim, E.D. Clegg. Clearwater : Cache River Press, 1990. P. 1–40.
16. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis // Radiat. Res. 1974. Vol. 59, N 3. P. 665–678.
17. Hook E.B. Maternal age, paternal age, and human chromosome abnormality: nature, magnitude, etiology, and mechanisms of effects // Basic Life Sci. 1985. Vol. 36. P. 117–132.
18. Hook E.B., Cross P.K., Schreinemachers D.M. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants // JAMA. 1983. Vol. 249, N 15. P. 2034–2038.
19. Wikstrom A.M., Dunkel L. Klinefelter syndrome // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 25, N 2. P. 239–250.
20. Petersen M.B., Antonarakis S.E., Hassold T.J. et al. Paternal nondisjunction in trisomy 21: excess of male patients // Hum. Mol. Genet. 1993. Vol. 2, N 10. P. 1691–1695.
21. Johnson L. Efficiency of spermatogenesis // Microsc. Res. Tech. 1995. Vol. 32, N 5. P. 385–422.

Медицинские книги
@medknigi

22. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man // Am. J. Anat. 1963. Vol. 112. P. 35–51.
23. Kerr J.B. Functional cytology of the human testis // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 6, N 2. P. 235–250.
24. Heller C.G., Clermont Y. Spermatogenesis in man: an estimate of its duration // Science. 1963. Vol. 140. P. 184–186.
25. Rowley M.J., Teshima F., Heller C.G. Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system // Fertil. Steril. 1970. Vol. 21, N 5. P. 390–396.
26. Geraci E., Giudice G. Sperm activation and sperm-egg interaction // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 2006. Vol. 38, N 1. P. 11–20.
27. Suarez S.S. Control of hyperactivation in sperm // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14, N 6. P. 647–657.
28. Inaba K. Molecular basis of sperm flagellar axonemes: structural and evolutionary aspects // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1101. P. 506–526.
29. Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S. et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics // Hum. Reprod. Update. 2010. Vol. 16, N 3. P. 231–245.
30. Menkveld R. Clinical significance of the low normal sperm morphology value as proposed in the fifth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen // Asian J. Androl. 2010. Vol. 12, N 1. P. 47–58.
31. Leigh M.W., Pittman J.E., Carson J.L. et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome // Genet. Med. 2009. Vol. 11, N 7. P. 473–487.
32. Haider S.G. Cell biology of Leydig cells in the testis // Int. Rev. Cytol. 2004. Vol. 233. P. 181–241.
33. Hughes I.A., Acerini C.L. Factors controlling testis descent // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159, suppl. 1. P. 75–82.
34. Foresta C., Zuccarello D., Garolla A., Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29, N 5. P. 560–580.
35. Maekawa M., Kamimura K., Nagano T. Peritubular myoid cells in the testis: their structure and function // Arch. Histol. Cytol. 1996. Vol. 59, N 1. P. 1–13.
36. Biason-Lauber A. Control of sex development // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24, N 2. P. 163–186.
37. Sekido R., Lovell-Badge R. Sex determination and sry: down to a wink and a nudge? // Trends Genet. 2009. Vol. 25, N 1. P. 19–29.
38. Tapanainen J., Kellokumpu-Lehtinen P., Pelliniemi L., Huhtaniemi I. Age-related changes in endogenous steroids of human fetal testis during early and midpregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981. Vol. 52, N 1. P. 98–102.
39. Quigley C.A. Editorial: the postnatal gonadotropin and sex steroid surge-insights from the androgen insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 1. P. 24–28.
40. Grumbach M.M. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 5. P. 3122–3127.
41. Main K.M., Schmidt I.M., Skakkebaek N.E. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 12. P. 4905–4907.
42. Boyar R.M., Rosenfeld R.S., Kapen S. et al. Human puberty. Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep // J. Clin. Invest. 1974. Vol. 54, N 3. P. 609–618.
43. Patton G.C., Viner R. Pubertal transitions in health // Lancet. 2007. Vol. 369, N 9567. P. 1130–1139.
44. Nielsen C.T., Skakkebaek N.E., Richardson D.W. et al. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 62, N 3. P. 532–535.
45. Veldhuis J.D., King J.C., Urban R.J. et al. Operating characteristics of the male hypothalamo-pituitary-gonadal axis: pulsatile release of testosterone and follicle-stimulating hormone and their temporal coupling with luteinizing hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 65, N 5. P. 929–941.
46. Whitcomb R.W., O'Dea L.S., Finkelstein J.S. et al. Utility of free alphasubunit as an alternative neuroendocrine marker of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation of the gonadotroph in the human: evidence from normal and GnRH-deficient men // J. Clin. Endocrinol Metab. 1990. Vol. 70, N 6. P. 1654–1661.

Медицинские книги
@medknigi

47. Santoro N., Filicori M., Crowley W.F. Jr. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7, N 1. P. 11–23.

48. Matsumoto A.M., Gross K.M., Bremner W.J. The physiological significance of pulsatile LHRH secretion in man: gonadotrophin responses to physiological doses of pulsatile versus continuous LHRH administration // Int. J. Androl. 1991. Vol. 14, N 1. P. 23–32.

49. Wierman M.E., Kiseljak-Vassiliades K., Tobet S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron migration: initiation, maintenance and cessation as critical steps to ensure normal reproductive function // Front. Neuroendocrinol. 2010. Vol. 32. P. 43–52.

50. Brioude F., Bouligand J., Trabado S. et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotypephenotype relationships // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 162, N 5. P. 835–851.

51. Bliss S.P., Navratil A.M., Xie J., Roberson M.S. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility // Front. Neuroendocrinol. 2010. Vol. 31, N 3. P. 322–340.

52. Ulloa-Aguirre A., Maldonado A., Damian-Matsumura P., Timossi C. Endocrine regulation of gonadotropin glycosylation // Arch. Med. Res. 2001. Vol. 32, N 6. P. 520–532.

53. Greenman Y., Stern N. Non-functioning pituitary adenomas // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 23, N 5. P. 625–638.

54. Tsatsoulis A., Shalet S.M., Robertson W.R. Changes in the qualitative and quantitative secretion of luteinizing hormone (LH) following orchidectomy in man // Clin. Endocrinol. 1988. Vol. 29, N 2. P. 189–194.

55. Yen S.C., Llerena L.A., Pearson O.H., Littell A.S. Disappearance rates of endogenous follicle-stimulating hormone in serum following surgical hypophysectomy in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1970. Vol. 30, N 3. P. 325–329.

56. Ascoli M., Fanelli F., Segaloff D.L. The lutropin/choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective // Endocr. Rev. 2002. Vol. 23, N 2. P. 141–174.

57. Miller W.L. Molecular biology of steroid hormone synthesis // Endocr. Rev. 1988. Vol. 9, N 3. P. 295–318.

58. Latronico A.C., Arnhold I.J. Gonadotropin resistance // Endocr. Dev. 2013. Vol. 24. P. 25–32.

59. Valdes-Socin H., Salvi R., Daly A.F. et al. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351, N 25. P. 2619–2625.

60. Reiter E.O., Norjavaara E. Testotoxicosis: current viewpoint // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2005. Vol. 3, N 2. P. 77–86.

61. Bhasin S. Testicular disorders // Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. / eds H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen. Philadelphia, PA : Elsevier, 2008. P. 645–698.

62. Mendonca B.B., Costa E.M., Belgorosky A. et al. 46,XY DSD due to impaired androgen production // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24, N 2. P. 243–262.

63. Hammond G.L., Ruokonen A., Kontturi M. et al. The simultaneous radioimmunoassay of seven steroids in human spermatic and peripheral venous blood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977. Vol. 45, N 1. P. 16–24.

64. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983. Vol. 56, N 6. P. 1278–1281.

65. Nankin H.R., Murono E., Lin T., Osterman J. Morning and evening human Leydig cell responses to hCG // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1980. Vol. 95, N 4. P. 560–565.

66. Ivell R., Anand-Ivell R. Biological role and clinical significance of insulin-like peptide 3 // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2011. Vol. 18, N 3. P. 210–216.

67. Bay K., Hartung S., Ivell R. et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 6. P. 3410–3418.

68. Simoni M., Gromoll J., Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology // Endocr. Rev. 1997. Vol. 18, N 6. P. 739–773.

69. Rannikko A., Penttila T.L., Zhang F.P. et al. Stage-specific expression of the FSH receptor gene in the prepubertal and adult rat seminiferous epithelium // J. Endocrinol. 1996. Vol. 150, N 1. P. 29–35.

70. Bremner W.J., Millar M.R., Sharpe R.M., Saunders P.T. Immunohistochemical localization of androgen receptors in the rat testis: evidence for stage-dependent expression and regulation by androgens // Endocrinology. 1994. Vol. 135, N 3. P. 1227–1234.

71. Jegou B. The Sertoli cell // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 6, N 2. P. 273–311.

Медицинские книги
@medknigi

72. Petersen C., Soder O. The Sertoli cell: a hormonal target and «super» nurse for germ cells that determines testicular size // Horm. Res. 2006. Vol. 66, N 4. P. 153–161.

73. Avvakumov G.V., Cherkasov A., Muller Y.A., Hammond G.L. Structural analyses of sex hormone-binding globulin reveal novel ligands and function // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 316, N 1. P. 13–23.

74. Selva D.M., Hammond G.L. Human sex hormone-binding globulin is expressed in testicular germ cells and not in Sertoli cells // Horm. Metab. Res. 2006. Vol. 38, N 4. P. 230–235.

75. McLean D.J., Friel P.J., Pouchnik D., Griswold M.D. Oligonucleotide microarray analysis of gene expression in follicle-stimulating hormonetreated rat Sertoli cells // Mol. Endocrinol. 2002. Vol. 16, N 12. P. 2780–2792.

76. O'Shaughnessy P.J., Verhoeven G., De Gendt K. et al. Direct action through the Sertoli cells is essential for androgen stimulation of spermatogenesis // Endocrinology. 2010. Vol. 151, N 5. P. 2343–2348.

77. Welsh M., Saunders P.T., Atanassova N. et al. Androgen action via testicular peritubular myoid cells is essential for male fertility // FASEB J. 2009. Vol. 23, N 12. P. 4218–4230.

78. Ruwanpura S.M., McLachlan R.I., Meachem S.J. Hormonal regulation of male germ cell development // J. Endocrinol. 2010. Vol. 205, N 2. P. 117–131.

79. Finkel D.M., Phillips J.L., Snyder P.J. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313, N 11. P. 651–655.

80. Achard C., Courtillot C., Lahuna O. et al. Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361, N 19. P. 1856–1863.

81. Bruysters M., Christin-Maitre S., Verhoef-Post M. et al. A new LH receptor splice mutation responsible for male hypogonadism with subnormal sperm production in the propositus, and infertility with regular cycles in an affected sister // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23, N 8. P. 1917–1923.

82. Layman L.C. Mutations in the follicle-stimulating hormone-beta (FSH beta) and FSH receptor genes in mice and humans // Semin. Reprod. Med. 2000. Vol. 18, N 1. P. 5–10.

83. Layman L.C., Porto A.L., Xie J. et al. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 8. P. 3702–3707.

84. Lindstedt G., Nystrom E., Matthews C. et al. Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSH beta gene mutation. A syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high lutropin and normal serum testosterone concentrations // Clin. Chem. Lab. Med. 1998. Vol. 36, N 8. P. 663–665.

85. Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338, N 24. P. 1729–1732.

86. Meduri G., Bachelot A., Cocca M.P. et al. Molecular pathology of the FSH receptor: new insights into FSH physiology // Mol. Cell. Endocrinol. 2008. Vol. 282, N 1–2. P. 130–142.

87. Matsumoto A.M., Bremner W.J. Endocrine control of human spermatogenesis // J. Steroid Biochem. 1989. Vol. 33, N 4B. P. 789–790.

88. Gromoll J., Simoni M., Nieschlag E. An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, N 4. P. 1367–1370.

89. Matthiesson K.L., McLachlan R.I., O'Donnell L. et al. The relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiation in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N 10. P. 3962–3969.

90. Page S.T., Kalhorn T.F., Bremner W.J. et al. Intratesticular androgens and spermatogenesis during severe gonadotropin suppression induced by male hormonal contraceptive treatment // J. Androl. 2007. Vol. 28, N 5. P. 734–741.

91. Roth M.Y., Page S.T., Lin K. et al. Dose-dependent increase in intratesticular testosterone by very low-dose human chorionic gonadotropin in normal men with experimental gonadotropin deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 8. P. 3806–3813.

92. Drincic A., Arseven O.K., Sosa E. et al. Men with acquired hypogonadotropic hypogonadism treated with testosterone may be fertile // Pituitary. 2003. Vol. 6, N 1. P. 5–10.

93. Matthiesson K.L., Stanton P.G., O'Donnell L. et al. Effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist on spermatogenesis and intratesticular steroid levels in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 10. P. 5647–5655.

Медицинские книги
@medknigi

72. Petersen C., Soder O. The Sertoli cell: a hormonal target and «super» nurse for germ cells that determines testicular size // Horm. Res. 2006. Vol. 66, N 4. P. 153–161.

73. Avvakumov G.V., Cherkasov A., Muller Y.A., Hammond G.L. Structural analyses of sex hormone-binding globulin reveal novel ligands and function // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 316, N 1. P. 13–23.

74. Selva D.M., Hammond G.L. Human sex hormone-binding globulin is expressed in testicular germ cells and not in Sertoli cells // Horm. Metab. Res. 2006. Vol. 38, N 4. P. 230–235.

75. McLean D.J., Friel P.J., Pouchnik D., Griswold M.D. Oligonucleotide microarray analysis of gene expression in follicle-stimulating hormonetreated rat Sertoli cells // Mol. Endocrinol. 2002. Vol. 16, N 12. P. 2780–2792.

76. O'Shaughnessy P.J., Verhoeven G., De Gendt K. et al. Direct action through the Sertoli cells is essential for androgen stimulation of spermatogenesis // Endocrinology. 2010. Vol. 151, N 5. P. 2343–2348.

77. Welsh M., Saunders P.T., Atanassova N. et al. Androgen action via testicular peritubular myoid cells is essential for male fertility // FASEB J. 2009. Vol. 23, N 12. P. 4218–4230.

78. Ruwanpura S.M., McLachlan R.I., Meachem S.J. Hormonal regulation of male germ cell development // J. Endocrinol. 2010. Vol. 205, N 2. P. 117–131.

79. Finkel D.M., Phillips J.L., Snyder P.J. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313, N 11. P. 651–655.

80. Achard C., Courtillot C., Lahuna O. et al. Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361, N 19. P. 1856–1863.

81. Bruysters M., Christin-Maitre S., Verhoef-Post M. et al. A new LH receptor splice mutation responsible for male hypogonadism with subnormal sperm production in the propositus, and infertility with regular cycles in an affected sister // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23, N 8. P. 1917–1923.

82. Layman L.C. Mutations in the follicle-stimulating hormone-beta (FSH beta) and FSH receptor genes in mice and humans // Semin. Reprod. Med. 2000. Vol. 18, N 1. P. 5–10.

83. Layman L.C., Porto A.L., Xie J. et al. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 8. P. 3702–3707.

84. Lindstedt G., Nystrom E., Matthews C. et al. Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSH beta gene mutation. A syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high lutropin and normal serum testosterone concentrations // Clin. Chem. Lab. Med. 1998. Vol. 36, N 8. P. 663–665.

85. Phillip M., Arbelle J.E., Segev Y., Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338, N 24. P. 1729–1732.

86. Meduri G., Bachelot A., Cocca M.P. et al. Molecular pathology of the FSH receptor: new insights into FSH physiology // Mol. Cell. Endocrinol. 2008. Vol. 282, N 1–2. P. 130–142.

87. Matsumoto A.M., Bremner W.J. Endocrine control of human spermatogenesis // J. Steroid Biochem. 1989. Vol. 33, N 4B. P. 789–790.

88. Gromoll J., Simoni M., Nieschlag E. An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, N 4. P. 1367–1370.

89. Matthiesson K.L., McLachlan R.I., O'Donnell L. et al. The relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiation in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N 10. P. 3962–3969.

90. Page S.T., Kalhorn T.F., Bremner W.J. et al. Intratesticular androgens and spermatogenesis during severe gonadotropin suppression induced by male hormonal contraceptive treatment // J. Androl. 2007. Vol. 28, N 5. P. 734–741.

91. Roth M.Y., Page S.T., Lin K. et al. Dose-dependent increase in intratesticular testosterone by very low-dose human chorionic gonadotropin in normal men with experimental gonadotropin deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 8. P. 3806–3813.

92. Drincic A., Arseven O.K., Sosa E. et al. Men with acquired hypogonadotropic hypogonadism treated with testosterone may be fertile // Pituitary. 2003. Vol. 6, N 1. P. 5–10.

93. Matthiesson K.L., Stanton P.G., O'Donnell L. et al. Effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist on spermatogenesis and intratesticular steroid levels in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 10. P. 5647–5655.

Медицинские книги
@medknigi

94. Pitteloud N., Dwyer A.A., DeCruz S. et al. The relative role of gonadal sex steroids and gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in the regulation of follicle-stimulating hormone secretion in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 7. P. 2686–2692.

95. Pitteloud N., Dwyer A.A., DeCruz S. et al. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormonedeficient men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 3. P. 784–791.

96. Boepple P.A., Hayes F.J., Dwyer A.A. et al. Relative roles of inhibin B and sex steroids in the negative feedback regulation of follicle-stimulating hormone in men across the full spectrum of seminiferous epithelium function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 5. P. 1809–1814.

97. Canovatchel W.J., Volquez D., Huang S. et al. Luteinizing hormone pulsatility in subjects with 5-alpha-reductase deficiency and decreased dihydrotestosterone production // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78, N 4. P. 916–921.

98. Iranmanesh A., Veldhuis J.D. Combined inhibition of types I and II 5 alpha-reductase selectively augments the basal (nonpulsatile) mode of testosterone secretion in young men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 7. P. 4232–4237.

99. Idan A., Griffiths K.A., Harwood D.T. et al. Long-term effects of dihydrotestosterone treatment on prostate growth in healthy, middle-aged men without prostate disease: a randomized, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 153, N 10. P. 621–632.

100. Skorupskaite K., George J.T., Anderson R.A. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease // Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20, N 4. P. 485–500.

101. Oakley A.E., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspeptin signaling in the brain // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30, N 6. P. 713–743.

102. Silveira L.G., Tusset C., Latronico A.C. Impact of mutations in kisspeptin and neurokinin B signaling pathways on human reproduction // Brain Res. 2010. Vol. 1364. P. 72–80.

103. De Kretser D.M., Buzzard J.J., Okuma Y. et al. The role of activin, follistatin and inhibin in testicular physiology // Mol. Cell. Endocrinol. 2004. Vol. 225, N 1–2. P. 57–64.

104. Bilezikjian L.M., Blount A.L., Donaldson C.J., Vale W.W. Pituitary actions of ligands of the TGF-beta family: activins and inhibins // Reproduction. 2006. Vol. 132, N 2. P. 207–215.

105. Page S.T., Amory J.K., Bremner W.J. Advances in male contraception // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29, N 4. P. 465–493.

106. Dunn J.F., Nisula B.C., Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981. Vol. 53, N 1. P. 58–68.

107. Vermeulen A. Physiology of the testosterone-binding globulin in man // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988. Vol. 538. P. 103–111.

108. Mendel C.M. The free hormone hypothesis. Distinction from the free hormone transport hypothesis // J. Androl. 1992. Vol. 13, N 2. P. 107–116.

109. Vos M.J., Mijnhout G.S., Rondeel J.M. et al. Sex hormone binding globulin deficiency due to a homozygous missense mutation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 9. P. 1798–1802.

110. Zakharov M.N., Bhasin S., Travison T.G. et al. A multi-step, dynamic allosteric model of testosterone's binding to sex hormone binding globulin // Mol. Cell. Endocrinol. 2015. Vol. 399. P. 190–200.

111. Willnow T.E., Nykjaer A. Cellular uptake of steroid carrier proteins: mechanisms and implications // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 316, N 1. P. 93–102.

112. Hammes A., Andreassen T.K., Spoelgen R. et al. Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids // Cell. 2005. Vol. 122, N 5. P. 751–762.

113. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 6. P. 2536–2559.

114. Horton R. Sex steroid production and secretion in the male // Andrologia. 1978. Vol. 10, N 3. P. 183–194.

115. Grumbach M.M., Auchus R.J. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84, N 12. P. 4677–4694.

116. Lombardi G., Zarrilli S., Colao A. et al. Estrogens and health in males // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Vol. 178, N 1–2. P. 51–55.

117. Finkelstein J.S., Lee H., Burnett-Bowie S.A. et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, N 11. P. 1011–1022.

Медицинские книги
@medknigi

118. Zirilli L., Rochira V., Diazzi C. et al. Human models of aromatase deficiency // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008. Vol. 109, N 3–5. P. 212–218.

119. Thigpen A.E., Silver R.I., Guileyardo J.M. et al. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92, N 2. P. 903–910.

120. Imperato-McGinley J., Zhu Y.S. Androgens and male physiology the syndrome of 5-alpha-reductase-2 deficiency // Mol. Cell. Endocrinol. 2002. Vol. 198, N 1–2. P. 51–59.

121. Randall V.A. Role of 5 alpha-reductase in health and disease // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 8, N 2. P. 405–431.

122. Aggarwal S., Thareja S., Verma A. et al. An overview on 5-alphareductase inhibitors // Steroids. 2010. Vol. 75, N 2. P. 109–153.

123. Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W. et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362, N 13. P. 1192–1202.

124. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349, N 3. P. 215–224.

125. Belanger A., Pelletier G., Labrie F. et al. Inactivation of androgens by UDP-glucuronosyltransferase enzymes in humans // Trends Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 14, N 10. P. 473–479.

126. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 4. P. 1533–1543.

127. Schulze J.J., Lorentzon M., Ohlsson C. et al. Genetic aspects of epitestosterone formation and androgen disposition: influence of polymorphisms in CYP17 and UGT2B enzymes // Pharmacogenet. Genomics. 2008. Vol. 18, N 6. P. 477–485.

128. Swanson C., Mellstrom D., Lorentzon M. et al. The uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B15 D85Y and 2B17 deletion polymorphisms predict the glucuronidation pattern of androgens and fat mass in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, N 12. P. 4878–4882.

129. Van de Kerkhof D.H., de Boer D., Thijssen J.H., Maes R.A. Evaluation of testosterone/epitestosterone ratio influential factors as determined in doping analysis // J. Anal. Toxicol. 2000. Vol. 24, N 2. P. 102–115.

130. Li J., Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action // Maturitas. 2009. Vol. 63, N 2. P. 142–148.

131. Hughes I.A., Werner R., Bunch T., Hiort O. Androgen insensitivity syndrome // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30, N 5. P. 432–442.

132. Finsterer J. Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy's disease): a review // Eur. J. Neurol. 2009. Vol. 16, N 5. P. 556–561.

133. Dejager S., Bry-Gauillard H., Bruckert E. et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 8. P. 3893–3901.

134. Zitzmann M. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology // Front. Horm. Res. 2009. Vol. 37. P. 52–61.

135. Rahman F., Christian H.C. Non-classical actions of testosterone: an update // Trends Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 18, N 10. P. 371–378.

136. Griffin J.E., Wilson J.D. The testis // Metabolic Control and Disease. 8th ed./ eds P.K. Bondy, L.E. Rosenberg. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 1980. P. 1535–1578.

137. Chemes H.E. Infancy is not a quiescent period of testicular development // Int. J. Androl. 2001. Vol. 24, N 1. P. 2–7.

138. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // Arch. Dis. Child. 1970. Vol. 45, N 239. P. 13–23.

139. Kaufman J.M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26, N 6. P. 833–876.

140. Rey R.A., Grinspon R.P. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 25, N 2. P. 221–238.

141. Richmond E.J., Rogol A.D. Male pubertal development and the role of androgen therapy // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 3, N 4. P. 338–344.

142. Kandeel F.R., Koussa V.K., Swerdloff R.S. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22, N 3. P. 342–388.

143. Carani C., Granata A.R., Bancroft J., Marrama P. The effects of testosterone replacement on nocturnal penile tumescence and rigidity and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal men // Psychoneuroendocrinology. 1995. Vol. 20, N 7. P. 743–753.

Медицинские книги
@medknigi

144. Corona G., Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction // Nat. Rev. Urol. 2010. Vol. 7, N 1. P. 46–56.
145. Traish A.M. Androgens play a pivotal role in maintaining penile tissue architecture and erection: a review // J. Androl. 2009. Vol. 30, N 4. P. 363–369.
146. DeRogatis L., Rosen R.C., Goldstein I. et al. Characterization of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in men // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9, N 3. P. 812–820.
147. Meuleman E.J., van Lankveld J.J. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men // BJU Int. 2005. Vol. 95, N 3. P. 291–296.
148. McVary K.T. Clinical practice: erectile dysfunction // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357, N 24. P. 2472–2481.
149. Buvat J., Maggi M., Gooren L. et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 4. Pt 2. P. 1627–1656.
150. Wylie K., Rees M., Hackett G. et al. Androgens, health and sexuality in women and men // Maturitas. 2010. Vol. 67, N 3. P. 275–289.
151. Wylie K., Kenney G. Sexual dysfunction and the ageing male // Maturitas. 2010. Vol. 65, N 1. P. 23–27.
152. Bolona E.R., Uraga M.V., Haddad R.M. et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82, N 1. P. 20–28.
153. Isidori A.M., Buvat J., Corona G. et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment — a systematic review // Eur. Urol. 2014. Vol. 65, N 1. P. 99–112.
154. Qaseem A., Snow V., Denberg T.D. et al. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 151, N 9. P. 639–649.
155. Tsertsvadze A., Fink H.A., Yazdi F. et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 151, N 9. P. 650–661.
156. Buvat J., Bou Jaoude G. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction // World J. Urol. 2006. Vol. 24, N 6. P. 657–667.
157. Phillips E., Carpenter C., Oates R.D. Ejaculatory dysfunction // Urol. Clin. North Am. 2014. Vol. 41, N 1. P. 115–128.
158. Linton K.D., Wylie K.R. Recent advances in the treatment of premature ejaculation // Drug Des. Devel. Ther. 2010. Vol. 4. P. 1–6.
159. Tay Y.K., Spernat D., Rzetelski-West K. et al. Acute management of priapism in men // BJU Int. 2012. Vol. 109, suppl. 3. P. 15–21.
160. Braunstein G.D. Clinical practice: gynecomastia // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357, N 12. P. 1229–1237.
161. Johnson R.E., Murad M.H. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management // Mayo Clin. Proc. 2009. Vol. 84, N 11. P. 1010–1015.
162. Narula H.S., Carlson H.E. Gynaecomastia-pathophysiology, diagnosis and treatment // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10, N 11. P. 684–698.
163. Gomez-Raposo C., Zambrana Tevar F., Sereno Moyano M. et al. Male breast cancer // Cancer Treat. Rev. 2010. Vol. 36, N 6. P. 451–457.
164. Lee S.Y., Oh S.M., Chung K.H. Estrogenic effects of marijuana smoke condensate and cannabinoid compounds // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2006. Vol. 214, N 3. P. 270–278.
165. Messina M. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93, N 7. P. 2095–2104.
166. Bowman J.D., Kim H., Bustamante J.J. Drug-induced gynecomastia // Pharmacotherapy. 2012. Vol. 32, N 12. P. 1123–1140.
167. Eckman A., Dobs A. Drug-induced gynecomastia // Expert Opin. Drug Saf. 2008. Vol. 7, N 6. P. 691–702.
168. Gruntmanis U., Braunstein G.D. Treatment of gynecomastia // Curr. Opin. Investig. Drugs. 2001. Vol. 2, N 5. P. 643–649.
169. Gnoth C., Godehardt E., Frank-Herrmann P. et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20, N 5. P. 1144–1147.
170. Anawalt B.D. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, N 9. P. 3532–3542.

Медицинские книги
@medknigi

171. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 25, N 2. P. 271–285.
172. McLachlan R.I., O'Bryan M.K. Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 3. P. 1013–1024.
173. Vogt P.H., Falcao C.L., Hanstein R., Zimmer J. The AZF proteins // Int. J. Androl. 2008. Vol. 31, N 4. P. 383–394.
174. Radpour R., Gourabi H., Dizaj A.V. et al. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility // J. Androl. 2008. Vol. 29, N 5. P. 506–513.
175. Walsh T.J., Pera R.R., Turek P.J. The genetics of male infertility // Semin. Reprod. Med. 2009. Vol. 27, N 2. P. 124–136.
176. Comhaire F.H., Mahmoud A.M., Depuydt C.E. et al. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint // Hum. Reprod. Update. 1999. Vol. 5, N 5. P. 393–398.
177. Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G. et al. Genital tract infections and infertility // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. Vol. 140, N 1. P. 3–11.
178. Adamopoulos D.A., Koukkou E.G. Value of FSH and inhibin-B measurements in the diagnosis of azoospermia: a clinician's overview // Int. J. Androl. 2010. Vol. 33, N 1. P. 109–113.
179. Hwang K., Walters R.C., Lipshultz L.I. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility // Nat. Rev. Urol. 2011. Vol. 8, N 2. P. 86–94.
180. Tournaye H. Male factor infertility and art // Asian J. Androl. 2012. Vol. 14, N 1. P. 103–108.
181. Masson P., Brannigan R.E. The varicocele // Urol. Clin. North Am. 2014. Vol. 41, N 1. P. 129–144.
182. Schlegel P.N. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results // Semin. Reprod. Med. 2009. Vol. 27, N 2. P. 165–170.
183. Nagler H.M., Jung H. Factors predicting successful microsurgical vasectomy reversal // Urol. Clin. North Am. 2009. Vol. 36, N 3. P. 383–390.
184. Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V. et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, N 11. P. 4241–4247.
185. Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 12. P. 5920–5926.
186. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363, N 2. P. 123–135.
187. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60, N 7. P. 762–769.
188. Matsumoto A.M. Testosterone administration in older men // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2013. Vol. 42, N 2. P. 271–286.
189. Grossmann M., Zajac J.D. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: how should the side effects be monitored and treated? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2011. Vol. 74, N 3. P. 289–293.
190. Moreau J.P., Delavault P., Blumberg J. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer: a review of their discovery, development, and place in therapy // Clin. Ther. 2006. Vol. 28, N 10. P. 1485–1508.
191. Pincus S.M., Mulligan T., Iranmanesh A. et al. Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly, and jointly more asynchronously, than younger males // Proc. Natl Acad. Sci USA. 1996. Vol. 93, N 24. P. 14 100–14 105.
192. Brambilla D.J., Matsumoto A.M., Araujo A.B., McKinlay J.B. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N 3. P. 907–913.
193. Caronia L.M., Dwyer A.A., Hayden D. et al. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism // Clin. Endocrinol. 2013. Vol. 78, N 2. P. 291–296.
194. Plumelle D., Lombard E., Nicolay A., Portugal H. Influence of diet and sample collection time on 77 laboratory tests on healthy adults // Clin. Biochem. 2014. Vol. 47, N 1–2. P. 31–37.
195. Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 12. P. 4500–4510.

Медицинские книги
@medknigi

196. Brambilla D.J., O'Donnell A.B., Matsumoto A.M., McKinlay J.B. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men // Clin. Endocrinol. 2007. Vol. 67, N 6. P. 583–862.

197. Wang C., Catlin D.H., Demers L.M. et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 2. P. 534–543.

198. Rosner W., Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 10. P. 4542–4548.

199. Swerdloff R.S., Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence // Clin. Chem. 2008. Vol. 54, N 3. P. 458–460.

200. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84, N 10. P. 3666–3672.

201. Winters S.J., Kelley D.E., Goodpaster B. The analog free testosterone assay: are the results in men clinically useful? // Clin. Chem. 1998. Vol. 44, N 10. P. 2178–2182.

202. Ly L.P., Sartorius G., Hull L. et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men // Clin. Endocrinol. 2010. Vol. 73, N 3. P. 382–388.

203. Anawalt B.D., Hotaling J.M., Walsh T.J., Matsumoto A.M. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism // J. Urol. 2012. Vol. 187, N 4. P. 1369–1373.

204. Guzick D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345, N 19. P. 1388–1393.

205. Citron J.T., Ettinger B., Rubinoff H. et al. Prevalence of hypothalamicpituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism // J. Urol. 1996. Vol. 155, N 2. P. 529–533.

206. Dobs A.S., El-Deiry S., Wand G., Wiederkehr M. Central hypogonadism: distinguishing idiopathic low testosterone from pituitary tumors // Endocr. Pract. 1998. Vol. 4, N 6. P. 355–359.

207. Groth K.A., Skakkebaek A., Host C. et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, N 1. P. 20–30.

208. Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome // Lancet. 2004. Vol. 364, N 9430. P. 273–283.

209. Smyth C.M., Bremner W.J. Klinefelter syndrome // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158, N 12. P. 1309–1314.

210. Zeger M.P., Zinn A.R., Lahlou N. et al. Effect of ascertainment and genetic features on the phenotype of Klinefelter syndrome // J. Pediatr. 2008. Vol. 152, N 5. P. 716–722.

211. Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Almstrup K., Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience // Acta. Paediatr. 2011. Vol. 100, N 6. P. 793–806.

212. Boisen E. Testicular size and shape of 47,XYY and 47,XXY men in a double-blind, double-matched population survey // Am. J. Hum. Genet. 1979. Vol. 31, N 6. P. 697–703.

213. Okada H., Fujioka H., Tatsumi N. et al. Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic // Hum. Reprod. 1999. Vol. 14, N 4. P. 946–952.

214. Vorona E., Zitzmann M., Gromoll J. et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, N 9. P. 3458–3465.

215. Brinton L.A., Carreon J.D., Gierach G.L. et al. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 119, N 1. P. 185–192.

216. Bojesen A., Juul S., Birkebaek N., Gravholt C.H. Increased mortality in Klinefelter syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 8. P. 3830–3834.

217. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Schoemaker M.J. et al. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 12. P. 6516–6522.

218. Turner C., Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2010. Vol. 81, N 4. P. 358–367.

219. Al-Harbi T.M., Bainbridge L.J., McQueen M.J., Tarnopolsky M.A. Hypogonadism is common in men with myopathies // J. Clin. Neuromuscul. Dis. 2008. Vol. 9, N 4. P. 397–401.

220. Vazquez J.A., Pinies J.A., Martul P. et al. Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy // J. Endocrinol. Invest. 1990. Vol. 13, N 5. P. 375–379.

221. Griggs R.C., Pandya S., Florence J.M. et al. Randomized controlled trial of testosterone in myotonic dystrophy // Neurology. 1989. Vol. 39, N 2. Pt 1. P. 219–222.

Медицинские книги
@medknigi

222. Ashley R.A., Barthold J.S., Kolon T.F. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis // Urol. Clin. North Am. 2010. Vol. 37, N 2. P. 183–193.
223. Lee P.A., Houk C.P. Cryptorchidism // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2013. Vol. 20, N 3. P. 210–216.
224. Mathers M.J., Sperling H., Rubben H., Roth S. The undescended testis: diagnosis, treatment and long-term consequences // Dtsch. Arztebl. Int. 2009. Vol. 106, N 33. P. 527–532.
225. Virtanen H.E., Bjerknes R., Cortes D. et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences // Acta Paediatr. 2007. Vol. 96, N 5. P. 611–616.
226. Atkinson P.M., Epstein M.T., Rippon A.E. Plasma gonadotropins and androgens in surgically treated cryptorchid patients // J. Pediatr. Surg. 1975. Vol. 10, N 1. P. 27–33.
227. Lee P.A., Coughlin M.T. Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery // J. Urol. 2002. Vol. 167, N 4. P. 1824–1827.
228. Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M., Gelb B.D. Noonan syndrome // Lancet. 2013. Vol. 381, N 9863. P. 333–342.
229. Romano A.A., Allanson J.E., Dahlgren J. et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines // Pediatrics. 2010. Vol. 126, N 4. P. 746–759.
230. Kelnar C.J. Noonan syndrome: the hypothalamo-adrenal and hypothalamo-gonadal axes // Horm. Res. 2009. Vol. 72, suppl. 2. P. 24–30.
231. Aynsley-Green A., Zachmann M., Illig R. et al. Congenital bilateral anorchia in childhood: a clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases // Clin. Endocrinol. 1976. Vol. 5, N 4. P. 381–391.
232. Zenaty D., Dijoud F., Morel Y. et al. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment // J. Pediatr. 2006. Vol. 149, N 5. P. 687–691.
233. McEachern R., Houle A.M., Garel L., Van Vliet G. Lost and found testes: the importance of the hCG stimulation test and other testicular markers to confirm a surgical declaration of anorchia // Horm. Res. 2004. Vol. 62, N 3. P. 124–128.
234. Lee M.M., Donahoe P.K., Silverman B.L. et al. Measurements of serum mullerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336, N 21. P. 1480–1486.
235. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13, N 2. P. 85–89.
236. Husebye E.S., Perheentupa J., Rautemaa R., Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I // J. Intern. Med. 2009. Vol. 265, N 5. P. 514–529.
237. Falorni A., Laureti S., Santeusanio F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2002. Vol. 31, N 2. P. 369–389.
238. Yanase T. 17 Alpha-hydroxylase/17,20-lyase defects // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1995. Vol. 53, N 1–6. P. 153–157.
239. Sherbet D.P., Tiosano D., Kwist K.M. et al. CYP17 mutation E305G causes isolated 17,20-lyase deficiency by selectively altering substrate binding // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278, N 49. P. 48 563–48 569.
240. Faienza M.F., Giordani L., Delvecchio M., Cavallo L. Clinical, endocrine, and molecular findings in 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency // J. Endocrinol. Invest. 2008. Vol. 31, N 1. P. 85–91.
241. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2001. Vol. 30, N 1. P. 81–99.
242. Cavanah S.F., Dons R.F. Partial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency presenting as new-onset gynecomastia in a eugonadal adult male // Metabolism. 1993. Vol. 42, N 1. P. 65–68.
243. Cabrera M.S., Vogiatzi M.G., New M.I. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 7. P. 3070–3078.
244. Claahsen-van der Grinten H.L., Otten B.J., Stikkelbroeck M.M. et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 23, N 2. P. 209–220.
245. Stikkelbroeck N.M., Otten B.J., Pasic A. et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 12. P. 5721–5728.
246. Rimoin D.L., Conner J.M., Pyeritz R.E., Korf B.R. Principles and Practice of Medical Genetics. Philadelphia, PA : Elsevier Health Sciences, 2007.

Медицинские книги
@medknigi

247. Imura H., Nakao Y., Kuzuya H. et al. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner syndrome compared with those of normal aging // Adv. ExP. Med. Biol. 1985. Vol. 190. P. 171–185.
248. Lee P.A., Danish R.K., Mazur T., Migeon C.J. Micropenis. III. Primary hypogonadism, partial androgen insensitivity syndrome, and idiopathic disorders // Johns Hopkins Med. J. 1980. Vol. 147, N 5. P. 175–181.
249. Marshall J.D., Beck S., Maffei P., Naggert J.K. Alstrom syndrome // Eur. J. Hum. Genet. 2007. Vol. 15, N 12. P. 1193–1202.
250. Medlej R., Wasson J., Baz P. et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 4. P. 1656–1661.
251. Molho-Pessach V., Agha Z., Aamar S. et al. The H syndrome: a genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented, and hypertrichotic skin with systemic manifestations // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 59, N 1. P. 79–85.
252. Slavotinek A., Goldman J., Weisiger K. et al. Marinesco-Sjogren syndrome in a male with mild dysmorphism // Am. J. Med. Genet. A. 2005. Vol. 133A, N 2. P. 197–201.
253. Sohval A.R., Soffer L.J. Congenital familial testicular deficiency // Am. J. Med. 1953. Vol. 14, N 3. P. 328–348.
254. Weinstein R.L., Kliman B., Scully R.E. Familial syndrome of primary testicular insufficiency with normal virilization, blindness, deafness and metabolic abnormalities // N. Engl. J. Med. 1969. Vol. 281, N 18. P. 969–977.
255. Werder E.A., Murset G., Illig R., Prader A. Hypogonadism and parathyroid adenoma in congenital poikiloderma (Rothmund-Thomson syndrome) // Clin. Endocrinol. 1975. Vol. 4, N 1. P. 75–82.
256. Zadik Z., Levin S., Prager-Lewin R., Laron Z. Gonadal dysfunction in patients with ataxia telangiectasia // Acta Paediatr. Scand. 1978. Vol. 67, N 4. P. 477–479.
257. Hirsch H.J., Eldar-Geva T., Benarroch F. et al. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N 7. P. 2262–2268.
258. Leroith D., Farkash Y., Bar-Ziev J., Spitz I.M. Hypothalamic-pituitary function in the Bardet-Biedl syndrome // Isr. J. Med. Sci. 1980. Vol. 16, N 7. P. 514–518.
259. Marshall J.D., Paisey R.B., Carey C., Macdermott S. Alstr m syndrome // Gene Reviews [Internet] / eds R.A. Pagan, T.C. Bird, C.R. Dolan et al. 2003 [updated 2010, Jun 8].
260. Siemensma E.P., de Lind van Wijngaarden R.F., Otten B.J. et al. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N 3. P. 452–459.
261. Hawli Y., Nasrallah M., El-Hajj Fuleihan G. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome // Nat. Rev. Endocrinol. 2009. Vol. 5, N 6. P. 327–334.
262. Muller T., Gromoll J., Simoni M. Absence of exon 10 of the human luteinizing hormone (LH) receptor impairs LH, but not human chorionic gonadotropin action // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 5. P. 2242–2249.
263. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7, N 4. P. 409–420.
264. Rajfer J., Sikka S.C., Rivera F., Handelsman D.J. Mechanism of inhibition of human testicular steroidogenesis by oral ketoconazole // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63, N 5. P. 1193–1198.
265. Yin L., Hu Q. Cyp17 inhibitors — abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents // Nat. Rev. Urol. 2014. Vol. 11, N 1. P. 32–42.
266. Loriaux D.L., Menard R., Taylor A. et al. Spironolactone and endocrine dysfunction // Ann. Intern. Med. 1976. Vol. 85, N 5. P. 630–636.
267. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371, N 5. P. 424–433.
268. Adler R.A. Clinical review 33: clinically important effects of alcohol on endocrine function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74, N 5. P. 957–960.
269. Emanuele M.A., Emanuele N.V. Alcohol's effects on male reproduction // Alcohol Health Res. World. 1998. Vol. 22, N 3. P. 195–201.
270. Steffens M., Beauloye V., Brichard B. et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL) // Clin. Endocrinol. 2008. Vol. 69, N 5. P. 819–827.
271. Travis L.B., Beard C., Allan J.M. et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations // J. Natl Cancer Inst. 2010. Vol. 102, N 15. P. 1114–1130.

Медицинские книги
@medknigi

272. Clifton D.K., Bremner W.J. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse // J. Androl. 1983. Vol. 4, N 6. P. 387–392.

273. Shalet S.M., Tsatsoulis A., Whitehead E., Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age // J. Endocrinol. 1989. Vol. 120, N 1. P. 161–165.

274. Davis N.F., McGuire B.B., Mahon J.A. et al. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review // BJU Int. 2010. Vol. 105, N 8. P. 1060–1065.

275. Ternavasio-de la Vega H.G., Boronat M., Ojeda A. et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967–2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends // Medicine (Baltimore). 2010. Vol. 89, N 2. P. 96–116.

276. Hagley M. Epididymo-orchitis and epididymitis: a review of causes and management of unusual forms // Int. J. STD AIDS. 2003. Vol. 14, N 6. P. 372–377.

277. Pudney J., Anderson D. Orchitis and human immunodeficiency virus type 1 infected cells in reproductive tissues from men with the acquired immune deficiency syndrome // Am. J. Pathol. 1991. Vol. 139, N 1. P. 149–160.

278. Trojian T.H., Lishnak T.S., Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview // Am. Fam. Physician. 2009. Vol. 79, N 7. P. 583–587.

279. Floreani A., Mega A., Tizian L. et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study // Osteoporos. Int. 2001. Vol. 12, N 9. P. 749–754.

280. Foresta C., Schipilliti M., Ciarleglio F.A. et al. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation // J. Endocrinol. Invest. 2008. Vol. 31, N 5. P. 470–478.

281. Zietz B., Lock G., Plach B. et al. Dysfunction of the hypothalamicpituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. Vol. 15, N 5. P. 495–501.

282. Handelsman D.J., Liu P.Y. Androgen therapy in chronic renal failure // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 12, N 3. P. 485–500.

283. Prem A.R., Punekar S.V., Kalpana M. et al. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation // Br. J. Urol. 1996. Vol. 78, N 4. P. 635–638.

284. Huyghe E., Zairi A., Nohra J. et al. Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview // Transpl. Int. 2007. Vol. 20, N 4. P. 305–311.

285. Xu L.G., Xu H.M., Zhu X.F. et al. Examination of the semen quality of patients with uraemia and renal transplant recipients in comparison with a control group // Andrologia. 2009. Vol. 41, N 4. P. 235–240.

286. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 2. P. 589–598.

287. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 2. P. 724–731.

288. Morley J.E., Kaiser F.E., Perry H.M. 3rd et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men // Metabolism. 1997. Vol. 46, N 4. P. 410–413.

289. Mulligan T., Iranmanesh A., Kerzner R. et al. Two-week pulsatile gonadotropin releasing hormone infusion unmasks dual (hypothalamic and Leydig cell) defects in the healthy aging male gonadotropic axis // Eur. J. Endocrinol. 1999. Vol. 141, N 3. P. 257–266.

290. Veldhuis J.D., Keenan D.M., Liu P.Y. et al. The aging male hypothalamicpituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback // Mol. Cell. Endocrinol. 2009. Vol. 299, N 1. P. 14–22.

291. Tajar A., Forti G., O'Neill T.W. et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 4. P. 1810–1818.

292. Wu F.C., Tajar A., Pye S.R. et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 7. P. 2737–2745.

293. Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G. et al. Adverse events associated with testosterone administration // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363, N 2. P. 109–122.

294. Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., Connolly M.J. et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly

Медицинские книги
@medknigi

men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 2. P. 639–650.

295. Corona G., Rastrelli G., Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of trt outcomes // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 27, N 4. P. 557–579.

296. Fernandez-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M. et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 6. P. 2560–2575.

297. Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and metaanalysis of placebo-controlled randomized trials // BMC Med. 2013. Vol. 11. P. 108–116.

298. Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F. et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy // Ann. Pharmacother. 2014. Vol. 48, N 9. P. 1138–1144.

299. Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K. et al. Increased risk of nonfatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 1. Article ID 85805.

300. Vigen R., O'Donnell C.I., Baron A.E. et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels // JAMA. 2013. Vol. 310, N 17. P. 1829–1836.

301. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations // J. Androl. 2009. Vol. 30, N 1. P. 1–9.

302. Petersen P.M., Giwercman A., Skakkebaek N.E., Rorth M. Gonadal function in men with testicular cancer // Semin. Oncol. 1998. Vol. 25, N 2. P. 224–233.

303. Vigersky R.A., Chapman R.M., Berenberg J., Glass A.R. Testicular dysfunction in untreated Hodgkin's disease // Am. J. Med. 1982. Vol. 73, N 4. P. 482–486.

304. Viviani S., Ragni G., Santoro A. et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment // Eur. J. Cancer. 1991. Vol. 27, N 11. P. 1389–1392.

305. Abbasi A.A., Prasad A.S., Ortega J. et al. Gonadal function abnormalities in sickle cell anemia. Studies in adult male patients // Ann. Intern. Med. 1976. Vol. 85, N 5. P. 601–605.

306. Brachet C., Heinrichs C., Tenoutasse S. et al. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2007. Vol. 29, N 7. P. 445–450.

307. Parshad O., Stevens M.C., Preece M.A. et al. The mechanism of low testosterone levels in homozygous sickle-cell disease // West Indian Med. J. 1994. Vol. 43, N 1. P. 12–14.

308. Celik B., Sahin A., Caglar N. et al. Sex hormone levels and functional outcomes: a controlled study of patients with spinal cord injury compared with healthy subjects // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2007. Vol. 86, N 10. P. 784–790.

309. Kostovski E., Iversen P.O., Birkeland K. et al. Decreased levels of testosterone and gonadotrophins in men with long-standing tetraplegia // Spinal Cord. 2008. Vol. 46, N 8. P. 559–564.

310. Naderi A.R., Safarinejad M.R. Endocrine profiles and semen quality in spinal cord injured men // Clin. Endocrinol. 2003. Vol. 58, N 2. P. 177–184.

311. Elliott S.P., Orejuela F., Hirsch I.H. et al. Testis biopsy findings in the spinal cord injured patient // J. Urol. 2000. Vol. 163, N 3. P. 792–795.

312. Richter J.G., Becker A., Specker C., Schneider M. Hypogonadism in Wegener's granulomatosis // Scand. J. Rheumatol. 2008. Vol. 37, N 5. P. 365–369.

313. Scalvini T., Martini P.R., Obici L. et al. Infertility and hypergonadotropic hypogonadism as first evidence of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis // J. Urol. 2007. Vol. 178, N 1. P. 344–348.

314. Silva C.A., Cocuzza M., Carvalho J.F., Bonfa E. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13, N 4–5. P. 431–434.

315. Kim H.H., Goldstein M. Adult varicocele // Curr. Opin. Urol. 2008. Vol. 18, N 6. P. 608–612.

316. Nistal M., Jimenez F., Paniagua R. Sertoli cell types in the Sertoli-cellonly syndrome: relationships between Sertoli cell morphology and aetiology // Histopathology. 1990. Vol. 16, N 2. P. 173–180.

317. Micic S., Ilic V., Micic M. et al. Endocrine profile of 45 patients with Sertoli cell only syndrome // Andrologia. 1983. Vol. 15, N 3. P. 228–232.

318. Kamp C., Huellen K., Fernandes S. et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome // Mol. Hum. Reprod. 2001. Vol. 7, N 10. P. 987–994.

319. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy // Expert Rev. Respir. Med. 2012. Vol. 6, N 6. P. 663–682.

Медицинские книги
@medknigi

320. Storm van's Gravesande K., Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics // Ann. Med. 2005. Vol. 37, N 6. P. 439–449.
321. Kiserud C.E., Fossa A., Bjoro T. et al. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy // Br. J. Cancer. 2009. Vol. 100, N 3. P. 455–463.
322. Vigano A., Piccioni M., Trutschnigg B. et al. Male hypogonadism associated with advanced cancer: a systematic review // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11, N 7. P. 679–684.
323. Dohle G.R. Male infertility in cancer patients: review of the literature // Int. J. Urol. 2010. Vol. 17, N 4. P. 327–331.
324. Grunewald S., Paasch U., Glander H.J. Systemic dermatological treatment with relevance for male fertility // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2007. Vol. 5, N 1. P. 15–21.
325. Jung A., Schuppe H.C. Influence of genital heat stress on semen quality in humans // Andrologia. 2007. Vol. 39, N 6. P. 203–215.
326. Wang C., Cui Y.G., Wang X.H. et al. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, N 8. P. 3292–3304.
327. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C. et al. Endocrinedisrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30, N 4. P. 293–342.
328. Yiee J.H., Baskin L.S. Environmental factors in genitourinary development // J. Urol. 2010. Vol. 184, N 1. P. 34–41.
329. Dunkel L., Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty // Eur. J. Endocrinol. 2014. Vol. 170, N 6. P. 229–239.
330. Harrington J., Palmert M.R. Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N 9. P. 3056–3067.
331. Waldstreicher J., Seminara S.B., Jameson J.L. et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, N 12. P. 4388–4395.
332. Raivio T., Falardeau J., Dwyer A. et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357, N 9. P. 863–873.
333. Sidhoum V.F., Chan Y.M., Lippincott M.F. et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 3. P. 861–870.
334. Kanwar P., Kowdley K.V. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 7, N 6. P. 517–530.
335. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment // Gastroenterology. 2010. Vol. 139, N 2. P. 393–408.
336. McDermott J.H., Walsh C.H. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 4. P. 2451–2455.
337. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N 3. P. 707–718.
338. Dwyer A.A., Hayes F.J., Plummer L. et al. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 9. P. 4235–4243.
339. Pallais J.C., Au M., Pitteloud N. et al. Kallmann syndrome // Gene Reviews [Internet] / eds R.A. Pagan, T.C. Bird, C.R. Dolan et al. 2007 [updated 2011, Jan 4].
340. Layman L.C. Clinical genetic testing for Kallmann syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, N 5. P. 1860–1862.
341. Jongmans M.C., van Ravenswaaij-Arts C.M., Pitteloud N. et al. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome: the clinical overlap with CHARGE syndrome // Clin. Genet. 2009. Vol. 75, N 1. P. 65–71.
342. Zentner G.E., Layman W.S., Martin D.M., Scacheri P.C. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2010. Vol. 152A, N 3. P. 674–686.
343. Aminzadeh M., Kim H.G., Layman L.C., Cheetham T.D. Rarer syndromes characterized by hypogonadotropic hypogonadism // Front. Horm. Res. 2010. Vol. 39. P. 154–167.
344. Burger H.G., de Kretser D.M., Hudson B., Wilson J.D. Effects of preceding androgen therapy on testicular response to human pituitary gonadotropin in hypogonadotropic hypogonadism: a study of three patients // Fertil. Steril. 1981. Vol. 35, N 1. P. 64–68.

Медицинские книги
@medknigi

345. Ley S.B., Leonard J.M. Male hypogonadotropic hypogonadism: factors influencing response to human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61, N 4. P. 746–752.

346. Pitteloud N., Hayes F.J., Dwyer A. et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 9. P. 4128–4136.

347. Sykiotis G.P., Hoang X.H., Avbelj M. et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 6. P. 3019–3027.

348. Pitteloud N., Boepple P.A., DeCruz S. et al. The fertile eunuch variant of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: spontaneous reversal associated with a homozygous mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 6. P. 2470–2475.

349. Shiraishi K., Naito K. Fertile eunuch syndrome with the mutations (Trp8Arg and Ile15Thr) in the beta subunit of luteinizing hormone // Endocr. J. 2003. Vol. 50, N 6. P. 733–737.

350. Smals A.G., Kloppenborg P.W., van Haelst U.J. et al. Fertile eunuch syndrome versus classic hypogonadotrophic hypogonadism // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1978. Vol. 87, N 2. P. 389–399.

351. Giltay J.C., Deege M., Blankenstein R.A. et al. Apparent primary folliclestimulating hormone deficiency is a rare cause of treatable male infertility // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81, N 3. P. 693–696.

352. Mantovani G., Borgato S., Beck-Peccoz P. et al. Isolated folliclestimulating hormone (FSH) deficiency in a young man with normal virilization who did not have mutations in the FSHbeta gene // Fertil. Steril. 2003. Vol. 79, N 2. P. 434–436.

353. Murao K., Imachi H., Muraoka T. et al. Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency without mutation of the FSHbeta gene and successful treatment with human menopausal gonadotropin // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90, N 5. P. 17–19.

354. Bhagavath B., Layman L.C. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism // Semin. Reprod. Med. 2007. Vol. 25, N 4. P. 272–286.

355. Lofrano-Porto A., Barra G.B., Giacomini L.A. et al. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357, N 9. P. 897–904.

356. Carter M.T., Picketts D.J., Hunter A.G., Graham G.E. Further clinical delineation of the Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome in patients with PHF6 mutations // Am. J. Med. Genet. A. 2009. Vol. 149A, N 2. P. 246–250.

357. Chudley A.E., Lowry R.B., Hoar D.I. Mental retardation, distinct facial changes, short stature, obesity, and hypogonadism: a new X-linked mental retardation syndrome // Am. J. Med. Genet. 1988. Vol. 31, N 4. P. 741–751.

358. Ehara H., Utsunomiya Y., Ieshima A. et al. Martsolf syndrome in Japanese siblings // Am. J. Med. Genet. A. 2007. Vol. 143A, N 9. P. 973–978.

359. Graham J.M. Jr, Lee J. Bosma arhinia microphthalmia syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2006. Vol. 140, N 2. P. 189–193.

360. Johnson V.P., McMillin J.M., Aceto T Jr, Bruins G. A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism // Am. J. Med. Genet. 1983. Vol. 15, N 3. P. 497–506.

361. Lopez de Lara D., Cruz-Rojo J., Sanchez del Pozo J. et al. Moebius-Poland syndrome and hypogonadotropic hypogonadism // Eur. J. Pediatr. 2008. Vol. 167, N 3. P. 353–354.

362. Miller J.L., Goldstone A.P., Couch J.A. et al. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity // Am. J. Med. Genet. A. 2008. Vol. 146A, N 5. P. 570–577.

363. Robertson S.P., Rodda C., Bankier A. Hypogonadotrophic hypogonadism in Rolfman syndrome // Clin. Genet. 2000. Vol. 57, N 6. P. 435–438.

364. Robin G., Jonard S., Vuillaume I. et al. Hypogonadotropic hypogonadism discovered in a patient with cerebellar ataxia // Ann. Endocrinol. (Paris). 2005. Vol. 66, N 6. P. 545–551.

365. Saugier-Veber P., Abadie V., Moncla A. et al. The Juberg-Marsidi syndrome maps to the proximal long arm of the X chromosome (Xq12-q21) // Am. J. Hum. Genet. 1993. Vol. 52, N 6. P. 1040–1045.

366. Selvaag E. Pili torti and sensorineural hearing loss: a follow-up of Bjornstad's original patients and a review of the literature // Eur. J. Dermatol. 2000. Vol. 10, N 2. P. 91–97.

367. Stoll C., Eyer D. A syndrome of congenital ichthyosis, hypogonadism, small stature, facial dysmorphism, scoliosis and myogenic dystrophy // Ann. Genet. 1999. Vol. 42, N 1. P. 45–50.

368. Swanson S.L., Santen R.J., Smith D.W. Multiple lentigines syndrome: new findings of hypogonadotrophism, hyposmia, and unilateral renal agenesis // J. Pediatr. 1971. Vol. 78, N 6. P. 1037–1039.

Медицинские книги
@medknigi

369. Waters A.M., Beales P.L. Bardet-Biedl syndrome // Gene Reviews [Internet] / eds R.A. Pagan, T.C. Bird, C.R. Dolan et al. 2003 [updated 2010, Nov 18].
370. White S.M., Graham J.M. Jr, Kerr B. et al. The adult phenotype in Costello syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2005. Vol. 136, N 2. P. 128–135.
371. Woodhouse N.J., Sakati N.A. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities // J. Med. Genet. 1983. Vol. 20, N 3. P. 216–219.
372. Chahal J., Schlechte J. Hyperprolactinemia // Pituitary. 2008. Vol. 11, N 2. P. 141–146.
373. Bouchard P., Lagoguey M., Brailly S., Schaison G. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 60, N 2. P. 258–262.
374. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the Diagnosis and Management of Prolactinomas // Clin. Endocrinol. 2006. Vol. 65, N 2. P. 265–273.
375. Klibanski A. Clinical practice: prolactinomas // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362, N 13. P. 1219–1226.
376. Frieze T.W., Mong D.P., Koops M.K. «Hook effect» in prolactinomas: case report and review of literature // Endocr. Pract. 2002. Vol. 8, N 4. P. 296–303.
377. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics: a review // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25, N 4. P. 281–297.
378. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia // Mayo Clin. Proc. 2005. Vol. 80, N 8. P. 1050–1057.
379. Colao A., Di Sarno A., Guerra E. et al. Drug insight: cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 2, N 4. P. 200–210.
380. Molitch M.E. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients // Pituitary. 2005. Vol. 8, N 1. P. 43–52.
381. Abs R., Verhelst J., Maeyaert J. et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 6. P. 2215–2222.
382. Hallinan R., Byrne A., Agho K. et al. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment // Int. J. Androl. 2009. Vol. 32, N 2. P. 131–139.
383. Mendelson J.H., Mendelson J.E., Patch V.D. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance // J. Pharmacol. ExP. Ther. 1975. Vol. 192, N 1. P. 211–217.
384. Rubinstein A.L., Carpenter D.M., Minkoff J.R. Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than shortacting opioids // Clin. J. Pain. 2013. Vol. 29, N 10. P. 840–845.
385. Veldhuis J.D., Rogol A.D., Samojlik E., Ertel N.H. Role of endogenous opiates in the expression of negative feedback actions of androgen and estrogen on pulsatile properties of luteinizing hormone secretion in man // J. Clin. Invest. 1984. Vol. 74, N 1. P. 47–55.
386. Ragni G., De Lauretis L., Bestetti O. et al. Gonadal function in male heroin and methadone addicts // Int. J. Androl. 1988. Vol. 11, N 2. P. 93–100.
387. Agirregoitia E., Valdivia A., Carracedo A. et al. Expression and localization of delta-, kappa-, and mu-opioid receptors in human spermatozoa and implications for sperm motility // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N 12. P. 4969–4975.
388. De Souza G.L., Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review // BJU Int. 2011. Vol. 108, N 11. P. 1860–1865.
389. Van Amsterdam J., Opperhuizen A., Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2010. Vol. 57, N 1. P. 117–123.
390. Rahnema C.D., Lipshultz L.I., Crosnoe L.E. et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101, N 5. P. 1271–1279.
391. Dev R., Del Fabbro E., Bruera E. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer // Cancer. 2007. Vol. 110, N 6. P. 1173–1177.
392. Oster M.H., Enders S.R., Samuels S.J. et al. Megestrol acetate in patients with aids and cachexia // Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121, N 6. P. 400–408.
393. Venner P. Megestrol acetate in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate // Oncology. 1992. Vol. 49, suppl. 2. P. 22–27.
394. Briken P., Kafka M.P. Pharmacological treatments for paraphilic patients and sexual offenders // Curr. Opin. Psychiatry. 2007. Vol. 20, N 6. P. 609–613.

Медицинские книги
@medknigi

395. Aggarwal R., Weinberg V., Small E.J. et al. The mechanism of action of estrogen in castration-resistant prostate cancer: clues from hormone levels // Clin. Genitourin. Cancer. 2009. Vol. 7, N 3. P. 71–76.

396. Finkelstein J.S., McCully W.F., MacLaughlin D.T. et al. The mortician's mystery: gynecomastia and reversible hypogonadotropic hypogonadism in an embalmer // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 318, N 15. P. 961–965.

397. Mineur P., De Cooman S., Hustin J. et al. Feminizing testicular Leydig cell tumor: hormonal profile before and after unilateral orchidectomy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 64, N 4. P. 686–691.

398. Herbst K.L. Gonadotropin-releasing hormone antagonists // Curr. Opin. Pharmacol. 2003. Vol. 3, N 6. P. 660–666.

399. Oh W.K., Landrum M.B., Lamont E.B. et al. Does oral antiandrogen use before leutinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? // Urology. 2010. Vol. 75, N 3. P. 642–647.

400. Bong G.W., Clarke H.S.Jr., Hancock W.C., Keane T.E. Serum testosterone recovery after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist in patients with prostate cancer // Urology. 2008. Vol. 71, N 6. P. 1177–1180.

401. Kaku H., Saika T., Tsushima T. et al. Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer // Prostate. 2006. Vol. 66, N 4. P. 439–444.

402. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer // J. Natl Cancer Inst. 2010. Vol. 102, N 1. P. 39–46.

403. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, N 27. P. 4448–4456.

404. Nguyen P.L., Je Y., Schutz F.A. et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials // JAMA. 2011. Vol. 306, N 21. P. 2359–2366.

405. Prabhakar V.K., Shalet S.M. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life // Postgrad. Med. J. 2006. Vol. 82, N 966. P. 259–266.

406. Schneider H.J., Aimaretti G., Kreitschmann-Andermahr I. et al. Hypopituitarism // Lancet. 2007. Vol. 369, N 9571. P. 1461–1470.

407. Juszczak A., Gupta A., Karavitaki N. et al. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167, N 1. P. 1–5.

408. Rupp D., Molitch M. Pituitary stalk lesions // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2008. Vol. 15, N 4. P. 339–345.

409. Luton J.P., Thieblot P., Valcke J.C. et al. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977. Vol. 45, N 3. P. 488–495.

410. MacAdams M.R., White R.H., Chipps B.E. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy // Ann. Intern. Med. 1986. Vol. 104, N 5. P. 648–651.

411. McKenna T.J., Lorber D., Lacroix A., Rabin D. Testicular activity in Cushing's disease // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1979. Vol. 91, N 3. P. 501–510.

412. Reid I.R., Ibbertson H.K., France J.T., Pybus J. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1985. Vol. 291, N 6495. P. 574.

413. Crawford B.A., Liu P.Y., Kean M.T. et al. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring longterm systemic glucocorticoid treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 7. P. 3167–3176.

414. Bannister P., Handley T., Chapman C., Losowsky M.S. Hypogonadism in chronic liver disease: impaired release of luteinising hormone // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1986. Vol. 293, N 6556. P. 1191–1193.

415. Veldhuis J.D., Wilkowski M.J., Zwart A.D. et al. Evidence for attenuation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) impulse strength with preservation of GnRH pulse frequency in men with chronic renal failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76, N 3. P. 648–654.

416. Balasubramanian V., Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2012. Vol. 18, N 2. P. 112–117.

417. Laghi F., Antonescu-Turcu A., Collins E. et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171, N 7. P. 728–733.

Медицинские книги
@medknigi

418. Svartberg J. Androgens and chronic obstructive pulmonary disease // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2010. Vol. 17, N 3. P. 257–261.
419. Semple P.D., Beastall G.H., Brown T.M. et al. Sex hormone suppression and sexual impotence in hypoxic pulmonary fibrosis // Thorax. 1984. Vol. 39, N 1. P. 46–51.
420. Iellamo F., Rosano G., Volterrani M. Testosterone deficiency and exercise intolerance in heart failure: treatment implications // Curr. Heart Fail. ReP. 2010. Vol. 7, N 2. P. 59–65.
421. Jankowska E.A., Biel B., Majda J. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival // Circulation. 2006. Vol. 114, N 17. P. 1829–1837.
422. Malkin C.J., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone and heart failure // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2010. Vol. 17, N 3. P. 262–268.
423. Dandona P., Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, N 9. P. 2643–2651.
424. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, N 8. P. 2341–2353.
425. Holt S.K., Lopushnyan N., Hotaling J. et al. Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: findings from the DCCT/EDIC // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 9. P. 1655–1660.
426. Lopez-Alvarenga J.C., Zarinan T., Olivares A. et al. Poorly controlled type 1 diabetes mellitus in young men selectively suppresses luteinizing hormone secretory burst mass // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 12. P. 5507–5515.
427. Chlebowski R.T., Heber D. Hypogonadism in male patients with metastatic cancer prior to chemotherapy // Cancer Res. 1982. Vol. 42, N 6. P. 2495–2498.
428. Fleishman S.B., Khan H., Homel P. et al. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. P. 5054–5060.
429. Tengstrand B., Carlstrom K., Hafstrom I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis: from onset through 2 years // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36, N 5. P. 887–892.
430. Straub R.H., Harle P., Atzeni F. et al. Sex hormone concentrations in patients with rheumatoid arthritis are not normalized during 12 weeks of anti-tumor necrosis factor therapy // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32, N 7. P. 1253–1258.
431. Hall G.M., Larbre J.P., Spector T.D. et al. A randomized trial of testosterone therapy in males with rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. 1996. Vol. 35, N 6. P. 568–573.
432. Koller M.D., Templ E., Riedl M. et al. Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol. 63, N 12. P. 1677–1680.
433. Mok C.C., Lau C.S. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus // Lupus. 2000. Vol. 9, N 4. P. 252–257.
434. Vilarinho S.T., Costallat L.T. Evaluation of the hypothalamic-pituitarygonadal axis in males with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. 1998. Vol. 25, N 6. P. 1097–1103.
435. Jimenez-Balderas F.J., Tapia-Serrano R., Fonseca M.E. et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction // Arthritis Res. 2001. Vol. 3, N 6. P. 362–367.
436. McCombe P.A., Greer J.M., Mackay I.R. Sexual dimorphism in autoimmune disease // Curr. Mol. Med. 2009. Vol. 9, N 9. P. 1058–1079.
437. Crum N.F., Furtek K.J., Olson P.E. et al. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management // AIDS Patient Care STDS. 2005. Vol. 19, N 10. P. 655–671.
438. Lo J.C., Schambelan M. Reproductive function in human immunodeficiency virus infection // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 6. P. 2338–2343.
439. Moreno-Perez O., Escoin C., Serna-Candel C. et al. The determination of total testosterone and free testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 8. P. 2873–2883.
440. Wunder D.M., Bersinger N.A., Fux C.A. et al. Hypogonadism in HIV-1-infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy // Antiviral Ther. 2007. Vol. 12, N 2. P. 261–265.
441. Schopp L.H., Clark M., Mazurek M.O. et al. Testosterone levels among men with spinal cord injury admitted to inpatient rehabilitation // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2006. Vol. 85, N 8. P. 678–684.
442. Ghosh S., Bandyopadhyay S.K., Bandyopadhyay R. et al. A study on endocrine dysfunction in thalassaemia // J. Indian Med. Assoc. 2008. Vol. 106, N 10. P. 655–656, 658–659.

Медицинские книги
@medknigi

443. Kim M.K., Lee J.W., Baek K.H. et al. Endocrinopathies in transfusionassociated iron overload // Clin. Endocrinol. 2013. Vol. 78, N 2. P. 271–277.

444. Safarinejad M.R. Evaluation of semen quality, endocrine profile and hypothalamus-pituitary-testis axis in male patients with homozygous beta-thalassemia major // J. Urol. 2008. Vol. 179, N 6. P. 2327–2332.

445. Soliman A.T., Nasr I., Thabet A. et al. Human chorionic gonadotropin therapy in adolescent boys with constitutional delayed puberty vs those with beta-thalassemia major // Metabolism. 2005. Vol. 54, N 1. P. 15–23.

446. Wang C., Tso S.C., Todd D. Hypogonadotropic hypogonadism in severe beta-thalassemia: effect of chelation and pulsatile gonadotropinreleasing hormone therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 68, N 3. P. 511–516.

447. El-Hazmi M.A., Bahakim H.M., al-Fawaz I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients // J. TroP. Pediatr. 1992. Vol. 38, N 6. P. 307–313.

448. Landefeld C.S., Schambelan M., Kaplan S.L., Embury S.H. Clomipheneresponsive hypogonadism in sickle cell anemia // Ann. Intern. Med. 1983. Vol. 99, N 4. P. 480–483.

449. Modebe O., Ezeh U.O. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia // Fertil. Steril. 1995. Vol. 63, N 4. P. 907–912.

450. Fung E.B., Harmatz P.R., Lee P.D. et al. Increased prevalence of ironoverload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease // Br. J. Haematol. 2006. Vol. 135, N 4. P. 574–582.

451. Slayton W., Kedar A., Schatz D. Testosterone induced priapism in two adolescents with sickle cell disease // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 8, N 3. P. 199–203.

452. Leifke E., Friemert M., Heilmann M. et al. Sex steroids and body composition in men with cystic fibrosis // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol. 148, N 5. P. 551–557.

453. Friedl K.E., Moore R.J., Hoyt R.W. et al. Endocrine markers of semistarvation in healthy lean men in a multistressor environment // J. Appl. Physiol. 2000. Vol. 88, N 5. P. 1820–1830.

454. Lado-Abeal J., Prieto D., Lorenzo M. et al. Differences between men and women as regards the effects of protein-energy malnutrition on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // Nutrition. 1999. Vol. 15, N 5. P. 351–358.

455. Wabitsch M., Ballauff A., Holl R. et al. Serum leptin, gonadotropin, and testosterone concentrations in male patients with anorexia nervosa during weight gain // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 7. P. 2982–2988.

456. Aloi J.A., Bergendahl M., Iranmanesh A., Veldhuis J.D. Pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone administration averts fastinginduced hypogonadotropism and hypoandrogenemia in healthy, normal weight men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82, N 5. P. 1543–1548.

457. Chan J.L., Williams C.J., Raciti P. et al. Leptin does not mediate shortterm fasting-induced changes in growth hormone pulsatility but increases IGF-I in leptin deficiency states // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 7. P. 2819–2827.

458. Smith S.R., Chhetri M.K., Johanson J. et al. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975. Vol. 41, N 1. P. 60–69.

459. Di Luigi L., Romanelli F., Sgro P., Lenzi A. Andrological aspects of physical exercise and sport medicine // Endocrine. 2012. Vol. 42, N 2. P. 278–284.

460. Hackney A.C. Endurance exercise training and reproductive endocrine dysfunction in men: alterations in the hypothalamic-pituitary-testicular axis // Curr. Pharm. Des. 2001. Vol. 7, N 4. P. 261–273.

461. Hackney A.C., Fahrner C.L., Gulledge T.P. Basal reproductive hormonal profiles are altered in endurance trained men // J. Sports Med. Phys. Fitness. 1998. Vol. 38, N 2. P. 138–141.

462. Sewani-Rusike C.R., Mudambo K.S., Tendaupenyu G. et al. Effects of the Zimbabwe Defence Forces training programme on body composition and reproductive hormones in male army recruits // Cent. Afr. J. Med. 2000. Vol. 46, N 2. P. 27–31.

463. Henning P.C., Scofield D.E., Spiering B.A. et al. Recovery of endocrine and inflammatory mediators following an extended energy deficit // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 3. P. 956–964.

464. Arce J.C., De Souza M.J. Exercise and male factor infertility // Sports Med. 1993. Vol. 15, N 3. P. 146–169.

465. Tremblay M.S., Copeland J.L., Van Helder W. Effect of training status and exercise mode on endogenous steroid hormones in men // J. Appl. Physiol. 2004. Vol. 96, N 2. P. 531–539.

Медицинские книги
@medknigi

466. Allan C.A., McLachlan R.I. Androgens and obesity // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2010. Vol. 17, N 3. P. 224–232.

467. Liu P.Y., Caterson I.D., Grunstein R.R., Handelsman D.J. Androgens, obesity, and sleep-disordered breathing in men // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2007. Vol. 36, N 2. P. 349–363.

468. Mah P.M., Wittert G.A. Obesity and testicular function // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 316, N 2. P. 180–186.

469. Vermeulen A., Kaufman J.M., Deslypere J.P., Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76, N 5. P. 1140–1146.

470. Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 168, N 3. P. 445–455.

471. Facchiano E., Scaringi S., Veltri M. et al. Age as a predictive factor of testosterone improvement in male patients after bariatric surgery: preliminary results of a monocentric prospective study // Obes. Surg. 2013. Vol. 23, N 2. P. 167–172.

472. Mora M., Aranda G.B., de Hollanda A. et al. Weight loss is a major contributor to improved sexual function after bariatric surgery // Surg. Endosc. 2013. Vol. 27, N 9. P. 3197–3204.

473. Pellitero S., Olaizola I., Alastrue A. et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery // Obes. Surg. 2012. Vol. 22, N 12. P. 1835–1842.

474. Yee B., Liu P., Phillips C., Grunstein R. Neuroendocrine changes in sleep apnea // Curr. Opin. Pulm. Med. 2004. Vol. 10, N 6. P. 475–481.

475. Hoyos C.M., Killick R., Yee B.J. et al. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial // Clin. Endocrinol. 2012. Vol. 77, N 4. P. 599–607.

476. Matsumoto A.M., Sandblom R.E., Schoene R.B. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep // Clin. Endocrinol. 1985. Vol. 22, N 6. P. 713–721.

477. Schneider B.K., Pickett C.K., Zwillich C.W. et al. Influence of testosterone on breathing during sleep // J. Appl. Physiol. 1986. Vol. 61, N 2. P. 618–623.

478. Spratt D.I., Cox P., Orav J. et al. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76, N 6. P. 1548–1554.

479. Spratt D.I., Kramer R.S., Morton J.R. et al. Characterization of a prospective human model for study of the reproductive hormone responses to major illness // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 295, N 1. P. 63–69.

480. Van den Berghe G., Weekers F., Baxter R.C. et al. Five-day pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration unveils combined hypothalamic-pituitary-gonadal defects underlying profound hypoandrogenism in men with prolonged critical illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 7. P. 3217–3226.

481. Spratt D.I., Morton J.R., Kramer R.S. et al. Increases in serum estrogen levels during major illness are caused by increased peripheral aromatization // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 291, N 3. P. 631–638.

482. May A.K., Dossett L.A., Norris P.R. et al. Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36, N 1. P. 62–68.

483. Reisch N., Flade L., Scherr M. et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N 5. P. 1665–1670.

484. Lofrano-Porto A., Casulari L.A., Nascimento P.P. et al. Effects of follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin on gonadal steroidogenesis in two siblings with a follicle-stimulating hormone beta subunit mutation // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90, N 4. P. 1169–1174.

485. Matsumoto A.M. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm production // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 70, N 1. P. 282–287.

486. Matsumoto A.M., Karpas A.E., Bremner W.J. Chronic human chorionic gonadotropin administration in normal men: evidence that follicle-stimulating hormone is necessary for the maintenance of quantitatively normal spermatogenesis in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 62, N 6. P. 1184–1192.

Медицинские книги
@medknigi

487. De Bruin D., de Jong I.J., Arts E.G. et al. Semen quality in men with disseminated testicular cancer: relation with human chorionic gonadotropin beta-subunit and pituitary gonadal hormones // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91, N 6. P. 2481–2486.

488. Knuth U.A., Behre H., Belkien L. et al. Clinical trial of 19-nortestosteronehexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation // Fertil. Steril. 1985. Vol. 44, N 6. P. 814–821.

489. Schurmeyer T., Knuth U.A., Belkien L., Nieschlag E. Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone // Lancet. 1984. Vol. 1, N 8374. P. 417–420.

490. Turek P.J., Williams R.H., Gilbaugh J.H. 3rd, Lipshultz L.I. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia // J. Urol. 1995. Vol. 153, N 5. P. 1628–1630.

491. Hendry W.F., Stedronska J., Jones C.R. et al. Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation // Br. J. Urol. 1983. Vol. 55, N 6. P. 769–773.

492. Magelssen H., Brydoy M., Fossa S.D. The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function // Nat. Clin. Pract. Urol. 2006. Vol. 3, N 6. P. 312–322.

493. Micic S., Dotlic R., Ilic V., Genbacev O. Hormone profile in hyperprolactinemic infertile men // Arch. Androl. 1985. Vol. 15, N 2–3. P. 123–128.

494. Vandekerckhove P., Lilford R., Vail A., Hughes E. Bromocriptine for idiopathic oligo/asthenospermia // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. Vol. 2. CD000152.

495. Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene // Asian J. Androl. 2007. Vol. 9, N 2. P. 147–179.

496. Werner R., Grotsch H., Hiort O. 46,XY disorders of sex development: the undermasculinised male with disorders of androgen action // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24, N 2. P. 263–277.

497. Hirawat S., Budman D.R., Kreis W. The androgen receptor: structure, mutations, and antiandrogens // Cancer Invest. 2003. Vol. 21, N 3. P. 400–417.

498. Barradell L.B., Faulds D. Cyproterone: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer // Drugs Aging. 1994. Vol. 5, N 1. P. 59–80.

499. Doggrell S.A., Brown L. The spironolactone renaissance // Expert Opin. Investig. Drugs. 2001. Vol. 10, N 5. P. 943–954.

500. Funder J.W., Mercer J.E. Cimetidine, a histamine H2 receptor antagonist, occupies androgen receptors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979. Vol. 48, N 2. P. 189–191.

501. Peden N.R., Boyd E.J., Browning M.C. et al. Effects of two histamine H2-receptor blocking drugs on basal levels of gonadotrophins, prolactin, testosterone and oestradiol-17 beta during treatment of duodenal ulcer in male patients // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1981. Vol. 96, N 4. P. 564–568.

502. Purohit V., Ahluwahlia B.S., Vigersky R.A. Marihuana inhibits dihydrotestosterone binding to the androgen receptor // Endocrinology. 1980. Vol. 107, N 3. P. 848–850.

503. Farthing M.J., Edwards C.R., Rees L.H., Dawson A.M. Male gonadal function in coeliac disease: 1. Sexual dysfunction, infertility, and semen quality // Gut. 1982. Vol. 23, N 7. P. 608–614.

504. Farthing M.J., Rees L.H., Dawson A.M. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation // Clin. Endocrinol. 1983. Vol. 19, N 6. P. 661–671.

505. Green J.R., Goble H.L., Edwards C.R., Dawson A.M. Reversible insensitivity to androgens in men with untreated gluten enteropathy // Lancet. 1977. Vol. 1, N 8006. P. 280–282.

506. Ozgor B., Selimoglu M.A. Coeliac disease and reproductive disorders // Scand. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 45, N 4. P. 395–402.

507. Matsumoto A.M., Bremner W.J. Endocrinology of the hypothalamicpituitary-testicular axis with particular reference to the hormonal control of spermatogenesis // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 1, N 1. P. 71–87.

508. Bhasin S., Woodhouse L., Casaburi R. et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 281, N 6. P. 1172–1181.

509. Matsumoto A.M. Hormonal therapy of male hypogonadism // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1994. Vol. 23, N 4. P. 857–875.

510. Coviello A.D., Lakshman K., Mazer N.A., Bhasin S. Differences in the apparent metabolic clearance rate of testosterone in young and older men with gonadotropin suppression receiving graded doses of testosterone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N 11. P. 4669–4675.

511. Gooren L.J., Bunck M.C. Androgen replacement therapy: present and future // Drugs. 2004. Vol. 64, N 17. P. 1861–1891.

Медицинские книги
@medknigi

512. Wang C., Alexander G., Berman N. et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men: a clinical research center study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, N 10. P. 3578–3583.

513. Bhasin S., Woodhouse L., Casaburi R. et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 2. P. 678–688.

514. Yassin D.J., Yassin A.A., Hammerer P.G. Combined testosterone and vardenafil treatment for restoring erectile function in hypogonadal patients who failed to respond to testosterone therapy alone // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11, N 2. P. 543–552.

515. Schulte-Beerbuhl M., Nieschlag E. Comparison of testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in serum after injection of testosterone enanthate of testosterone cypionate // Fertil. Steril. 1980. Vol. 33, N 2. P. 201–203.

516. Schurmeyer T., Nieschlag E. Comparative pharmacokinetics of testosterone enanthate and testosterone cyclohexanecarboxylate as assessed by serum and salivary testosterone levels in normal men // Int. J. Androl. 1984. Vol. 7, N 3. P. 181–187.

517. Snyder P.J., Lawrence D.A. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 51, N 6. P. 1335–1339.

518. Wang C., Harnett M., Dobs A.S., Swerdloff R.S. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial // J. Androl. 2010. Vol. 31, N 5. P. 457–465.

519. Edelstein D., Basaria S. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11, N 12. P. 2095–2106.

520. Dobs A.S., Meikle A.W., Arver S. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84, N 10. P. 3469–3478.

521. Jordan W.P.Jr., Atkinson L.E., Lai C. Comparison of the skin irritation potential of two testosterone transdermal systems: an investigational system and a marketed product // Clin. Ther. 1998. Vol. 20, N 1. P. 80–87.

522. Amory J.K., Matsumoto A.M. The therapeutic potential of testosterone patches // Expert Opin. Investig. Drugs. 1998. Vol. 7, N 12. P. 1977–1985.

523. Arver S., Dobs A.S., Meikle A.W. et al. Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men // Clin. Endocrinol. 1997. Vol. 47, N 6. P. 727–737.

524. Singh A.B., Norris K., Modi N. et al. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone system in men with end stage renal disease receiving maintenance hemodialysis and healthy hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 6. P. 2437–2445.

525. Wilson D.E., Kaidbey K., Boike S.C., Jorkasky D.K. Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy // Clin. Ther. 1998. Vol. 20, N 2. P. 299–306.

526. Lakshman K.M., Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism // Clin. Interv. Aging. 2009. Vol. 4. P. 397–412.

527. De Ronde W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24, N 2. P. 425–428.

528. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 8. P. 2839–2853.

529. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men // Clin. Endocrinol. 2001. Vol. 54, N 6. P. 739–750.

530. Bouloux P. Testim 1% testosterone gel for the treatment of male hypogonadism // Clin. Ther. 2005. Vol. 27, N 3. P. 286–298.

531. Steidle C., Schwartz S., Jacoby K. et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 6. P. 2673–2681.

532. Dobs A., Norwood P., Potts S. et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11, N 3. P. 857–864.

Медицинские книги
@medknigi

533. Wang C., Ilani N., Arver S. et al. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgendeficient men // Clin. Endocrinol. 2011. Vol. 75, N 6. P. 836–843.

534. Korbonits M., Kipnes M., Grossman A.B. Striant SR: a novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism // Int. J. Clin. Pract. 2004. Vol. 58, N 11. P. 1073–1080.

535. Wang C., Swerdloff R., Kipnes M. et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 8. P. 3821–3829.

536. Mattern C., Hoffmann C., Morley J.E., Badiu C. Testosterone supplementation for hypogonadal men by the nasal route // Aging Male. 2008. Vol. 11, N 4. P. 171–178.

537. Cavender R.K., Fairall M. Subcutaneous testosterone pellet implant (Testopel) therapy for men with testosterone deficiency syndrome: a single-site retrospective safety analysis // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6, N 11. P. 3177–3192.

538. Fennell C., Sartorius G., Ly L.P. et al. Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance of testosterone replacement therapy in androgen deficient men // Clin. Endocrinol. 2010. Vol. 73, N 1. P. 102–109.

539. Pastuszak A.W., Mittakanti H., Liu J.S. et al. Pharmacokinetic evaluation and dosing of subcutaneous testosterone pellets // J. Androl. 2012. Vol. 33, N 5. P. 927–937.

540. Handelsman D.J., Conway A.J., Boylan L.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71, N 1. P. 216–222.

541. Gooren L.J. Advances in testosterone replacement therapy // Front. Horm. Res. 2009. Vol. 37. P. 32–51.

542. Kohn F.M., Schill W.B. A new oral testosterone undecanoate formulation // World J. Urol. 2003. Vol. 21, N 5. P. 311–315.

543. Raynaud J.P., Aumonier C., Gualano V. et al. Pharmacokinetic study of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days to hypogonadal men // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008. Vol. 109, N 1–2. P. 177–184.

544. Raynaud J.P., Legros J.J., Rollet J. et al. Efficacy and safety of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days for 1 year to hypogonadal men // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008. Vol. 109, N 1–2. P. 168–176.

545. Bhasin S., Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2009. Vol. 12, N 3. P. 232–240.

546. Gao W., Dalton J.T. Expanding the therapeutic use of androgens via selective androgen receptor modulators (SARMs) // Drug Discov. Today. 2007. Vol. 12, N 5–6. P. 241–248.

547. Snyder P.J., Peachey H., Berlin J.A. et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 8. P. 2670–2677.

548. Quon H., Loblaw D.A. Androgen deprivation therapy for prostate cancer – review of indications in 2010 // Curr Oncol. 2010. Vol. 17, suppl. 2. P. 38–44.

549. Eyre S.J., Ankerst D.P., Wei J.T. et al. Validation in a multiple urology practice cohort of the prostate cancer prevention trial calculator for predicting prostate cancer detection // J. Urol. 2009. Vol. 182, N 6. P. 2653–2658.

550. Parekh D.J., Ankerst D.P., Higgins B.A. et al. External validation of the prostate cancer prevention trial risk calculator in a screened population // Urology. 2006. Vol. 86, N 6. P. 1152–1155.

551. Coviello A.D., Kaplan B., Lakshman K.M. et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 3. P. 914–919.

552. Bachman E., Feng R., Travison T. et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 10. P. 4743–4747.

553. Behre H.M., Bohmeyer J., Nieschlag E. Prostate volume in testosteronetreated and untreated hypogonadal men in comparison to agematched normal controls // Clin. Endocrinol. 1994. Vol. 40, N 3. P. 341–349.

554. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, N 13. P. 1310–1319.

555. Barry M.J. Screening for prostate cancer: the controversy that refuses to die // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, N 13. P. 1351–1354.

556. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostatecancer mortality in a randomized European study // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, N 13. P. 1320–1328.

Медицинские книги
@medknigi

557. Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L. et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2005. Vol. 60, N 11. P. 1451–1457.

558. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P. et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84, N 6. P. 1966–1972.

559. Whitsel E.A., Boyko E.J., Matsumoto A.M. et al. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis // Am. J. Med. 2011. Vol. 111, N 4. P. 261–269.

560. O'Connor D.B., Archer J., Wu F.C. Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 6. P. 2837–2845.

561. Wang C., Cunningham G., Dobs A. et al. Long-term testosterone gel (androgel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 5. P. 2085–2098.

562. Saal W., Glowania H.J., Hengst W., Happ J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics after subcutaneous and intramuscular injection of human chorionic gonadotropin // Fertil. Steril. 1991. Vol. 56, N 2. P. 225–229.

563. Saal W., Happ J., Cordes U. et al. Subcutaneous gonadotropin therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism // Fertil. Steril. 1991. Vol. 56, N 2. P. 319–324.

564. Burris A.S., Clark R.V., Vantman D.J., Sherins R.J. A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy // Fertil. Steril. 1988. Vol. 50, N 2. P. 343–347.

565. Burris A.S., Rodbard H.W., Winters S.J., Sherins R.J. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 66, N 6. P. 1144–1151.

566. McLachlan R.I., Finkel D.M., Bremner W.J., Snyder P.J. Serum inhibin concentrations before and during gonadotropin treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism: physiological and clinical implications // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 70, N 5. P. 1414–1419.

567. Miyagawa Y., Tsujimura A., Matsumiya K. et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study // J. Urol. 2005. Vol. 173, N 6. P. 2072–2075.

568. Warne D.W., Decosterd G., Okada H. et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin // Fertil. Steril. 2009. Vol. 92, N 2. P. 594–604.

569. Bouloux P.M., Nieschlag E., Burger H.G. et al. Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone // J. Androl. 2003. Vol. 24, N 4. P. 604–611.

570. Farhat R., Al-Zidjali F., Alzahrani A.S. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism // Pituitary. 2010. Vol. 13, N 2. P. 105–110.

571. Matsumoto A.M., Snyder P.J., Bhasin S. et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism // Fertil. Steril. 2009. Vol. 92, N 3. P. 979–990.

572. Johnson L., Thompson D.L.Jr, Varner D.D. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis // Anim. Reprod. Sci. 2008. Vol. 105, N 1–2. P. 23–51.

Медицинские книги
@medknigi

Глава 4
Сексуальные расстройства у мужчин и женщин

ШАЛЕНДЕР БАСИН, РОЗМАРИ БЕССОН

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- В отличие от предложенной ранее модели сексуального цикла, которая описывала линейный переход между фазами, по результатам современных исследований выработана концепция сексуального ответа в виде основанного на мотивации/стимулах цикла, включающего различные фазы физиологического ответа. Эти фазы переплетаются и могут наступать в различной последовательности.
- У мужчин среднего и пожилого возраста сексуальная дисфункция часто связана с сопутствующими заболеваниями, такими как СД, ИБС или эндокринные расстройства.
- Эрекция полового члена развивается вследствие биохимических и гемодинамических явлений, которые связаны с активацией определенных областей ЦНС, расслаблением гладких мышц, увеличением кровотока в синусах кавернозных тел и окклюзией венозных сосудов.
- Тонус гладких мышц регулируется трансмембранным и внутриклеточным током кальция, который, в свою очередь, находится под влиянием калиевых каналов, щелевых соединений, производных коннексина-43, и холинергических, адренергических и неадренергических нехолинергических медиаторов, включая NO.
- Тестостерон регулирует сексуальные мысли и влечение, возбуждение, восприимчивость к эротическим стимулам и ночные эрекции. Дефицит тестостерона представляет собой поддающуюся лечению причину гипоактивного сексуального влечения у мужчин.
- Селективные ингибиторы ФДЭ-5 являются безопасными и эффективными препаратами для первой линии терапии ЭД.
- Считается, что сексуальный цикл основан на стимулах: многие причины сексмотивированной восприимчивости к сексуальным стимулам можно рассматривать как сексуальное возбуждение.
- Физическое и субъективное возбуждение может различаться. Женщины, которые предъявляют жалобы на снижение сексуального возбуждения, как правило, испытывают физическое возбуждение в ответ на сексуальные стимулы в лабораторных условиях. Напротив, у мужчин с ЭД, связанной с эндотелиальной дисфункцией или неврологическими заболеваниями (самая частая причина расстройств возбуждения у мужчин), обычно сохраняется психологическое сексуальное возбуждение.
- Сексуальная дисфункция у женщин не связана с дефицитом андрогенов.
- Психологическая терапия занимает основное место в лечении сексуальной дисфункции у женщин, и накапливаются данные по эффективности, основанной на осознанности когнитивной терапии.

Медицинские книги
@medknigi

- Примерно у 10–15% женщин диспареуния связана с провоцированной вестибулодинией – хроническим болевым расстройством, вызванным сенсибилизацией ЦНС, и, в редких случаях, с низкими дозами комбинированных контрацептивов.

Эндокринные заболевания и их лечение часто нарушают сексуальную функцию у мужчин и женщин [1]. Кроме того, пациенты могут считать, зачастую ошибочно, что сексуальная дисфункция обязательно связана с гормональным дисбалансом, поэтому они обращаются к эндокринологам [2]. Больные считают свою сексуальную жизнь важной; понимая значение сексуальной функции как определяющей качество жизни, ВОЗ отнесла сексуальное здоровье к фундаментальным правам мужчин и женщин. На протяжении всей истории человечества религиозные догматы и мифология формировали наши взгляды на человеческую сексуальность; большинство из этих взглядов были чрезвычайно ошибочными. Пионерские эпидемиологические исследования, проведенные Alfred Kinsey, предоставили первые доказательные данные о значительной изменчивости сексуального поведения американских мужчин и женщин [3].

Великолепные эпидемиологические опросы, такие как *Male Aging Study* (MMAS, исследование взрослых мужчин), проведенное Feldman [4], и *National Health and Social Life Survey* (NHSLS, обзор национального здоровья и социальной жизни), выполненный Laumann и Rosen [5, 6] с применением современных выборочных методик, выявили высокие уровни распространенности сексуальной дисфункции среди проживающих в сообществе мужчин среднего и старшего возраста. Длительная сексуальная дисфункция, вызывающая стресс, встречается у 10% людей; у мужчин пожилого возраста показатели еще выше [2, 6, 7]. Временная дисфункция или расстройства, не вызывающие стресс, описаны у 40% лиц в общей популяции.

William Masters и Virginia E. Johnson [8] установили, что как у мужчин, так и у женщин проявляются предсказуемые физиологические реакции после сексуальной стимуляции. Эти ставшие поворотным моментом описания цикла человеческих сексуальных реакций, сделанные Masters и Johnson, стали основой для рациональной классификации человеческих сексуальных нарушений [8] (рис. 4.1, А). Зигмунд Фрейд приписывал сексуальные проблемы у взрослых предшествующим сложностям при формировании сексуальности в детском возрасте и взаимоотношениях родителей и детей. Психоаналитические теории Фрейда были подвергнуты значительной критике в связи с недавними данными о физиологических и биохимических механизмах формирования эрекции полового члена и развития терапии ЭД. В 1980-е и 1990-е гг. говорили о стабильном прогрессе в нашем понимании физико-химических механизмов, приводящих к набуханию и упругости полового члена. Было установлено, что эрекция полового члена – результат релаксации кавернозной гладкомышечной мускулатуры и усиления кровотока в нем [9–11]. Признание оксида азота в качестве ключевого вазодилататора сосудистой гладкой мускулатуры стало кардинальным открытием, позднее отмеченным присуждением Нобелевской премии в области физиологии и медицины Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro и Ferid Murad. Установление факта, что оксид азота вызывал релаксацию гладкой мускулатуры опосредованно через стимуляцию гуанилатциклазы, составило теоретическую основу для открытия высокоэффективных видов терапии ЭД.

Исторически классификация и номенклатура сексуальных нарушений основывалась на Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (DSM), которое является первоосновой психиатрической номенклатуры, отражающей веру в то, что сексуальные расстройства у мужчин и женщин психогенны по своей природе [12]. В 1990-х гг. несколько экспертных групп обновили клинические определения сексуальных расстройств у мужчин [12, 13]. В мае 2013 г. вышло обновление классификации психических расстройств – DSM-5 (5-й пересмотр) и определений сексуальных расстройств у мужчин и женщин [14, 15].

Медицинские книги
@medknigi

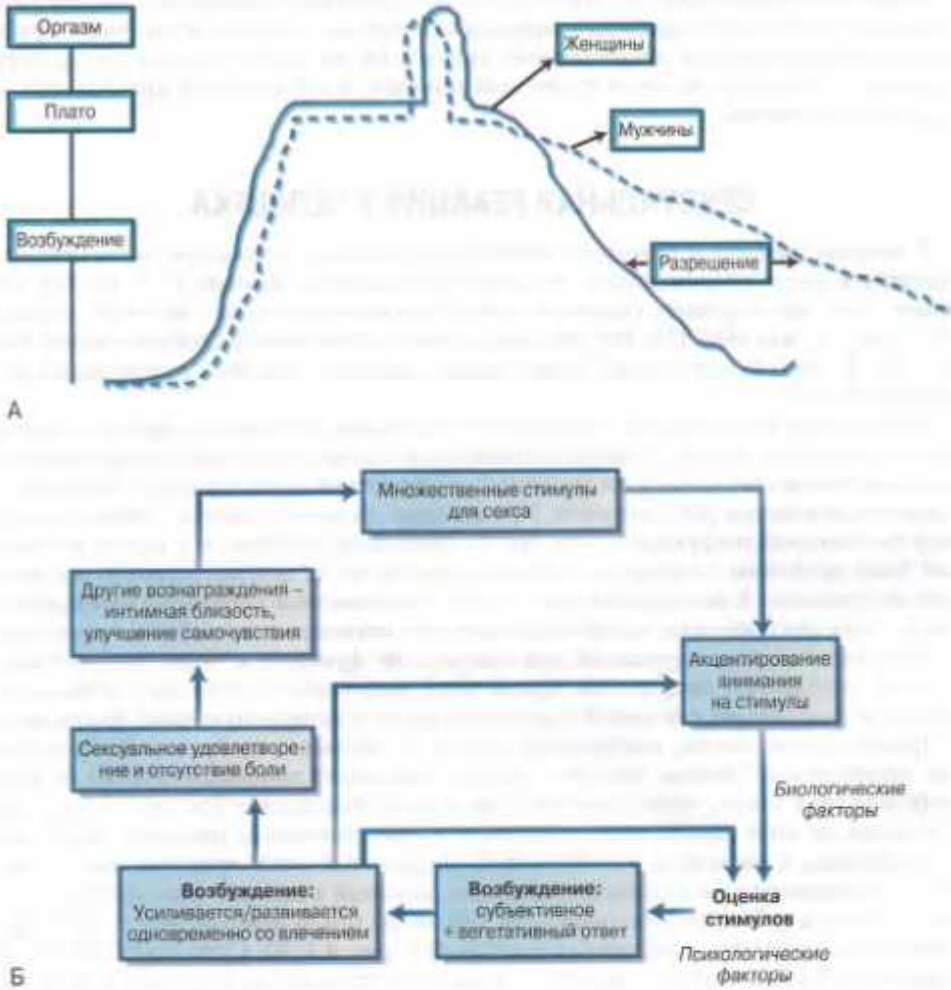


Рис. 4.1. А — четыре фазы цикла человеческой сексуальной реакции по предположению Masters и Johnson. Фаза разрешения значительно пролонгирована у мужчин, так что они могут испытывать рефрактерность к дальнейшей стимуляции длительное время перед тем, как достичь оргазма. Как обсуждается в тексте, взгляды на цикл женской реакции в настоящее время значительно расширились (см. Б). Б — циркулярная модель сексуальной реакции с перекрывающимися фазами. Накапливаются данные о том, что она более сложная, циркулярная и гибкая, чем описано в модели Masters and Johnson (А). Сексуальная реакция у человека представлена в виде основанного на мотивации/стимулах цикла перекрывающихся фаз, которые могут идти в произвольном порядке. Ощущение влечения вначале может присутствовать, а может и отсутствовать: сексуальные стимулы вызывают его вместе с сексуальным возбуждением. Психологические и биологические факторы влияют на оценку сексуальных стимулов головным мозгом. Сексуальное возбуждение включает объективный (удовольствие/желание получить больше) и физический ответ (генитальный и негенитальный). Объединение влечения и возбуждения влияет на внимание к оценке сексуальной стимуляции. Сексуальные и несексуальные показатели определяют текущую и последующую сексуальную мотивацию. [Б: адаптировано из Basson R. The female sexual response: the role of drugs in the management of sexual. Dysfunction // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 98. P. 350–352]

Медицинские книги
@medknigi

Нарастание понимания того, что ЭД обычно служит проявлением системного заболевания, и доступность удобных в применении методов лечения, в том числе оральных и интрауретральных лекарственных препаратов, ввели сексуальные расстройства у мужчин в область оказания первичной помощи, к которой они принадлежат до настоящего времени.

СЕКСУАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ У ЧЕЛОВЕКА

У мужчин среднего и пожилого возраста сексуальная дисфункция часто связана с сопутствующими заболеваниями, что реже наблюдается у женщин [7, 9, 16–18]. Она может быть проявлением серьезной сопутствующей патологии, включая опухоли гипофиза, СД или ИБС [10, 19]. ЭД представляет собой маркер бессимптомной ИБС [19, 20]. У женщин сексуальная дисфункция более тесно связана с психическим здоровьем [20–22].

Клинические определения сексуальной дисфункции, особенно у женщин, остаются предметом противоречий. У женщин отмечается плохая корреляция между клиническим диагнозом сексуальной дисфункции и восприятием проблемы [23]. Например, в одном исследовании [23] примерно 20% женщин среднего возраста установили диагноз сексуальной дисфункции, хотя они не описывали проблем, а у такого же числа лиц были проблемы с половыми отношениями, но им не диагностировали сексуальную дисфункцию. В настоящей главе описаны современные концепции сексуального цикла у мужчин и женщин, патофизиологические механизмы, последствия различных эндокринологических нарушений для сексуальной функции, а также диагностика и лечение сексуальной дисфункции. Кроме того, представлены стратегии лечения сексуальной дисфункции, связанной с гормональными и негормональными факторами.

Традиционная модель сексуального ответа у человека, которая стала результатом исследований Masters, Johnson и Kaplan, описывает линейный переход от фазы возбуждения к плато, оргазмической фазе и фазе разрешения (см. рис. 4.1, А) [8]. В отличие от этой ранней модели линейного одностороннего перехода между разными фазами, в последних исследованиях сексуальный ответ представляется в виде цикла, основанного на мотивации/стимулах, который включает фазу физиологического ответа и субъективного опыта [24–28]. Фазы цикла переплетаются друг с другом и могут наступать в различном порядке (см. рис. 4.1, Б). Существует множество видов мотивации и стимулов для секса. Важное значение для мужчин и женщин имеет желание показать и усилить эмоциональную близость между партнерами. Депрессия является важной причиной снижения сексуальной мотивации у в целом здоровых лиц и больных с эндокринной патологией; в литературе показано, что она представляет собой фактор, лежащий в основе увеличения частоты сексуальной дисфункции у женщин с СД [26, 28, 30]. Даже при отсутствии клинической депрессии низкий сексуальный интерес чаще сопровождается депрессивными и тревожными мыслями и снижением сексуальной самооценки, чем у лиц контрольной группы. Эндокринные заболевания могут значительно снижать сексуальную самооценку, особенно если они связаны с изменением внешнего вида, бесплодием или нарушением возможности полноценно работать [1, 26, 29, 31].

Сексуальное влечение в виде вожделения или драйва является всего лишь одной из многих причин, по которым люди проявляют сексуальную активность; исходно они могут его ощущать или не ощущать. Триггерным фактором влечения может быть сексуальное возбуждение (субъективное сексуальное возбуждение в ответ на сексуальную стимуляцию) [24, 26, 32, 33]. Ряд исследователей утверждают, что возбуждение и влечение возникают только в ответ на сексуально значимые стимулы и что любые внутренние мысли или фантазии могут также происходить от внешних стимулов. У мужчин и женщин взаимосвязь между влечением и возбуждением различна и имеет

Медицинские книги
@medknigi

сложный характер, и их часто нельзя отделить друг от друга [34–36]. Такое наложение фаз соответствует данным нейровизуализации при сексуальном возбуждении, которые привели к концепции, что мотивация является одной из сторон сексуального возбуждения, а влечение — одним из компонентов мотивации [37]. Многие факторы, психологические и биологические, влияют на оценку и обработку головным мозгом сексуальных стимулов, чтобы позволить или не позволить последующее возбуждение [22, 26, 30, 32–34, 36–45]. Сексуальные и несексуальные показатели влияют на сексуальную мотивацию в будущем. Круг, представленный на рис. 4.1, Б, может отчасти или полностью повторяться несколько раз во время любой встречи с сексуальными стимулами (истинная цикличность) [24]. Сексуальная жизнь у различных лиц и одного лица значительно варьирует и зависит от многих факторов, включая стадию жизненного цикла, возраст и длительность отношений, и она тесно связана с психическим здоровьем и счастьем в отношениях [36].

Даже при достаточной сексуальной мотивации и наличии адекватных стимулов возбуждение и удовольствие могут не возникать, если на этом не сфокусировано внимание [41]. Обзор литературы по сексуальному возбуждению в 2009 г. подтвердил центральную роль процессов внимания в обеспечении субъективного, а также физиологического компонента сексуального возбуждения [41]. Сексуальная информация обрабатывается в головном мозге автоматически и осознанно [42]. Сексуальный характер стимулов обрабатывается лимбической системой, что приводит к набуханию половых органов (развивается быстро и автоматически у женщин и медленнее, но также непроизвольно у мужчин) [42]. Сознательная оценка сексуальных стимулов и контекстуальных сигналов вызывает субъективное возбуждение [42–45]. Оно может усиливаться за счет осознания полового возбуждения, которое точнее определяется и более выражено у мужчин, чем у женщин [24]. Субъективное возбуждение оценивается осознанно — например, приятно ли оно или безопасно, постыдно, или, возможно, несет отрицательные последствия [42–45]. Сознание постоянно модифицирует физиологические и субъективные реакции [42, 43].

Акцентирование на неэротических мыслях во время сексуальной стимуляции, возможно, опосредованное тревожностью, было впервые описано Barlow, и оно связано с сексуальными проблемами [43]. В недавно проведенном исследовании мужчин и женщин, состоящих в длительных отношениях, показано, что женщины чаще имеют неэротические мысли по поводу их внешнего вида и последствий сексуальной активности, а мужчины чаще отмечают неэротические мысли, связанные с проблемами в сексуальных отношениях [44]. В этом исследовании лица обоих полов описывали неэротические мысли по поводу эмоциональных последствий сексуальной активности [44]. Вне зависимости от содержания, чем чаще возникают неэротические мысли, тем чаще встречается сексуальная дисфункция. Важно то, что риск сексуальных проблем связан с трудностями в переключении на эротические мысли. Это исследование имеет важное значение для пациентов с эндокринными расстройствами, которые часто оказывают отрицательное влияние на сексуальную самооценку и сексуальную функцию [26, 29].

Таким образом, современная концептуализация сексуального цикла у мужчин и женщин значительно отличается от более ранней модели, описывающей линейный односторонний переход между различными фазами — от влечения и возбуждения до плато высокого возбуждения с последующим оргазмом/эякуляцией и, наконец, фазой разрешения [24, 25, 46]. Сексуальная дисфункция у женщин, как правило, включает снижение возбуждения и влечения, частоты оргазмов и проявляется недавно объединенным расстройством снижения сексуального влечения/возбуждения, описанным в DSM-5 (табл. 4.1) [14, 15]. Хотя у мужчин обычно акцентируется внимание на ЭД или преждевременной эякуляции, они также могут испытывать более генерализованный сексуальный стресс, влияющий на влечение, эректильную функцию и достижение оргазма [8, 45].

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 4.1. Современные определения женских сексуальных расстройств

Расстройство сексуального интереса/возбуждения у женщин
Отсутствие сексуального интереса/возбуждения в течение не менее 6 месяцев, проявляющееся, как минимум, тремя из следующих признаков: 1. Отсутствие/снижение частоты или интенсивности влечения к сексуальной активности 2. Отсутствие/снижение частоты или интенсивности сексуальных/эротических мыслей или фантазий 3. Отсутствие/снижение частоты инициативы к началу сексуальной активности и, как правило, отсутствие реакции на попытки партнера ее совершить 4. Отсутствие/снижение частоты или интенсивности сексуального возбуждения/удовольствия во время сексуальной активности во всех или почти во всех случаях (примерно 75%) 5. Сексуальное влечение/возбуждение отсутствует или редко вызывается внутренними или внешними сексуальными/эротическими стимулами (письменными, вербальными, визуальными) 6. Отсутствие/снижение частоты или интенсивности генитальных или негенитальных ощущений во время сексуальной активности во всех или почти во всех случаях (примерно 75%)
Женское оргазмическое расстройство
Не менее одного из двух следующих симптомов, которые должны сохраняться в течение минимум 6 месяцев и появляться во всех или почти во всех случаях (около 75%) сексуальной активности: 1. Выраженная задержка, редкая частота наступления оргазма или его отсутствие 2. Выраженное снижение интенсивности ощущений при оргазме
Генитально-тазовая боль/расстройство пенетрации
Персистирующие или повторяющиеся трудности в течение не менее 6 месяцев с одним или более из следующих симптомов: 1. Выраженные затруднения при вагинальном половом акте/пенетрации 2. Выраженная вульво-вагинальная или тазовая боль при вагинальном половом акте/попытке пенетрации 3. Выраженный страх или тревожность по поводу вульво-вагинальной боли при вагинальной пенетрации 4. Выраженное напряжение или подтягивание мышц тазового дна во время попыток вагинальной пенетрации

Bancroft и соавт. предложили теорию двойного контроля сексуальной оценки у мужчин и женщин [47]. Их модель предполагает баланс между активацией и ингибированием сексуальных реакций в головном мозге, и именно он определяет, приводит ли сексуальная стимуляция к возбуждению. Последние элементы описываются как страх сексуальной дисфункции и страх последствий (или оба фактора) у мужчин, но у женщин ингибирующими факторами являются важность отношений (отражающая необходимость в сексе при специфическом типе отношений), опасения по поводу сексуальной функции (беспокойство и отвлечение) и непредвиденное возбуждение (потенциальное ингибирование возбуждения контекстуальными/ситуационными факторами) [47].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СЕКСУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЛЮДЕЙ

Физиология влечения и возбуждения

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СЕКСУАЛЬНОМ ВОЗБУЖДЕНИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Хотя функциональные методы нейровизуализации преимущественно направлены на оценку сексуального возбуждения у мужчин в ответ на визуальные эротические стимулы, они позволили определить некоторые структурные основы сексуального

Медицинские книги
@medknigi

ответа [48–54]. Анализ некоторых из 73 опубликованных исследований, в большинство из которых вошли здоровые гетеросексуальные добровольцы мужского пола, позволил создать модель, в которую включены разные аспекты сексуального возбуждения [37]. При визуализации головного мозга во время сексуальной стимуляции определяется сложная циркуляция с активацией областей головного мозга, связанных с различными аспектами возбуждения, и деактивацией других зон, которые ингибируют сексуальное возбуждение [48–54].

В соответствии с современной циркулярной моделью сексуального цикла (описывающей сексуальные стимулы/мотивацию, обработку информации, наложение возбуждения и влечения, акцент на субъективном и физиологическом возбуждении и важность вознаграждения) модель сексуального возбуждения, основанная на данных нейровизуализации, включает когнитивный, мотивационный, эмоциональный и автономный компоненты [37] (см. рис. 4.1, Б). К когнитивному компоненту относится оценка возможных сексуальных стимулов, фокусирование внимания на стимулах, воспринимаемых как эротические, и образность истинной сексуальной активности. Активация правой латеральной орбитофронтальной коры (ОФК), правой и левой височной доли, верхних теменных долек и областей, принадлежащих к нервной сети, опосредующей двигательную образность (нижние теменные дольки, левая вентральная премоторная область, правая и левая дополнительная двигательная область, мозжечок), является структурной основой когнитивного компонента.

Мотивационный компонент включает процессы, которые управляют поведением, направленным на сексуальную цель, например ощущение необходимости выразить очевидное сексуальное поведение. Таким образом, считается, что мотивационный компонент включает опыт сексуального влечения. Предполагается, что при этом активируется передняя поясная кора, ограда, задняя теменная кора, гипоталамус, черное вещество и вентральная часть полосатого тела. К эмоциональному компоненту относят активность головного мозга, лежащую в основе удовольствия от ментального возбуждения и ощущения генитальной и других физиологических реакций. Это удовольствие включает симпатию и желание [55]. Основой этого эмоционального компонента, вероятно, является левая первичная и вторичная соматосенсорная кора, миндалевидное тело и правый задний островок. Автономный и нейроэндокринный компонент включает различные реакции (генитальную, сердечно-сосудистую, дыхательную, изменение уровня гормонов крови), которые подготавливают организм к сексуальной активности; также свой вклад вносит активация передней поясной коры, переднего островка, покрышки и гипоталамуса.

На основании результатов исследований деактивации головного мозга при сексуальном возбуждении выделяют 3 компонента ингибирования [37].

1. Ингибирование, опосредованное областями височной доли и прямой извилины ОФК в состоянии покоя. У пациентов с повреждением прямой извилины отмечается избыточная потребность в сексуальной или другой активности, доставляющей удовольствие [56]. Вместе с деактивацией височной доли оно проявляется выраженной гиперсексуальностью (синдром Клювера–Бьюси) [57]. В ответ на визуальные сексуальные стимулы деактивированные области височной доли отличаются от активированных.

2. У здоровых лиц ингибирование возбуждения при его появлении в неподходящих обстоятельствах опосредовано хвостатым ядром и подушкой. Это соответствует описанию гиперсексуальности, связанной с поражением головки хвостатого ядра [58].

3. Считается, что активация левой ОФК ограничивает потенциал сексуальных стимулов вызывать возбуждение. Представляет интерес то, что области, которые, как считается, опосредуют ингибирование сексуального возбуждения, активируются во время заданий, требующих моральных суждений и вызывающих чувство вины и смущения.

Медицинские книги
@medknigi

Ожидаются результаты исследований, в которых будут изучаться аналогичные реакции у женщин и гомосексуалистов. Следует отметить, что у мужчин, как правило, выше ответ на визуальные сексуальные стимулы, чем у женщин [46]. Кроме того, сложность и вариабельность этих систем отражается в исследовании женщин в состоянии хирургической менопаузы, которые не получали гормональной терапии, но сохраняли сексуальную активность [49]. При выполнении функциональной МРТ во время просмотра эротических фильмов у этих женщин не наблюдалось активации головного мозга, выявляемой у лиц пременопаузального возраста или у них самих на фоне лечения тестостероном и эстрогенами; при этом женщины отмечали сексуальное возбуждение от просмотра эротических видео вне зависимости от приема гормонов [49].

Функциональные исследования во время стимуляции полового члена или клитора до наступления оргазма показывают более выраженную активацию левой лобно-теменной области у женщин, особенно задней теменной коры и дополнительной моторной зоны — областей, связанных с ментальным восприятием действий другого человека [50]. Предполагается, что это может отражать различия в перспективах и эмпатии и что у мужчин и женщин задействованы разные пути в головном мозге для достижения оргазма, хотя сама реакция головного мозга во время оргазма у мужчин и женщин аналогична [50].

Опубликованы предварительные исследования по функциональным и структурным изменениям первой системы у лиц с низким сексуальным влечением. У женщин с гипоактивным сексуальным влечением (по классификации DSM-IV) при просмотре эротических видео по сравнению с контрольной группой снижена двусторонняя активация энторинальной коры и повышена активация правой медиальной фронтальной извилины и правой нижней фронтальной извилины и покрышки с обеих сторон [51]. В соответствии с основанным на мотивации циклом сексуального ответа, при котором обработка сексуальной информации имеет важнейшее значение для субъективного и физиологического ответа, авторы предположили, что в двух группах отличается кодирование эротических стимулов и обращение к предыдущему эротическому опыту (энторинальная кора). Кроме того, повышение активации медиальной и нижней лобной извилины может отражать усиление мониторинга сексуального ответа, который хорошо описан у лиц с гипоактивным снижением сексуального влечения. В недавно проведенных исследованиях объема серого вещества и фракционной анизотропии белого вещества авторы обнаружили изменения у женщин с гипоактивным снижением сексуального влечения по сравнению с контрольной группой [52]. Остается непонятным, является ли это причиной или следствием сексуальной дисфункции, но наблюдаемые изменения свидетельствуют, что гипоактивное снижение сексуального влечения сопровождается снижением важности сексуальных стимулов (миндалевидное тело и затылочно-височная кора), изменением внимания и ингибированием сексуальных реакций (передняя поясная кора, дорсолатеральная префронтальная кора) [52]. Ожидаются данные по обратимому характеру этих изменений после эффективного лечения. Обнадеживает информация о том, что структурные изменения, связанные с хронической болью, могут проходить после лечения. Она свидетельствует о том, что анатомические и функциональные изменения могут отражать, а не контролировать переживания [53].

Визуализация головного мозга у мужчин с гипогонадизмом до и после лечения свидетельствует о наличии тестостерон-зависимого тонического ингибиторного контроля над сексуальным возбуждением в правой и левой ОФК и о том, что этот контроль снижается при визуальной сексуальной стимуляции [54]. Кроме того, ответ правого переднего островка на визуальную зрительную стимуляцию зависит от уровня тестостерона крови [54].

Медицинские книги
@medknigi

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ И ГОРМОНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В СЕКСУАЛЬНОМ ВЛЕЧЕНИИ И СУБЪЕКТИВНОМ ВОЗБУЖДЕНИИ

В сексуальном цикле участвуют различные гормоны и пептиды. Между андрогенами и нейротрансмиттерами существует сложная взаимосвязь [59–69]: андрогены влияют на выброс нейротрансмиттеров, а они модулируют сигнальные пути рецепторов андрогенов [46, 61, 63]. Роль тестостерона в сексуальном влечении и возбуждении лучше описана у мужчин, чем у женщин [62, 63]. По данным крупных эпидемиологических исследований, уровень тестостерона крови не коррелирует с сексуальной функцией у женщин [63–66]. Для определения уровня тестостерона во многих эпидемиологических исследованиях использовали радиоиммунный анализ, который был разработан для измерения значительно более высоких показателей у мужчин и не имеет чувствительность и точность при низких показателях у женщин. При оценке уровня тестострона более чувствительным методом масс-спектрометрии у женщин с низким влечением и низким субъективным возбуждением и лиц контрольной группы исследователи не выявили различий в уровне тестостерона [66]. Кроме того, трудно определить уровень и активность тестостерона в тканях. Группа Labrie предложила определять уровень метаболитов андрогенов — наиболее важного андростерона глюкуронида (ADT-G) — в качестве маркера яичниковой и интракринной андрогенной активности. Циркулирующий уровень снижается с возрастом [67]. Уровень ADT-G крови был сопоставим у 121 женщины с низким влечением и 124 лиц контрольной группы [66]. Таким образом, к настоящему времени не установлена связь между низким влечением и низкой активностью андрогенов, определяемой по уровню тестостерона или метаболитов андрогенов.

Животные модели

В животных моделях стероидные гормоны модулируют сексуальное возбуждение за счет прямого синтеза ферментов и рецепторов для различных нейротрансмиттеров, включая дофамин, норадреналин, меланокортин и окситоцин [59, 60, 68–71]. Системы, которые действуют в гипоталамусе и лимбических областях головного мозга, участвуют в процессе возбуждения, внимания и сексуального поведения. Считается, что нейротрансмиссия дофамина в медиальном предзрительном поле и прилежащем ядре фокусирует внимание человека на сексуальных стимулах (стимулах или мотивации для сексуальной активности). Доказано, что характер поведения, стимулированный этими системами, и субъективные чувства, которые их сопровождают, составляют феномен, часто называемый сексуальным влечением или возбуждением, когда гениталные ощущения воспринимаются субъективно и эти системы являются для них тригерными факторами. Основная часть этого нервного пути включает медиальное предзрительное поле и его связи с областью вентральной покрышки. Последняя содержит дофаминовые клеточные тельца, которые идут в различные области лимбической системы и коры головного мозга, включая префронтальную зону, прилежащее ядро, переднюю поясную кору и миндалевидное тело.

Пути головного мозга для ингибирования сексуальной активности включают опиатную, эндоканнабиноидную и серотониновую нейротрансмиссию, которая связана с различными уровнями путей возбуждения [60, 61]. Считается, что характер поведения, стимулированный ингибиторными путями, включает сексуальное вознаграждение и устойчивость к наслаждению. Экзогенные опиаты ингибируют сексуальную активность независимо от их подавляющего влияния на уровень ЛГ, ЛГ-рилизинг гормона и тестостерона [70]. Эндогенные опиаты модулируют механизм обратной связи половых стероидов на гипоталамус и гипофиз [70]. β-Эндорфин синтезируется в переднем гипофизе, гипоталамусе и ядрах одиночного тракта в стволе головного мозга. Ингибиторное влияние опиатов на сексуальную активность осуществляется в основном через медиальное предзрительное поле и миндалевидное тело [70]. Низкие

Медицинские книги
@medknigi

дозы опиатов оказывают облегчающее влияние, возможно, посредством действия на область покрышки и активации мезолимбической дофаминовой системы. Экзогенные опиаты могут индуцировать интенсивное ощущение удовольствия, которое напоминает оргазм, с последующим состоянием расслабления и успокоения [71].

Меланокортины образуются из проопиомеланокортина и модулируют сексуальный ответ через специфический подтип рецепторов, меланокортин-4. Введение агонистов рецепторов меланокортина сопровождается увеличением спонтанных эрекций у здоровых мужчин и пациентов с ЭД, а также повышением влечения у женщин, но не влияет на генитальные реакции [72, 73].

Перед наступлением оргазма повышается уровень окситоцина. Этот гормон участвует в моногамии некоторых видов животных, но его роль у человека не изучена.

Физиологическая роль пролактина в сексуальном ответе у человека остается неясной [74–76]. Поскольку генерализованное снижение активности дофаминовых рецепторов в гипоталамусе приводит к повышению секреции пролактина, трудно различить влияние его повышенного уровня и возможный эффект снижения дофаминергической передачи. Высокий уровень пролактина у мужчин и женщин связан с нарушением сексуальной функции [70, 76].

Влияние биологических факторов переплетается с действием факторов окружающей среды и социальных факторов. Например, дофамин и прогестерон, действуя на когнатные рецепторы в гипоталамусе, могут усиливать сексуальное поведение у крыс женского рода после удаления придатков, которым вводят эстрогены, без добавления прогестерона или дофамина [77]. У грызунов, птиц и рыб сложные нервные сети позволяют оценить контекст возможной сексуальной активности и связать ее с прошлым опытом и ожиданием вознаграждения [78].

ГЕНИТАЛЬНОЕ СЕКСУАЛЬНОЕ НАБУХАНИЕ И ВОЗБУЖДЕНИЕ

У мужчин и женщин значительно отличается корреляция между генитальным набуханием и субъективным сексуальным возбуждением. Хотя у мужчин субъективное возбуждение обычно соответствует генитальному набуханию, у женщин плохая корреляция между субъективным возбуждением и критериями генитального набухания [79]. У мужчин имеется ряд исключений: эрекции во сне преимущественно не связаны с эротическими снами или субъективным сексуальным возбуждением [80]. Кроме того, в психофизиологических исследованиях показано, что у мужчин может возникать эрекция при просмотре фильмов со сценами насилия или изнасилования, хотя они не испытывают субъективного возбуждения [81]. Напротив, по данным другого психофизиологического исследования, у 25% мужчин в общей популяции наблюдается минимальный эректильный ответ на эротическое видео, хотя субъективное возбуждение у них было сопоставимо с таковым у 75% лиц с генитальным набуханием.

Учитывая убедительные данные по низкому соответствию сексуальных реакций у женщин, предполагается корреляция со снижением интероцепции (ощущение несексуального физиологического состояния, например, биения сердца), но она не обнаружена [82].

В отличие от, как правило, точной оценки эрекции мужчинами, оценка степени полового возбуждения у женщин менее точная. Считается, что половое возбуждение у женщин представляет собой быстрый, автоматический рефлекс, который развивается в течение нескольких секунд после эротического стимула; женщина может не считать его сексуальным возбуждением или он может даже иметь эмоционально негативную окраску [83]. Наблюдение за сексуальной активностью приматов не вызывает субъективного возбуждения ни у молодых мужчин, ни у молодых женщин [79]. Однако у молодых женщин при просмотре развивается выраженное половое возбуждение, которое определяется вагинальной фотоплетизмографией, при этом у мужчин генитальный ответ отсутствует. Также гетеросексуальные женщины, наблюдающие за

Медицинские книги
@medknigi

сексуальной активностью женщин-гомосексуалистов, описывают преимущественно низкое субъективное возбуждение, но у них быстро развивается вазоконгестивный ответ; напротив, у гетеросексуальных мужчин в аналогичной ситуации отмечается минимальный генитальный или субъективный ответ [79].

Механизмы эрекции полового члена

АНАТОМИЯ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА И ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА

Эректильная ткань полового члена состоит из двух дорсально расположенных пещеристых тел и вентрально расположенного губчатого тела [10, 11, 84, 85]. Эректильная ткань пещеристых тел и губчатого тела состоит из множества пещеристых пространств, разделенных трабекулами [10, 11, 84, 85]. Эти трабекулы состоят преимущественно из гладкомышечных клеток, которые окружены синцитием. Эндотелиальные клетки покрывают поверхности трабекул.

Артериальное кровоснабжение полового члена осуществляется из половых артерий, которые являются ветвями внутренних подвздошных артерий (рис. 4.2). Половая артерия, ветвь подчревной артерии, подразделяется на пещеристую, спинки полового члена и бульбоуретральные артерии. Пещеристые артерии и их ветви, завитковые артерии, обеспечивают приток крови к пещеристым телам [10, 11]. Дилатация завитковых артерий увеличивает приток крови и давление в кавернозных синусах [10, 11, 84, 85].

ИННЕРВАЦИЯ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Иннервация полового члена представлена симпатическими (T11–L2), парасимпатическими (S2–S4) и соматическими нервами (табл. 4.2) [85]. Симпатические и парасимпатические волокна сливаются в нижнее подчревное сплетение, где происхо-

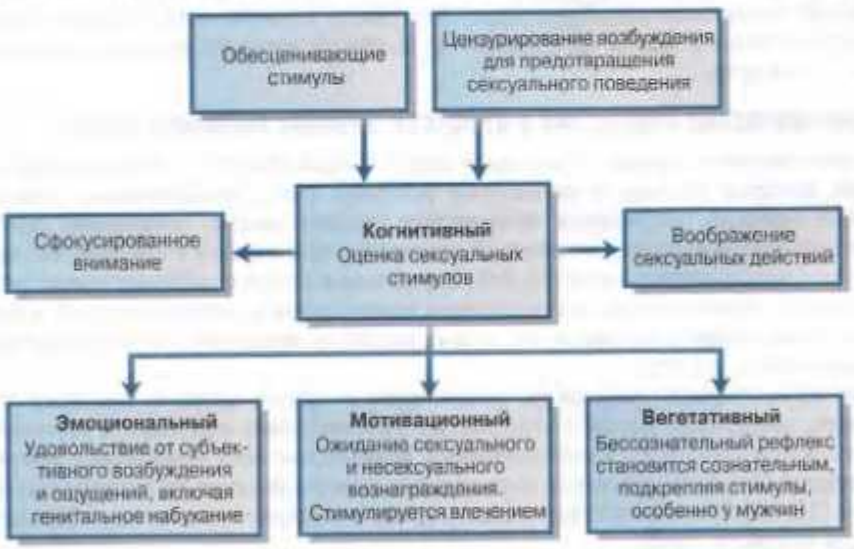


Рис. 4.2. Области головного мозга, активируемые во время сексуального возбуждения обеспечивают (1) постоянное внимание к сексуальным стимулам, представление сексуального поведения, оценку/цензуру и ограничение или предотвращение фактического поведения, несмотря на возбуждение (составляют когнитивный компонент возбуждения), (2) сексуальные чувства (эмоциональный компонент), (3) ожидание вознаграждения (мотивационный компонент) и (4) вегетативный/нейроэндокринный ответ в виде физического сексуального возбуждения. [Адаптировано из Basson R., Weijmar Schultz W. Sexual sequelae of common medical conditions // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 409–424]

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 4.2. Иннервация полового члена

Типы волокон	Локализация нейронов	Нервы, несущие волокна	Основная функция
Симпатические	T10–L2	Превертебральные исходящие волокна через подчревные и пещеристые нервы; дополнительно паравертебральные исходящие волокна через парасимпатические узлы и половой или тазовый и пещеристый нервы	В общем антиэректильная функция; симпатическая иннервация играет важную роль в регуляции выделения семенной жидкости
Парасимпатические	S2–S4	Пещеристые и тазовые нервы	Проэректильная функция
Соматические	S2–S4	Половой нерв	Чувствительность полового члена, сокращение поперечнополосатых мышц в процессе эякуляции

дит интеграция автономной иннервации к половому члену и ее сообщение с половым членом через пещеристые нервы. У человека нижнее подчревное ганглионарное сплетение локализовано ретроперитонеально вблизи прямой кишки [11, 85].

Различные отделы головного мозга, в том числе миндалина, медиальное предзрительное поле, паравентрикулярное ядро гипоталамуса и околоводопроводное серое вещество, действуют скоординированно для осуществления эрекции полового члена. Медиальное предзрительное поле гипоталамуса служит в качестве интегративной области для контроля эрекций со стороны ЦНС; она принимает чувствительные волокна из миндалины и посылает импульсы к паравентрикулярным ядрам гипоталамуса и околоводопроводному серому веществу. Нейроны в паравентрикулярных ядрах отдают волокна к пояснично-грудным и крестцовым ядрам, связанным с эрекциями.

Парасимпатическая иннервация полового члена проэректильна, а симпатическая иннервация в основном ингибирующая. Стимулы от промежности и нижнего отдела мочевыделительного тракта «доносятся» до полового члена посредством крестцовой рефлекторной дуги.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭРЕКЦИИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Эрекция полового органа — результат серий биохимических и гемодинамических событий, которые связаны с активацией регионов ЦНС, принимающих участие в регуляции эрекций, релаксации пещеристых гладких мышц, увеличении притока крови в пещеристых синусах и венозной окклюзии, приводящей к накоплению крови в половом члене и его твердости [10, 84]. Нормальная эрекция полового члена требует скоординированного участия непораженной центральной и периферической нервной системы, пещеристых и губчатых тел, нормального артериального кровоснабжения и венозного оттока [10, 84].

Пещеристая гладкая мускулатура релаксирует, и приток крови к половому члену возрастает, накопление крови в пещеристых пространствах приводит к увеличению полового члена (рис. 4.3). Расширяющиеся пещеристые тела прижимают венулы к напряженной белочной оболочке, ограничивая венозный отток из пещеристых пространств [10, 84]. Это способствует захвату крови в пещеристых синусах, обеспечивая твердость полового члена.

БИОХИМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА ПЕЩЕРИСТЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Тонус гладкомышечных клеток тел определяет эрегированное состояние полового члена [10, 11, 84]. Когда пещеристые гладкомышечные клетки расслаблены, половой член переполняется кровью и эрегирует. В то время как кавернозные гладкомы-

Медицинские книги
@medknigi

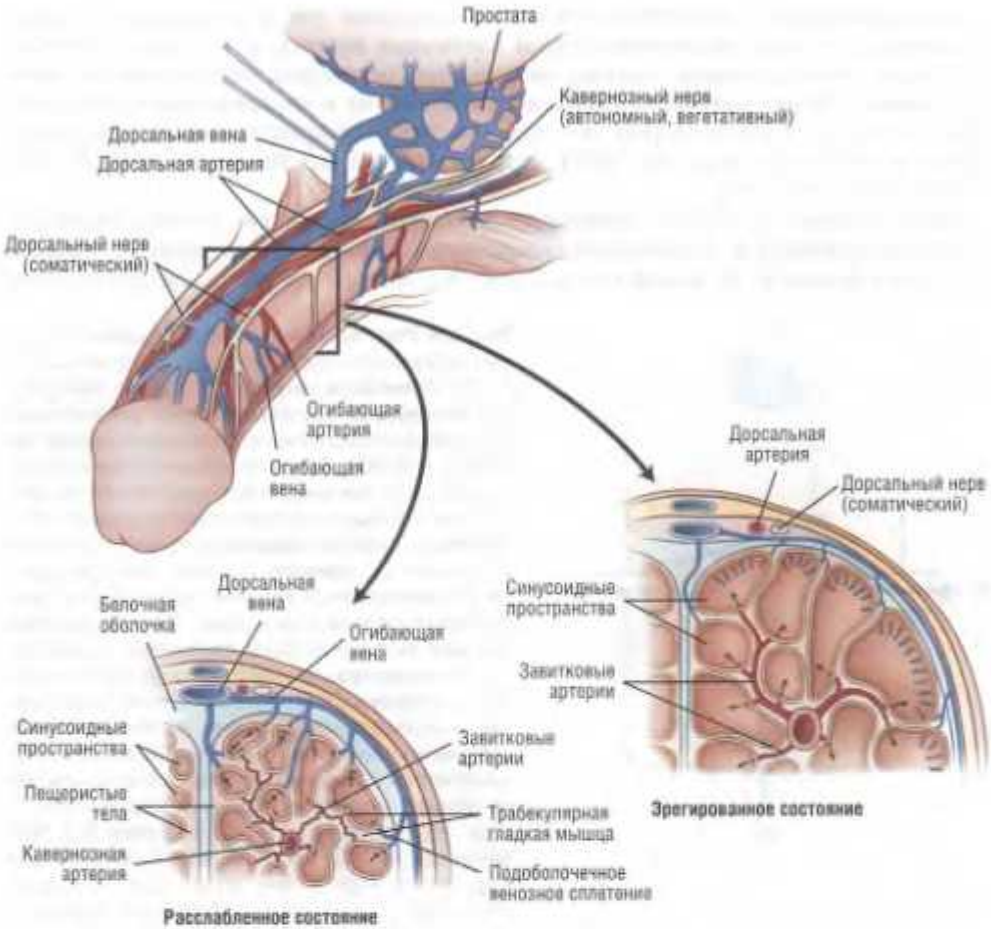


Рис. 4.3. Анатомия и механизм эрекции полового члена. Пещеристые тела образованы трабекулярными пространствами, которые окружены пещеристыми гладкими мышцами. Завитковые артерии обеспечивают артериальный приток к пещеристым пространствам. Дорсальный нерв обеспечивает чувствительную иннервацию полового члена. В процессе эрекции релаксация трабекулярных гладких мышц и увеличенный кровоток приводят к увеличению синусоидальных пространств в пещеристых телах. Синусоиды, расширяясь, прижимают сосуды, осуществляющие венозный возврат, к белочной оболочке, приводя к накоплению крови. Это придает твердость разбухшему половому члену. [Адаптировано из Lue T.F. Erectile dysfunction // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1802–1813]

шечные клетки сокращаются, происходит преобладание активности симпатических нервов и половой член становится мягким [85].

Тонус гладкой мускулатуры в пещеристых телах поддерживается за счет выделения из резервов внутриклеточного кальция в цитоплазму и его проникновения через мембранные каналы [86–89]. Трансмембранное поступление кальция в кавернозные гладкомышечные клетки опосредовано преимущественно потенциалзависимыми кальциевыми каналами L-типа, несмотря на то что кальциевые каналы Т-типа также экспрессируются в кавернозных гладкомышечных клетках [86–89]. Увеличение уровня внутриклеточного кальция активизирует киназу легких цепей миозина, приводя к их фосфорилированию, взаимодействиям актина и миозина и сокращению гладкой мускулатуры [89].

Медицинские книги
@medknigi

Трансмембранный и внутриклеточный кальциевый ток в пещеристых гладкомышечных клетках регулируется рядом клеточных процессов, которые включают течение K^+ через калиевые каналы, щелевидные соединения, опосредованные коннексином-43, и ряд холинергических, адренергических и норадренергических нехолинергических медиаторов (рис. 4.4–4.6) [86–94]. Норадренергические нехолинергические медиаторы включают ВИП, кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП) и оксид азота (NO) [94].

Простагландин E_1 ($ПГЕ_1$) стимулирует формирование цАМФ, которая активизирует протеинкиназу А. Активизированная протеинкиназа А стимулирует K^+-каналы, приводя к выходу K^+ из клеток (см. рис. 4.4). Кроме того, процессы, опосредованные

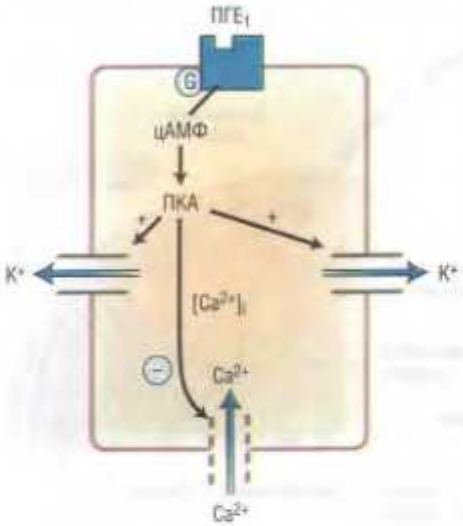


Рис. 4.4. Регуляция сократимости пещеристой гладкой мускулатуры под влиянием простагландина E_1 ($ПГЕ_1$). Релаксация пещеристой гладкой мускулатуры регулируется внутриклеточными циклическими аденозинмонофосфатом и гуанозинмонофосфатом (цАМФ и цГМФ). Путем активации специфических протеинкиназ эти внутриклеточные вторичные мессенджеры вызывают секвестрацию внутриклеточного кальция, закрытие кальциевых каналов и открытие K^+-каналов. Это приводит к общему снижению уровня внутриклеточного кальция, вызывающему расслабление гладкой мускулатуры. $ПГЕ_1$ посредством связывания с рецепторами увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ, который активизирует протеинкиназу А (ПКА). ПКА способствует секвестрации внутриклеточного кальция, ингибирует приток кальция и стимулирует K^+-каналы. Общий результат заключается в снижении внутрицитоплазматического уровня кальция и релаксации гладкой мускулатуры. [Адаптировано из Bhasin S., Benson G.S. Male sexual function // De Kretser D. (ed.). Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3th ed. Boston: Academic Press, 2006. P. 1173–1194; Lue T.F. Erectile dysfunction // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1802–1813]

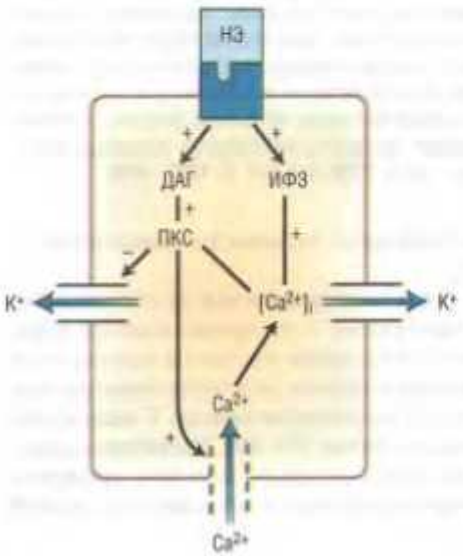


Рис. 4.5. Регуляция сократимости пещеристой гладкой мускулатуры под влиянием норадреналина. Норадреналин передает адренергические сигналы, связывается с адренергическими рецепторами и стимулирует диацилглицерол (ДАГ) и инозитол-3-фосфат (ИФЗ). ДАГ стимулирует протеинкиназу С (ПКС), которая совместно с ИФЗ вызывает возрастание уровня внутрицитоплазматического кальция и ингибирование K^+-каналов. Увеличенный уровень внутриклеточного кальция приводит к сокращению пещеристой гладкой мускулатуры и прекращению эрекции полового органа. НЭ — норэпинефрин. [Адаптировано из Bhasin S., Benson G.S. Male sexual function // De Kretser D. (ed.) Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3th ed. Boston: Academic Press, 2006. P. 1173–1194; Lue T.F. Erectile dysfunction // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1802–1813]

Медицинские книги
@medknigi

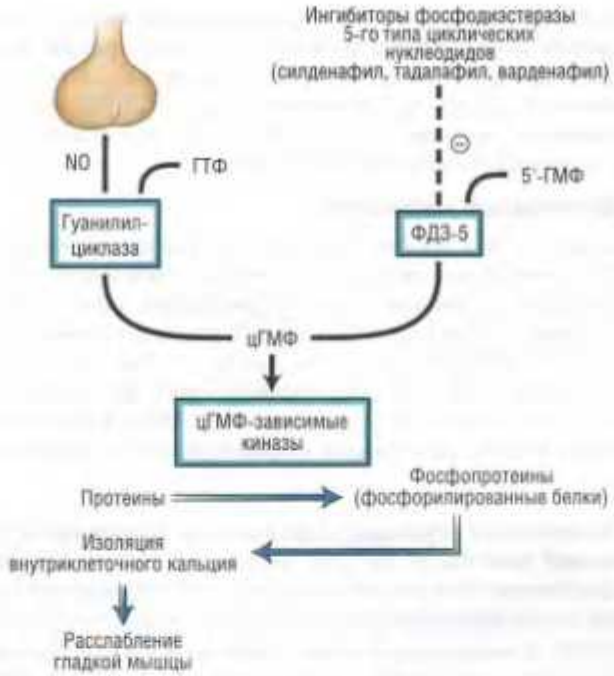


Рис. 4.6. Регуляция расслабления гладкой мускулатуры под влиянием оксида азота. Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) регулирует расслабление пещеристой гладкой мускулатуры путем обеспечения секвестрации цитоплазматического кальция. Оксид азота (NO) выделяется из норадренергических норхолинергических нервных окончаний и, вероятно, из эндотелия. NO активизирует гуанилатциклазу, которая образует цГМФ, которая, в свою очередь, активизирует цГМФ-зависимые киназы, что в результате приводит к секвестрации внутриклеточного кальция и релаксации гладкой мускулатуры. цГМФ деградирует под влиянием циклических нуклеотидфосфодиэстераз. Силденафил, варденафил и тадалафил представляют собой селективные ингибиторы изоформы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), который присутствует в пещеристой гладкой мускулатуре. ГТФ — гуанозинтрифосфат. [Адаптировано из Bhasin S., Benson G.S. Male sexual function // De Kretser D. (ed.). Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3th ed. Boston: Academic Press, 2006. P. 1173–1194; Lue T.F. Erectile dysfunction // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1802–1813]

протеинкиназой А, завершаются снижением уровня внутриклеточного кальция, способствуя релаксации гладкомышечных клеток.

Адренергические проводящие пути действуют через рецепторы норадреналина и α_1-адренергические рецепторы, активизируя фосфолипазу С, образующую диацилглицерол и инозитолтрифосфат. Диацилглицерол активизирует протеинкиназу С, которая ингибирует K^+-каналы и активизирует трансмембранный приток кальция путем активизирования кальциевых каналов L-типа (см. рис. 4.5) [90, 91]. Инозитол 1,4,5-трифосфат (ИФ3) повышает внутриклеточный уровень кальция посредством обеспечения его выделения из внутриклеточных кальциевых резервов [90, 91]. Общее повышение внутриклеточного уровня кальция способствует взаимодействию актин–миозин, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры и смягчению полового члена.

K^+-каналы

Как минимум, три типа калиевых каналов, $K_{АТФ}$, K_B, и кальций-чувствительные K^+ каналы, относящиеся к BK_{Ca} или макси-К-каналам, экспрессируются на пещеристых гладкомышечных клетках. Среди них BK_{Ca}-каналы самые важные, поскольку они несут ответственность за 90% оттока K^+ из пещеристых гладкомышечных клеток [92,

Медицинские книги
@medknigi

93]. Было продемонстрировано, что факторы, открывающие BK_{Ca}-каналы, вызывают релаксацию гладкомышечных клеток *in vitro* [93]. Таким образом, неудивительно, что стратегии, которые увеличивают экспрессию каналов BK_{Ca} *in vivo*, улучшают эректильную способность у старых грызунов и грызунов с СД [93–95] и исследуются на предмет использования в качестве терапии ЭД [24]. В исследованиях I фазы по генной терапии у людей показана ее эффективность [95].

Коннексин-43. Щелевидные соединения

Гладкомышечные клетки в пещеристых телах соединяются между собой при помощи коннексин-43-щелевидных соединений, которые позволяют ионам и некоторым сигнальным молекулам, таким как инозитолтрифосфат, свободно диффундировать через гладкомышечные клетки (рис. 4.7) [96]. Об ионных изменениях, индуцируемых стимулом из одной гладкомышечной клетки, быстро «оповещаются» другие гладкомышечные клетки, что приводит к скоординированной регуляции всего пещеристого тела [96]. Таким образом, пещеристые тела могут рассматриваться с функциональной точки зрения как синцитий взаимодействующих гладкомышечных клеток (см. рис. 4.7) [96].

Оксид азота

Оксид азота, выделяемый нервными окончаниями, иннервирующими пещеристые тела, эндотелиальной выстилкой артерий полового члена и кавернозными синусами, – важный биохимический регулятор релаксации пещеристой гладкой мускулатуры. Оксид азота также индуцирует артериальную дилатацию [97]. Воздействия NO на кавернозные гладкие мышцы и артериальный кровоток опосредуются через активацию гуанилатциклазы, продукцию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), а также активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы (см. рис. 4.6). цГМФ вызывает расслабление гладкой мускулатуры путем снижения уровня внутриклеточного кальция. Имеются экспериментально доказанные сведения о том, что NO ингибирует Rho-киназаиндуцируемую чувствительность пещеристой гладкой мускулатуры к кальцию [98].

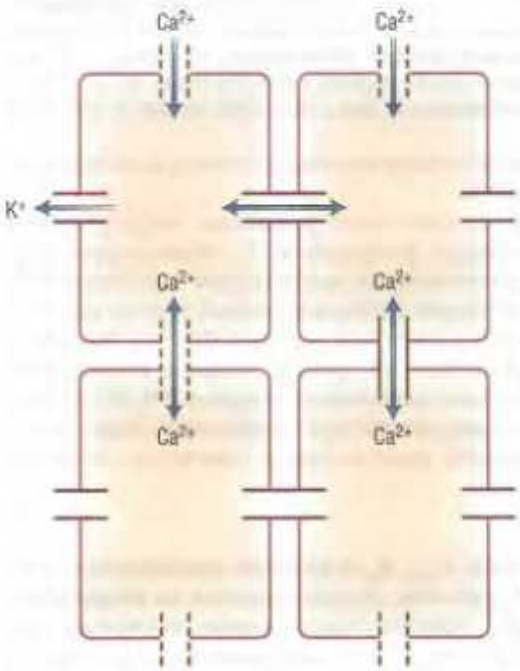


Рис. 4.7. Взаимосвязи пещеристых гладкомышечных клеток в половом члене. Щелевидные соединения, опосредованные коннексином-43, объединяют прилежащие гладкомышечные клетки тела и дают возможность для тока ионов среди взаимосвязанных гладкомышечных клеток. Таким образом, колебания потенциала действия и активности K^+-каналов в каждом из миоцитов оказывают влияние на соседние миоциты. [Адаптировано из Melman A., Christ G.J. Integrative erectile biology. The effects of age and disease on gap junctions and ion channels and their potential value to the treatment of erectile dysfunction // Urol. Clin. N. Am. 2001. Vol. 28. P. 217–230]

Медицинские книги
@medknigi

Циклические нуклеотидфосфодиэстеразы

Циклические нуклеотидфосфодиэстеразы (ФДЭ) гидролизируют цАМФ и цГМФ, таким образом снижая их концентрации внутри пещеристых гладкомышечных клеток. Среди 13 или более изоформ циклических нуклеотидфосфодиэстераз, которые были выделены, в половом члене экспрессируются изоформы 2, 3, 4 и 5 [99–106]. Только ФДЭ-5 специфична для пути NO/цГМФ в пещеристых телах [99–106]. Гидролиз цГМФ под влиянием этого фермента приводит к обратимости релаксации гладкой мускулатуры и устранению эрекции полового члена. Силденафил, варденафил и тадалафил – эффективные и селективные ингибиторы активности ФДЭ-5, которые предотвращают распад цГМФ и приводят к увеличению эрекции полового члена (см. рис. 4.6).

Регуляция чувствительности к внутриклеточному кальцию под влиянием сигнализирования Rho A/Rho-киназы

Значительные усилия были сконцентрированы на изучении роли Rho-киназы в модулировании чувствительности пещеристой гладкой мускулатуры к внутриклеточному кальцию [107]. На основе увеличивающегося объема доказательных данных предполагают, что сенситизация к внутриклеточному кальцию регулируется путем создания баланса между фосфорилированием регуляторной легкой цепи миозина II под влиянием киназы легких цепей миозина и его дефосфорилирования под влиянием фосфатазы легких цепей миозина (рис. 4.8) [107–112]. Фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина II необходимо для активизации миозин II АТФаз под действием актина, а его дефосфорилирование предотвращает активацию миозин II АТФаз [107–112]. Соотношение активностей киназ и фосфатаз – важнейший фактор, определяющий сократительную чувствительность пещеристых гладкомышечных клеток к внутриклеточному кальцию [109].

Rho A представляет собой гуанозинтрифосфатазу длиной приблизительно 20 кД, которая изменяет активность Rho-киназы, фосфорилирование миозина легких цепей и чувствительность к кальцию в гладкомышечных клетках [107]. Комплекс Rho A–ГДФ (гуанозиндифосфат) обусловливает диссоциацию ингибитора ГДП (RhoГДИ) до его



Рис. 4.8. Роль Rho A/Rho-киназы в регуляции чувствительности к внутриклеточному Ca^{2+}. Чувствительность к кальцию и сократительная способность гладкой мускулатуры регулируются системой Rho A/Rho-киназы. Баланс между фосфорилированием (P) киназы регуляторного миозина легких цепей (миозин II РЛЦ$_{20}$) и ее дефосфорилированием под влиянием фосфатазы миозина легких цепей (МЛЦ) представляет собой основной определяющий фактор для сенситизации гладкой мускулатуры к Ca^{2+}. Rho-киназа, нисходящий эффектор Rho A, может регулировать способность реагирования гладкой мускулатуры на кальций путем ингибирования активности фосфатазы миозина легких цепей. Ca.CaM – кальций-кальмодулин; КМЛЦ – киназа миозина легких цепей. [Адаптировано из Somlyo A.P., Somlyo A.V. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. P. 1325–1358]

Медицинские книги
@medknigi

неактивного состояния. Ряд внутриклеточных сигналов может обусловливать обмен ГДП на ГТП в Rho A через регуляцию факторов обмена нуклеотида гуанина [107–112]. Rho A–ГТФ взаимодействует со своим нисходящим эффектором Rho-киназой [107–112], увеличивая чувствительность сосудистых гладких мышц к внутриклеточному кальцию посредством ингибирования фосфатаз миозина легких цепей. Несмотря на то что экспрессия Rho A/Rho-киназы не имеет значительных отличий у молодых и старых крыс, активность Rho-киназы выше в пещеристой гладкой мускулатуре у старых, нежели у молодых крыс [111]; связанное с возрастом увеличение активности Rho-киназы было предложено как один из возможных механизмов для объяснения снижения эректильной способности у крыс в связи с возрастом [111]. Ингибирование активности Rho-киназы у экспериментальных животных приводит к увеличению релаксации пещеристой гладкой мускулатуры и совершенствует внутрипещеристое давление и эрекцию полового члена [111, 112]. Таким образом, ингибиторы Rho A/Rho-киназы указывают на привлекательные перспективы развития методов терапии ЭД [111, 112].

Механизмы эякуляции

Эякуляторные механизмы имеют три стадии: эмиссию, извержение и оргазм [113–116]. Несмотря на то что оргазм и извержение семенной жидкости часто происходят одновременно, два этих процесса регулируются отдельными механизмами. Эмиссия, депонирование семенной жидкости в заднем отделе мочеиспускательного канала, зависит от целостности семявыносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы и шейки мочевого пузыря [115, 116]. Эякуляция связана с извержением семенной жидкости, содержащей сперму и секреты из семенных пузырьков, предстательной железы и бульбоуретральных желез; она регулируется преимущественно активацией под влиянием симпатической нервной системы [115]. Эта эмиссия эякулирует из мочеиспускательного канала посредством сокращений луковично-пещеристой мышцы и мышцы, поднимающей задний проход. Проникновение семенной жидкости в мочевой пузырь предотвращается путем закрытия сфинктера мочевого пузыря, обусловленного симпатической активацией. Ощущение, сопровождающее ритмические сокращения мышц тазового дна, называется оргазмом.

Терминальная полоска, заднемедиальная часть миндалевидного тела, супрафасцикулярное ядро таламуса, медиальное предзрительное поле гипоталамуса, перикаведуктальное серое вещество в области среднего мозга и парагигантоклеточное ядро осуществляют интеграцию эмиссии семенной жидкости и извержения с копулятивным поведением [117, 118] (см. табл. 4.2). Парагигантоклеточное ядро посредством серотонинергических проводящих путей ингибирует пояснично-крестцовые моторные ядра, которые принимают участие в эякуляции [118, 119]. Когда приток импульсов из медиального предзрительного поля к парагигантоклеточному ядру приводит к исчезновению такого ингибирования, это приводит к эякуляции [118, 119]. Центр эякуляции в спинном мозге интегрирует центральные и периферические симпатические и парасимпатические сигналы для контроля над эякуляцией [113, 118]. Парасимпатические волокна от центра эякуляции идут в крестцовое парасимпатическое ядро и далее через тазовый нерв и основной парасимпатический ганглий в семявыводящие пути [118]. Симпатические волокна от спинального центра эякуляции проходят в дорсальной серой комиссуре и клетках интермедиолатерального столба, а затем через поясничную симпатическую цепь, тазовые нервы, верхнее подчревное сплетение и основной тазовый ганглий направляются в семявыводящие пути [118].

Нейрональные проводящие пути, которые задействуют рецепторы серотонина и 5-ГТ, регулируют скорость эякуляции. Таким образом, введение ингибиторов обратного захвата серотонина исследуется для лечения преждевременной эякуляции [117–120]. В различных областях головного мозга выявлено не менее 14 различных

Медицинские книги
@medknigi

серотониновых рецепторов; 5-HT1A соматодендрические рецепторы в среднем мозге и медуллярное ядро шва снижают латентное время эякуляции [113]. Более глубокое понимание нейрохимических механизмов, которые регулируют эякуляцию, может обеспечить механизмспецифические мишени для коррекции эякуляторных расстройств.

РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У МУЖЧИН

Тестостерон регулирует многие аспекты сексуальной активности у мужчин и женщин. Несмотря на то что у мужчин с андрогенной недостаточностью возможно достижение эрекций полового органа, в целом их сексуальная активность снижена [121]. Самопроизвольные, но не связанные со стимулами эрекции являются тестостеронзависимыми (табл. 4.3) [121]. Тестостерон способствует формированию сексуальных мыслей и желания [54, 121–127] и увеличивает сексуальное возбуждение и внимание к эротическим звуковым и другим стимулам [122, 123]. Ночные эрекции, по времени соотносящиеся с пиками секреции тестостерона в ночное время, имеют более низкую амплитуду и продолжительность у мужчин с андрогенной недостаточностью, а терапия тестостероном увеличивает частоту, полноту и продолжительность ночного набухания полового члена [127, 128]. Для максимального отвердения может потребоваться пороговый уровень андрогенной активности [129–133]: тестостерон регулирует синтез оксида азота в пещеристой гладкой мускулатуре [130, 131], осуществляет трофные воздействия на пещеристую гладкую мускулатуру [132], подвздошно-пещеристые и луковично-губчатые мышцы, а также он необходим для веноокклюзионной реакции [129–132]. Мужчины с андрогенной недостаточностью демонстрируют задержку оргазма и низкий эякуляторный объем [1].

Таблица 4.3. Области сексуальной активности, регулируемые тестостероном

Области сексуальной активности, в которых происходит улучшение после терапии тестостероном у мужчин с андрогенной недостаточностью
• Сексуальное влечение. • Спонтанные сексуальные мысли. • Восприимчивость к эротическим слуховым стимулам. • Частота ночных и дневных эрекций. • Продолжительность, выраженность и частота ночных эрекций полового члена. • Общие уровни сексуальной активности. • Объем эякулята.
Области сексуальной активности, в которых не происходит улучшения под влиянием терапии тестостероном или относительно которых имеются неудовлетворительные или недостаточно доказательные данные
• Эректильная реакция на визуальные эротические стимулы. • Эректильная активность у мужчин с эректильной дисфункцией, у которых имеются нормальные уровни тестостерона. • Терапевтический ответ на селективные ингибиторы фосфодиэстеразы. • Оргазмы

* Заместительная терапия тестостероном эффективна у мужчин с андрогенным дефицитом, улучшает общую сексуальную активность посредством его влияния на отдельные домены сексуальности. [Воспроизведено с разрешения из Bhasin S., Enzlin P., Coviello A., Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocerine disorders // Lancet. 2007. N 369. P. 597–611.]

Терапия тестостероном у мужчин с андрогенной недостаточностью оказывает положительное воздействие на некоторые — не все — области сексуальной активности и положительно влияет на сексуальное влечение, самопроизвольные сексуальные мысли, восприимчивость к эротическим слуховым стимулам, частоту ночных и дневных эрекций, продолжительность, выраженность и частоту ночных эрекций

Медицинские книги
@medknigi

полового органа, общие уровни сексуальной активности и объем эякулята [1, 54, 121–124, 127–129, 133–136]. Однако тестостерон не улучшает эректильную реакцию на визуальные эротические стимулы [121], эректильную активность у мужчин с ЭД, у которых имеются нормальные уровни тестостерона [133–136].

Исследования визуализации головного мозга позволяют предполагать, что обработка сексуальных стимулов изменяется у мужчин с дефицитом андрогенов, при этом снижается активация тех зон головного мозга, которые обычно активизируются у эугонадных мужчин и пациентов с андрогенным дефицитом после заместительной терапии тестостероном [54].

Воздействуя на допаминергические рецепторы в медиальном предзрительном поле гипоталамуса, тестостерон устанавливает модель поведения поиска подкрепления у млекопитающих мужского пола [60]. Это может служить основанием для мотивационного действия тестостерона на сексуальное поведение млекопитающих [60]. Роль систем ароматазы CYP19 и стероидной 5α-редуктазы в регуляции эффектов андрогенов на сексуальную активность остается неясной [62]. Последние исследования указывают на то, что для влияния тестостерона на сексуальное влечение или эректильную функцию у мужчин с эугонадизмом не требуется его превращение в 5α-ДГТ [137]. Результаты недавно проведенных исследований, которые включали мужчин с мутациями гена *CYP19A*, свидетельствуют о важности ароматизации эстрадиола в осуществлении эффектов тестостерона на сексуальное влечение [138–140]. Дефицит андрогенов и ЭД представляют собой два независимых заболевания, которые могут одновременно определяться у мужчин среднего и пожилого возраста [141–143]. Селективные ингибиторы ФДЭ-5 обладают высокой эффективностью в качестве первой линии терапии ЭД. Однако в $^1/_3$ случаев эти препараты неэффективны, и у ряда пациентов выявляется низкий уровень тестостерона. Данные о том, что тестостерон может стимулировать экспрессию NOS, повышать кровоток в половом члене и оказывать трофическое влияние на гладкие мышцы кавернозных тел и бульбоспонгиозную и седалищно-кавернозную мышцы, стали основой гипотезы об улучшении ответа на ингибиторы ФДЭ-5 на фоне заместительной терапии тестостероном [144–147]. Группа Spitzer [148] оценивала, повышает ли заместительная терапия тестостероном эффективность силденафила у мужчин с ЭД и низким уровнем тестостерона. В этом РКИ после оптимизации дозы силденафила в течение исходного периода, больных рандомизировали на 14 нед ежедневного применения геля тестостерона или геля плацебо. Силденафил в комбинации с тестостероном не превосходил по эффективности силденафил и плацебо в улучшении эректильной функции у пациентов с ЭД и низким уровнем тестостерона [148]. В другом плацебо-контролируемом исследовании (TADTEST) мужчин с ЭД, у которых был неэффективен тадалафил (Сиалис®) [149], первичный анализ всех рандомизированных пациентов также не показал улучшения эректильной функции в группе тестостерона по сравнению с плацебо. Однако в последующем анализе выявлено улучшение эректильной функции при назначении тестостерона больным с исходным уровнем 10 нмоль/л и ниже (300 нг/дл) [149].

Таким образом, в РКИ не подтверждена гипотеза о том, что добавление тестостерона к ингибиторам ФДЭ-5 улучшает эректильную функцию у мужчин с ЭД. Силденафил повышает уровень тестостерона, возможно, благодаря влиянию на стероидогенез в клетках Лейдига [150].

ФИЗИОЛОГИЯ СЕКСУАЛЬНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ У ЖЕНЩИН: НАБУХАНИЕ ГЕНИТАЛИЙ

Ряд физических изменений сопровождает сексуальное возбуждение (субъективное). К ним относят набухание гениталий, увеличение количества влагалищной смаз-

Медицинские книги
@medknigi

ки, прилив крови к молочным железам, эрекцию сосков и увеличение кожной чувствительности к сексуальной стимуляции; изменения сердечного ритма, артериального давления, мышечного тонуса, дыхания и температуры; а также мозаичную окраску кожи, сексуальный прилив вазодилатации на груди и лице [151]. Эти изменения происходят от рефлекторного воздействия автономной нервной системы. В течение нескольких секунд усиливается приток крови к влагалищу: вазодилатация артериол в подслизистом сплетении увеличивает транссудацию интерстициальной жидкости из капилляров, через эпителий и в просвет влагалища [151]. Одновременно идет релаксация гладкомышечных клеток вокруг синусоид клитора, что приводит к его набуханию.

МРТ-исследования подтвердили наличие протяженной клиторальной ткани за пределами видимой части, когда головка клитора втянута [152]. Клитор состоит из головки, тела, ветвей, которые распространяются вдоль лобковой дуги, периуретральной ткани спереди от передней стенки влагалища, а также бульбарной ткани, окружающей передний дистальный отдел влагалища и прилегающей к периуретральной ткани [152]. По мере того как клитор все больше набухает, он поднимается и располагается возле лобкового симфиза. Влагалище увеличивается и расширяется, приподнимая матку. Губы становятся более набухшими, темно-красного цвета, нижняя треть влагалища набухает [152].

Во время гинекологических вмешательств, при которых пересекаются кардинальные связки и крестцово-маточные связки, можно повредить автономные нервы, обеспечивающие набухание половых органов, включая нервное сплетение Франкенгаузера и маточно-влагалищное нервное сплетение [153, 154]. Хотя интрафасциальная абдоминальная гистерэктомия включает рассечение и пережатие лобково-цервикальной фасции с пересечением плотных кардинальных и крестцово-маточных связок, что нарушает важную систему поддержки и нервные сплетения, при интрастромальной гистерэктомии кардинальные, крестцово-маточные связки и фасция не пересекаются и не пережимаются. В исследовании 2013 г. подтверждено сохранение сексуальной удовлетворенности после этой операции [153]. Трансвагинальные ленты при недержании мочи также могут повреждать автономные нервы, располагающиеся между передней стенкой влагалища и мочевым пузырем [154].

Когда накопление крови в ответ на визуальные эротические стимулы фиксируется при помощи вагинальной фотоплетизмографии, отмечается высоковариабельная корреляция с субъективным возбуждением [50, 79]. Это истинно как для сексуально здоровых, так и для женщин, жалующихся на отсутствие или недостаток полового влечения, сексуального возбуждения, а также на боль во время полового акта. У женщин с хроническим отсутствием или недостаточностью отмечается стремительное накопление крови во влагалище, сравнимое с изменениями у контрольной группы женщин. Тем не менее они сообщают об отсутствии субъективного сексуального возбуждения в ответ на эротическую стимуляцию. Функциональная МРТ показывает, что, в отличие от мужчин активация зон, организующих накопление крови в генитальных сосудах, не коррелирует с женским субъективным возбуждением [50, 155].

Нейробиология, лежащая в основе генитальной вазоконстриктивной реакции, недостаточно понятна. Она, очевидно, в высокой степени автоматизирована и включает выброс оксида азота (NO) из парасимпатических нервов совместно с вазоактивным интестинальным пептидом (ВИП) [156]. Ацетилхолин, который блокирует норадренергические вазоконстрикторные механизмы и обеспечивает выброс NO из эндотелия, также выделяется. Соматические, симпатические и парасимпатические нервные проводящие пути гораздо менее разделены, чем предполагалось ранее. Существует взаимосвязь NO-содержащего пещеристого нерва, идущего к клитору, с дистальным отделом соматического дорзального нерва клитора из полового нерва. Тазовые симпатические нервы выделяют преимущественно вазоконстрикторы норадреналин, адреналин и АТФ, однако некоторые выделяют ацетилхолин, NO и ВИП.

Медицинские книги
@medknigi

Спровоцированная тревожность в лабораторных условиях может у сексуально здоровых женщин увеличить реакцию накопления крови в сосудах гениталий в ответ на эротическую стимуляцию [83]. В настоящее время установлена локализация NOS, цАМФ и цГМФ-расщепляющих изоферментов в ткани влагалища человека, а также выявлены белки, связывающие цАМФ и цГМФ. Последние располагаются вместе с эндотелиальной NOS (eNOS). Близкая локализация к ВИП-положительным ядрам свидетельствует о синергетическом контроле цАМФ и цГМФ над кровотоком во влагалище [156]. Нейропептид Y (вазоконстриктор), белок, связанный с геном кальцитонина (CGRP) (возможно, влияет на проницаемость капилляров и чувствительность), и вещество Р (сенсорный трансмиттер) также влияют на микроциркуляцию во влагалище. Рецепторы меланокортина-4 и окситоцина могут участвовать в эфферентных путях клитора и влагалища [156].

Периодический характер микроциркуляции во влагалище вследствие сокращения и расслабления прекапиллярных сфинктеров в ответ на гипоксию и выброс метаболитов (pCO_2, лактат, АТФ) носит название вазомоции. Вазомоция определяется при отсутствии возбуждения и снижается в течение нескольких секунд после сексуальной стимуляции, которая повышает артериальное кровоснабжение, сопровождающееся открытием дополнительных капилляров, что вызывает набухание влагалища. Недавно показано, что медленные осцилляции кровотока во влагалище вне зависимости от набухания, коррелируют с субъективным возбуждением у здоровых женщин и менее выражены у больных с расстройствами возбуждения [155].

Увеличение кровотока в подслизистых капиллярах влагалища приводит к повышению выработки интерстициальной жидкости, которая быстро проникает через эпителиальные клетки в просвет влагалища: таким образом, любрикационная жидкость в состоянии возбуждения содержит меньше калия и больше натрия, чем при отсутствии возбуждения. В настоящее время непонятно, насколько важен вклад проницаемости эпителиальных клеток в процесс любрикации. Вероятно, что ВИП обеспечивает расслабление гладких мышц стенки влагалища, которое позволяет ему подниматься вверх в малом тазу [155].

Клитор — наиболее сексуально чувствительная зона тела. В иммунологических исследованиях определены нейротрансмиттеры, которые считаются связанными с ощущениями (вещество Р и CGRP) и концентрируются непосредственно под эпителием головки клитора. Кроме того, предполагается участие нервных окончаний в головке клитора, известных как корпускулярные рецепторы. Они представляют собой механорецепторы, плотность которых варьирует, но может быть до 14 раз выше, чем в головке полового члена [157]. К настоящему времени проводилось минимум исследований по процессам, лежащим в основе негенитальных физиологических изменений, и их корреляции с субъективным возбуждением.

ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАЗМА

Оргазм представляет собой явление головного мозга, вызываемое, как правило, стимуляцией половых органов, но он также может наступать во сне, при стимуляции других частей тела (включая грудные железы и соски), фантазиях, на фоне определенных препаратов и, кроме того, у женщин с повреждением спинного мозга и вибростимуляцией шейки матки. У ряда женщин описаны качественные различия в оргазме, в зависимости от типа стимуляции. В пилотных эхографических исследованиях показано, что вагинальная стимуляция включает весь комплекс клитор–уретра, в том числе ножки клитора, а при стимуляции клитора (тела и головки) не происходит анатомического/циркуляторного участия ножек [151]. У мужчин после радикальной простатэктомии наблюдается снижение интенсивности оргазма вследствие потери эякуляции.

Оргазм представляет собой субъективный опыт у мужчин и женщин, и для него сложно определить какой-либо объективный маркер. У здоровых мужчин он связан с

Медицинские книги
@medknigi

эякуляцией, и у лиц обоих полов происходят непроизвольные (рефлекторные) сокращения поперечно-полосатых мышц промежности [158]. Установлен единственный объективный и количественный критерий, который тесно связан с субъективным ощущением оргазма. Исследователи выполнили спектральный анализ давления в прямой кишке, когда добровольцы имитировали, пытались получить и не получали или испытывали оргазм [158]. Наиболее значимым и важным различием в спектральных показателях между оргазмом в обоих контрольных заданиях был альфа-ритм. Только во время оргазма происходили вспышки альфа-ритма давления в прямой кишке [158].

В исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) во время оргазма показана преимущественно сопоставимая активация и деактивация головного мозга у мужчин и женщин: активация в основном передней доли червя мозжечка и глубоких ядер мозжечка и деактивация левой вентромедиальной зоны и ОФК. Единственным большим различием во время оргазма была активация периакведуктального серого вещества у мужчин [159, 160]. Латеральная часть ОФК, как считается, участвует в подавлении ургентности и облегчении поведения, а медиальная часть кодирует гедонические переживания и активируется при повышенном насыщении и субъективном приятном ощущении, а деактивируется при чувстве пресыщения. Медиальная ОФК является частью нервной сети, которая включает миндалевидное тело, деактивация которого во время оргазма связана с беззаботным состоянием сознания [159]. Совсем недавно описаны результаты ПЭТ-сканирования головного мозга во время оргазма по сравнению с неудачными попытками получить оргазм, а также при симуляции оргазма [160]. Введение ректального датчика позволяет определить непроизвольные сокращения тазовых мышц для оценки наступления и длительности оргазма. Различия в ректальном давлении, указывающие на оргазм, коррелируют с обширными изменениями кровотока в префронтальной извилине [160, 161]. Исследователи отметили специфические для оргазма изменения в средней/передней части ОФК и предположили, что они соответствуют возможной роли среднепередней ОФК в ощущении удовольствия. При неудачной попытке получить оргазм значительно усиливается активность в левой латеральной ОФК: оргазм не достигается, возможно, вследствие избыточного подавления поведения. Ряд авторов считают, что связанная с оргазмом динамика ОФК может объяснять одно из основных проявлений оргазма (типичное ощущение потери контроля). Кровоток в префронтальной, но не височной извилине обратно пропорционален изменению давления в прямой кишке во время оргазма. Эти изменения в ОФК (дорсальное и вентральное деление префронтальной области) не имеют доказанной связи с возбуждением и ассоциированы только с этими проявлениями оргазма. По этой причине исследователи пришли к выводу, что для оргазма может быть специфическим снижение активности префронтальной коры. В целом данные о снижении метаболизма в префронтальной области во время оргазма соответствуют ее критической роли в контроле над поведением и эмоциями. Возможно, что успешная регуляция префронтальной зоны является ключевой для достижения оргазма, что соответствует экспериментальным данным об увеличении префронтальной активности при сексуальной дисфункции.

Понтинный контроль женского оргазма направлен на локализованную область левой стороны дорсо-латеральной покрышки моста, которая носит название центра, стимулирующего тазовые органы [161]. Другая область моста, вентролатеральная понтинная область, называется центром, стимулирующим тазовое дно. Она участвует в сокращениях тазового дна во время оргазма и имеет прямую связь с двигательными нейронами тазового дна.

Роль окситоцина и пролактина в наступлении оргазма остается неясной. Во время оргазма повышается уровень обоих гормонов: на ПЭТ-сканировании подтверждено увеличение кровотока в гипофизе у женщин, но не мужчин [162]. Оба гормона вызывают сокращение мышц матки и влагалища, которые могут обусловливать ощущение оргазма.

Медицинские книги
@medknigi

ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У МУЖЧИН

В мае 2013 г. представлены обновленная классификация и критерии сексуальных расстройств у мужчин (DSM-5) [14]. Основные различия в определениях новой и предыдущей классификации (DSM-IV) [15].

1. Классификация DSM-5 включает только 4 мужских сексуальных расстройства в отличие от 6 в предыдущем издании (DSM-IV) [15]. Описанные сексуальные расстройства:
   a) гипоактивное расстройство сексуального влечения;
   b) ЭД;
   c) преждевременная эякуляция;
   d) поздняя эякуляция.
2. В DSM-5 гипоактивное расстройство сексуального влечения выделено в отдельную категорию [14, 15]. Вместо расстройств оргазмической функции у мужчин предложен термин поздней эякуляции, «ЭД у мужчин» заменена на «ЭД». Преждевременная эякуляция осталась без изменений.
3. Категории диспареунии у мужчин, боли при половом акте, расстройства сексуального отвращения и сексуальной дисфункции удалены из классификации DSM-5 [14, 15].
4. В отличие от DSM-IV классификация DSM-5 требует для постановки диагноза присутствия расстройства в 75–100% случаев. Кроме того, минимальная длительность симптомов должна составлять 6 мес [14, 15].
5. Согласно DSM-5, сексуальное расстройство должно вызывать выраженный стресс. Удалено требование классификации DSM-IV «межличностные проблемы» [14, 15].
6. В классификацию DSM-5 добавлен один критерий исключения: проблемы не должны объясняться «несексуальным психическим расстройством или быть следствием тяжелого стресса в отношениях или других значимых стрессовых факторов» [14, 15].

Расстройство, связанное со сниженным сексуальным влечением

Расстройство, связанное со сниженным сексуальным влечением, представляет собой персистирующую или периодическую недостаточность (или отсутствие) сексуальных фантазий и влечения в отношении сексуальной активности, которая вызывает выраженные страдания и сложности при взаимоотношениях и не может быть объяснена никаким другим заболеванием, непосредственными физиологическими эффектами определенных веществ (лекарственных препаратов) или общим клиническим состоянием [163–166].

Диагноз сексуальной дисфункции обоснован, только если пациент сообщает о душевном страдании или сложностях взаимоотношений, обусловленных низким сексуальным влечением [163–166]. Низкое сексуальное влечение не обязательно является патологическим, оно может быть адекватным приспособлением при взаимоотношениях и вопросах, связанных со здоровьем [163–166].

Расстройство, связанное со снижением сексуального влечения, — мультифакторное нарушение, которое может быть следствием андрогенной недостаточности, применения лекарственных препаратов (селективный ингибитор обратного захвата серотонина, антиандрогены, аналоги ГнРГ, антигипертензивные, противоопухолевые препараты, антиконвульсанты), системных заболеваний, депрессии и других психологических проблем, а также иных причин сексуальной дисфункции или проблем, обусловленных взаимоотношениями или дифференцировкой. Андрогенная недостаточность — важ-

Медицинские книги
@medknigi

ная, корригируемая причина расстройства, связанного с недостаточностью сексуального влечения, и она должна быть исключена посредством измерения общих уровней тестостерона в плазме.

Истинные уровни распространенности и частоты расстройства, связанного со сниженным сексуальным влечением, в общей популяции неизвестны. В исследованиях соответствующих популяций пациентов уровень распространенности оценивался порядка 5% у мужчин и 22% у женщин [5–7, 165–167]. Уровни распространенности увеличиваются с возрастом [165–167]. Расстройство, связанное со сниженным сексуальным влечением, часто сочетается с другими сексуальными нарушениями, такими как ЭД, и может развиваться как последствие других предшествующих сексуальных расстройств [165–167].

Правильная оценка и лечение сниженного сексуального влечения необходимы, потому что оценка может привести к выявлению андрогенной недостаточности. Сниженное сексуальное влечение у одного из партнеров может вызывать напряжение в их взаимоотношениях [168] и провоцировать ЭД. Низкое сексуальное влечение может препятствовать или снижать эффективность терапии других сексуальных дисфункций.

Эректильная дисфункция

ЭД, ранее называемая импотенцией, представляет собой неспособность достижения и/или удержания эрекции, достаточной для удовлетворительного полового акта [10, 11, 14, 15]. DSM-5 требует для постановки диагноза присутствия расстройства в 75–100% случаев. Кроме того, минимальная длительность симптомов должна составлять 6 мес [14, 15]. Сексуальная дисфункция представляет собой более общий термин, который также включает расстройства либидо, оргазма и эякуляции в дополнение к невозможности достичь или поддержать эректильную функцию. В эпидемиологических опросах [4–6, 167–175], включая MMAS [4] и NHSLS [5, 6], показаны удивительно высокие показатели ЭД (см. ниже).

ЭД в значительной степени затрагивает качество жизни как страдающего ею мужчины, так и его партнера. В одном исследовании ЭД оказывала негативное влияние на сексуальную жизнь партнерш, в особенности на их сексуальное удовлетворение и половое влечение [168].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЧАСТОТА

Наилучшие данные относительно распространенности ЭД у мужчин были получены по результатам двух перекрестных исследований, в ходе которых использовали популяционные методики формирования выборки, MMAS [4, 169, 172, 173] и NHSLS [6, 7]. MMAS: перекрестное и одновременно продольное, популяционное эпидемиологическое исследование, в котором между 1987 и 1989 гг. исследовали 1709 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет, проживающих в обширной зоне Бостона; кроме того, 847 мужчин были обследованы в 1995–1997 гг. Анализ данного исследования показал, что у 52% мужчин 40–70 лет была ЭД до определенной степени; у 17,2% мужчин, принявших участие в исследовании, выявляли минимальную ЭД, у 25,2% – умеренную ЭД и у 9,6% – полную ЭД [4, 172, 173]. NHSLS был Национальным вероятностным исследованием англоговорящих американцев в возрасте от 18 до 59 лет, проживающих в США [6, 7]. В ходе этого исследования обнаружили высокую распространенность ЭД среди мужчин, которая возрастала по мере увеличения возраста [6, 7].

Эти два ключевых исследования и некоторые другие данные подтвердили, что ЭД – распространенная проблема [6, 58, 59]. В гражданской популяции США распространенность ЭД у мужчин в возрасте 20–39 лет составляет 5,1%, а у лиц 40–59 лет – почти в 3 раза выше (14,8%). В исследовании MMAS общая частота ЭД достигает

Медицинские книги
@medknigi

25,9 случая на 10 000 мужчино-лет, хотя оно включало только лиц старше 40 лет. ЭД только в США поражает от 20 до 30 млн мужчин и около 150–200 млн по всему миру [172, 173]. Распространенность ЭД увеличивается с возрастом: она поражает менее 10% мужчин моложе 45 лет и 75% мужчин старше 80 лет [4]. У пациентов, страдающих от других медицинских проблем, таких как гипертензия, СД, ССЗ и последняя стадия почечных заболеваний, отмечали значительно более высокую распространенность ЭД по сравнению со здоровыми мужчинами [4].

Существует недостаточное количество продольных данных относительно уровней частоты ЭД у мужчин. В MMAS было установлено, что приблизительный уровень частоты ЭД среди белых мужчин в районе Бостона составил 25,9 случая на 1000 мужчино-лет [169]. Частота возрастала от 12,4 случая на 1000 мужчино-лет для мужчин 40–49 лет до 29,8 случая на 1000 мужчино-лет для мужчин в возрасте от 50 до 59 лет и 46,4 на 1000 мужчино-лет для мужчин 60–69 лет [169]. В ходе другого исследования, по данным опроса мужчин, наблюдавшихся в клинике профилактической медицины, было обнаружено, что частота ЭД составляет менее 3 случаев на 1000 мужчино-лет среди мужчин моложе 45 лет и 52 случая на 1000 мужчино-лет среди мужчин 65 лет или старше. Эти данные позволяют предположить, что в мире отмечено 152 млн случаев ЭД в 1995 г. и что от 600 000 до 700 000 мужчин в Соединенных Штатах заболевают ЭД каждый год [172, 173].

ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В эпидемиологических исследованиях указывается на то, что самые достоверные прогностические факторы риска ЭД – возраст, СД, гипертензия, прием лекарственных препаратов и ССЗ [4, 9–11, 175–185]. Увеличение возраста – важный фактор риска ЭД среди мужчин [4, 6, 9–11]: менее 10% мужчин в возрасте моложе 40 лет и более 50% мужчин старше 70 лет страдают ЭД. В обоих исследованиях – MMAS и NHSLS – распространенность ЭД возрастает с каждой декадой жизни [4, 6].

Среди всех хронических заболеваний, связанных с ЭД, СД – наиболее важный фактор риска. В MMAS стандартизированный по возрасту риск полной ЭД был в 3 раза выше у мужчин с леченным СД [4, 175]. 50% мужчин с СД будут страдать ЭД через некоторое время по мере прогрессирования их заболевания.

В MMAS у лиц, получающих лечение по поводу заболеваний сердца, гипертензии и гиперлипидемии, значительно увеличивался риск ЭД. Среди мужчин с заболеванием сердца и гипертензией вероятность развития ЭД была более чем в 2 раза выше для курильщиков, чем для некурящих [4, 6, 9–11]. Курение также увеличивает риск ЭД у мужчин, принимающих лекарственные препараты от ССЗ. Сердечно-сосудистые нарушения, включая гипертензию, инсульт, заболевание коронарных артерий и заболевание периферических сосудов, связаны с возрастанием риска ЭД. Физическая активность сопровождается снижением риска ЭД [184].

В различных обзорах уделено особое внимание взаимосвязи выписываемых лекарственных средств и распространенности ЭД. В MMAS использование антигипертензивных препаратов, препаратов для сердечной терапии и оральных гипогликемических средств сопровождалось увеличением риска ЭД [4]. Тиазидные диуретики и психотропные вещества, используемые для лечения депрессии, могут быть наиболее распространенными препаратами, связанными с ЭД, просто в связи с высокой распространенностью их применения. Однако разнообразные лекарства, включая практически все антигипертензивные препараты, дигоксин, антагонисты H_2-рецепторов, антихолинергетики, цитотоксические агенты и антагонисты андрогенов, участвуют в патофизиологии ЭД [4].

Медицинские книги
@medknigi

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сердечно-сосудистые заболевания и ЭД имеют общие факторы риска, включая СД, ожирение, артериальную гипертензию, курение и дислипидемию [176–184]. ЭД предшествует развитию ИБС на 2–3 года, а сердечно-сосудистым явлениям, включая инфаркт миокарда или инсульт, на 3–5 лет [176–184]. ЭД у мужчин связана с повышенным риском смертности, особенно вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [178]. Наличие ЭД является хорошим прогностическим фактором развития ИБС, особенно у молодых мужчин, вне зависимости от других факторов риска, хотя она не усиливает прогностические возможности моделей, включающих эти факторы риска, что может свидетельствовать об общих патофизиологических механизмах ЭД и ИБС [179]. У мужчин с ЭД сердечно-сосудистые осложнения в течение 10 лет развиваются в 1,3–1,6 раза чаще, чем в контрольной группе [176–184].

СИМПТОМЫ НАРУШЕНИЙ НИЖНЕГО ОТДЕЛА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

В недавних исследованиях была выявлена связь симптомов нарушений нижнего отдела мочевыделительного тракта и ЭД [185–191] даже после стандартизации по возрасту и другим факторам риска. Выраженность симптомов нарушений нижнего отдела мочевыделительного тракта — независимый от возраста прогностический фактор для ЭД [186]. Они являются более сильным прогностическим фактором ЭД, поскольку симптомы нарушений нижнего отдела мочевыделительного тракта и ЭД — два распространенных состояния у мужчин среднего и старшего возраста, возможно, что эта связь отражает сочетание двух широко распространенных состояний.

Однако накапливаются данные, что эти два состояния могут быть механически связаны, поскольку биохимические пути регулирования мышц, выталкивающих мочу из мочевого пузыря, и функции пещеристых гладких мышц имеют много общего [191, 192]. K^+-каналы, в особенности кальцийчувствительные K^+-каналы (BK_{Ca} каналы), сигнальная система Rho A/Rho, кальциевые каналы L-типа и щелевидные соединения — важные медиаторы сокращения и релаксации мышцы, выталкивающей мочу, и пещеристых гладких мышц [191, 192]. Возрастание сократительной способности миоцитов, которое характеризует дисфункцию мышцы, выталкивающей мочу, и ЭД, может быть механически соотнесено с увеличением активности Rho-киназы или нарушениями функционирования K^+-каналов [192]. Дополнительные гипотезы включают увеличение симпатической активности или автономную дисфункцию и нарушения дегенерации оксида азота или активность PKG в мышце, выталкивающей мочу, и в пещеристой гладкой мускулатуре [191, 192].

Некоторые виды лечения симптомов нарушенного мочеиспускания, включая хирургические вмешательства и ингибиторы 5α-редуктазы, могут ухудшать сексуальную дисфункцию. В настоящее время изучается применение ингибиторов ФДЭ-5 для лечения симптомов нарушенного мочеиспускания [192–195].

Эякуляторные расстройства

Эякуляторные расстройства включают анэякуляцию, аноргазмию, задержку эякуляции, ретроградную эякуляцию, преждевременную эякуляцию и болезненную эякуляцию [113–116]. В ходе недавнего опроса на передний план были выдвинуты распространенность и клиническая важность эякуляторных проблем [18, 113–116, 196, 197]. Хотя доступность оральных ингибиторов ФДЭ-5 повысила информированность об ЭД, эякуляторные расстройства, как минимум, встречаются не реже, а может, даже

Медицинские книги
@medknigi

чаще, чем ЭД [18, 197]. Преждевременная эякуляция, определяемая как эякуляция, связанная с отсутствием или плохим контролем, которая вызывает стресс у одного или обоих партнеров, является наиболее распространенным сексуальным расстройством у мужчин в возрасте от 18 до 59 лет. В новое определение DSM-5 добавлено пороговое время, необходимое для достижения эякуляции, которое составляет менее 1 мин после введения полового члена во влагалище [14, 15]. Поздняя эякуляция представляет собой невозможность достичь эякуляции в приемлемый период времени, что мешает сексуальному или эмоциональному удовлетворению и сопровождается стрессом.

Ретроградной эякуляцией называется невозможность выделения спермы через наружное отверстие мочеиспускательного канала; вместо этого она попадает в мочевой пузырь [113–116]. Ретроградная эякуляция может быть результатом автономной дисфункции в связи с нейропатией, обусловленной СД, симпатэктомией, терапией адренергическими антагонистами, некоторыми типами антигипертензивных препаратов, антипсихотическими препаратами или антидепрессантами, функциональной недостаточностью шейки мочевого пузыря или обструкцией мочеиспускательного канала. Ретроградная эякуляция, связанная с диабет-ассоциированной автономной нейропатией, — второе наиболее распространенное эякуляторное расстройство. Вследствие трансуретральной резекции предстательной железы механизм закрытия шейки мочевого пузыря может быть нарушен. У пациентов сохраняется способность регуляции экскреторных функций в связи с вторичным, более дистальным механизмом регуляции экскреторных функций, который имеется в зоне мембранозной части мочеиспускательного канала; тем не менее многие пациенты, которые перенесли трансуретральную резекцию предстательной железы, могут страдать ретроградной эякуляцией. Эякуляторные расстройства также могут приводить к бесплодию [113–116].

СОВРЕМЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН

Рекомендуемые в настоящее время определения сексуальных расстройств у женщин, включенные в классификацию DSM-5, представлены в табл. 4.1 [14, 15]. Расстройство диагностируется только в том случае, если оно вызывает клинически значимый стресс или нарушения. По времени начала расстройства делятся на ранние (пожизненные) и поздние (приобретенные). Сексуальная дисфункция больше не относится к несексуальному психиатрическому расстройству, влиянию различных веществ (лекарств, запрещенных препаратов), сопутствующих заболеваний, стресса в отношениях, насилия со стороны партнера или других значимых стрессорных факторов [14, 15].

Расстройство сексуального интереса/возбуждения

Определение проблем с влечением объединяет сексуальный интерес (мотивацию) с возбуждением и убирает акцент с первичного/опережающего влечения [199, 200]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что влечение предшествует сексуальной активности, хотя возможно, что взаимное влечение не обязательно для сексуального наслаждения и удовлетворения женщины [25, 27, 28, 201]. Расстройство включает невозможность проявлять влечение и возбуждение во время сексуальной активности (а также изначальное отсутствие влечения). В настоящее время достаточно сильно поддерживается концепция о том, что возбуждение может предшествовать влечению, а затем они могут сосуществовать. Она включает данные по женщинам молодого и старшего возраста [26–28]. По этой причине объединение сексуальных

Медицинские книги
@medknigi

расстройств и снижения влечения выглядит логичным. Тем не менее валидированные опросники, которые используются для оценки сексуальной функции, основаны на модели сексуального ответа, в которой влечение считалось необходимым в начале активности. В настоящее время это считается серьезным ограничением для исследований [202], и распространенность расстройства в его современном понимании неизвестна [40, 201–209]. В исследованиях, в которых указывается «низкое влечение и стресс», показатели составляют около 10%, и они не повышаются с возрастом [40, 207]. Факторы риска включают отрицательное чувства для партнера и расстройства настроения [204]. Депрессия, в настоящее время или в прошлом, или, при отсутствии диагностированной депрессии, более депрессивные и тревожные мысли и низкая самооценка встречаются значительно чаще, чем у лиц контрольной группы [40, 207].

Женское оргазмическое расстройство

Распространенность оргазмических расстройств у женщин также неизвестна, поскольку во многие исследования включены женщины с низким возбуждением, которые редко достигают оргазма [20, 40, 207]. Факторы риска включают тревожность о наличии партнера, страх быть уязвимой, потери контроля и близости [20]. Эти факторы часто связаны с детским (несексуальным) опытом.

Генитально-тазовая боль/расстройство пенетрации

Старые термины «вагинизм» и «диспареуния» объединили по ряду причин. У части женщин наблюдается типичное избегание пенетрации по типу фобии, и контакт полового члена со входом во влагалище невозможен, и только после лечения можно провести тщательный осмотр и физикальное исследование таза. При отсутствии других изменений, кроме рефлекторного напряжения мышц, устанавливается диагноз вагинизма. Однако состояние часто осложняется. Например, женщина рассказывает о избегании и страхе пенетрации, а при исследовании подтверждается реакция влагалища, но как только терапия позволяет тщательно провести осмотр, выявляется аллодиния преддверия влагалища. До появления DSM-5 по данным анамнеза устанавливался диагноз вагинизма, а по результатам физикального исследования — провоцированной вестибулодинии.

Описанная распространенность боли при половом акте составляет от 20 до 35% [210–214]. Наиболее частая форма боли при пенетрации, провоцируемая вульводиния, встречается у 16% женщин, преимущественно пременопаузального возраста, многие из которых имеют постоянную боль с первой попытки пенетрации [205]. Факторы риска провоцируемой вульводинии включают некоторые особенности личности — перфекционизм, зависимость от вознаграждения, страх негативной оценки, а также избегание вреда, повышенную восприимчивость боли, более высокий уровень тревожности и застенчивость [205]. В небольшой группе кандидоз влагалища провоцирует и поддерживает вульводинию.

Вагинизм в настоящее время относится к термину «генитально-тазовые боли/расстройство пенетрации» [14]. Он описывает избегание (фобическое), непроизвольные сокращения мышц таза и ожидание, или страх, или переживание боли. При обследовании, которое проводится после начала терапии, не выявляется структурных или других изменений. Факторы риска включают депрессию, тревожность, социальные фобии, соматизацию и внутреннее сопротивление. В ряде исследований у женщин с вагинизмом показана более высокая частота катастрофического типа мышления по сравнению с лицами без боли или больными с другими формами боли; кроме того, при вагинизме выше склонность к брезгливости [205]. Несмотря на различные тео-

Медицинские книги
@medknigi

рии, не получено научных доказательств того, что вагинизм развивается вторично к религиозной ортодоксии, отрицательному сексуальному воспитанию или сомнениям в сексуальной ориентации. Как правило, имеется выраженный страх введения чего-либо во влагалище, страх нанесения вреда при введении чего-либо размером с половой член во влагалище и страх повреждения при естественном родоразрешении.

Персистирующее расстройство генитального возбуждения

Расстройство не включено в DSM-5, но клинически встречается часто и плохо изучено. Оно представляет собой спонтанное, навязчивое и нежелательное генитальное возбуждение (дрожь, волнение, пульсация) при отсутствии сексуального интереса и влечения. Любое осознание субъективного возбуждения обычно, но не обязательно, неприятно. Возбуждение не снимается одним или несколькими оргазмами, и ощущение сохраняется в течение нескольких часов или дней [206]. Распространенность неизвестна, описана различная выраженность симптомов, от легкой (и возможно приятной) до навязчивой, вызывающей выраженный стресс, значительно влияющей на качество жизни.

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В КОНТЕКСТЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мы делаем акцент на последствиях эндокринных заболеваний и их лечения для сексуальной функции, но у отдельной пациентки неэндокринные факторы могут иметь более важное значение. Они включают психологические, контекстуальные, культуральные и неэндокринные медицинские состояния, особенно депрессию, артериальную гипертензию, неврологические заболевания и симптомы нарушенного мочеиспускания, а также проблемы в отношениях [20]. У пациентов с хроническими заболеваниями они сами по себе, их лечение, психологическое влияние наряду с межличностными, личными и контекстуальными вопросами могут влиять на сексуальные реакции [20].

У здоровых женщин влечение и возбуждение сильнее модулируются такими факторами, как отношение к сексу, чувства к партнеру, прошлый сексуальный опыт, длительность отношений и психическое и эмоциональное состояние, чем биологическими факторами [20]. В отличие от гендерных стереотипов в недавно проведенном анализе 1035 сексуально активных взрослых, которые принимали участие в исследовании NHSLS в 1992 г., показано, что физическое сексуальное удовольствие мужчин тесно связано с факторами отношений, как и у женщин [6, 40, 168]. Аналогично в последнем международном исследовании пар среднего и пожилого возраста мужчины выше оценили важность секса для духовной близости с партнером, чем их партнерши [40]. По результатам качественных исследований мужчины и женщины считают, что положительная самооценка и чувство привлекательности усиливают влечение и возбуждение [40, 168]. Сексуальный контекст имеет важное значение для лиц обоих полов [168].

Эндокринные расстройства и сексуальная дисфункция у мужчин

СИНДРОМЫ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Андрогенный дефицит у мужчин представляет собой синдром, характеризующийся набором симптомов и признаков, связанных с постоянно низким уровнем тестостерона

Медицинские книги
@medknigi

вследствие патологии яичек, гипофиза или гипоталамуса [1, 62]. Андрогенный дефицит может развиваться в результате первичной тестикулярной дисфункции или поражения гипоталамуса или гипофиза [62]. Частые причины первичной тестикулярной дисфункции включают синдром Клайнфельтера, нескорректированный крипторхизм, ВИЧ, орхит, травму, перекрут, лучевую и химиотерапию по поводу онкологических заболеваний [62]. К причинам вторичной тестикулярной дисфункции относят системные заболевания, избыточные нагрузки, запрещенные препараты, особенно опиаты, марихуану, кокаин и алкоголь, опухоли гипофиза и супраселлярной области, гемохроматоз, гиперпролактинемию и инфильтративные поражения. Исключение этих причин вторичного гипогонадизма позволяет установить диагноз ИГГ, который представляет собой гетерогенную группу расстройств, характеризующихся снижением секреции ГнРГ [62]. Уровень тестостерона, необходимый для поддержания сексуальной функции, находится у нижней границы нормы [64, 135, 140, 215–217]. По этой причине у ряда мужчин с опухолями гипофиза отсутствуют симптомы до тех пор, пока опухоль не достигнет больших размеров и уровень тестостерона не упадет ниже этого порога.

Андрогенный дефицит является важной причиной гипоактивного снижения сексуального влечения у мужчин, поддающейся коррекции. По этой причине при выявлении данного расстройства необходимо исключать дефицит тестостерона путем измерения его уровня достоверным методом, предпочтительно ранним утром, натощак [62]. Хотя ЭД и андрогенный дефицит у мужчин представляют собой разные заболевания с различными патофизиологическими механизмами, они могут одновременно выявляться у одного пациента. Уровень тестостерона необходимо измерять у всех пациентов с любой формой сексуальной дисфункции, поскольку андрогенный дефицит можно скорректировать; кроме того, он может быть проявлением других заболеваний, например, опухоли гипофиза, которая требует дополнительного обследования и специфического лечения.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН

У мужчин с СД повышен риск ЭД, ретроградной эякуляции и низкого уровня тестостерона. Болезнь Пейрони являются важным сопутствующим состоянием у пожилых мужчин с СД и ЭД [218–225]. У пациентов с СД снижены показатели сексуального влечения, активности, возбуждения и удовлетворения [219–225] отчасти из-за медицинских и психологических факторов, связанных с СД, например различий в гликемическом контроле, снижении энергии, изменении внешнего вида и межличностных сложностей в отношении соблюдения диеты, мониторинга уровня глюкозы и приема препаратов. При СД чаще снижается уровень тестостерона [62, 226–231]. В популяционных исследованиях уровень ГСПГ, и общего тестостерона сильнее ассоциировали с СД, чем уровень свободного тестостерона; эти данные свидетельствуют о том, что наблюдаемая связь тестостерона с риском СД может быть связана с другими факторами, включая чувствительность к инсулину и воспаление, которые влияют на уровень ГСПГ [230, 231].

Распространенность ЭД у мужчин с СД увеличивается с возрастом и в ряде исследований достигает 75%. ЭД у мужчин с СД-2, даже без других факторов риска ИБС, может быть маркером бессимптомной ишемии миокарда [231–235]. У пациентов с СД частота ЭД выше у лиц пожилого возраста, которые курят, при большей длительности СД, плохом метаболическом контроле, нескорректированной гипертензии, наличии нейропатии, микроальбуминурии и макроальбуминурии, ретинопатии, ССЗ, приеме диуретиков, низком уровне тестостерона и психологической уязвимости [221–224]. Повышенная физическая активность и потребление небольших количеств алкоголя оказывают протективный эффект. Риск ЭД, как правило, выше при длительном повышении уровня гликированного гемоглобина [221].

Медицинские книги
@medknigi

Дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток, автономная нейропатия и психологические и межличностные проблемы влияют на развитие сексуальной дисфункции у мужчин с СД [234, 235]. Эндотелиальная дисфункция определяется по состоянию сосудов полового члена, а также сосудов других областей тела [189]. Уровень eNOS снижается, возможно, вследствие гиперэкспрессии аргиназы или отсутствия никотинамидадениндинуклеотид-фосфата (НАДФ-Н), важного кофактора NOS [235–240]. Кроме того, играет роль накопление свободных радикалов кислорода, включая конечные продукты гликозилирования, снижение активности NO и ослабление действия K^+-каналов [239, 240]. Снижение уровня НАДФ-Н также связано с повышением уровня диацилглицерола и протеинкиназы С и впоследствии с увеличением сократимости гладких мышц [237]. Увеличение активности сигнального пути Rho A/Rho-киназы может повышать чувствительность гладких мышц кавернозных тел к кальцию [237]. Автономная нейропатия тазовых нервов может приводить к ЭД, а также эякуляторной дисфункции [238].

Ретроградная эякуляция и частичная несостоятельность эякуляции встречаются у одной трети мужчин с СД [241]. Повреждение автономных нервов при СД связано с нарушением функции внутреннего сфинктера, вследствие чего эякулят частично или полностью попадает в мочевой пузырь [238]. Частичная несостоятельность эякуляции представляет собой состояние, при котором эмиссия остается интактной, но ингибируется фаза выброса; это приводит к отсутствию выделения спермы и изменению качества оргазма. Оба эякуляторных расстройства могут быть причиной бесплодия.

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, СВЯЗАННАЯ С ЛЕЧЕНИЕМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы часто связана с симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункции [185–191]. Хотя ряд α_1-адреноблокаторов улучшают эректильную функцию, другие, например тамсулозин, связаны с эякуляторной дисфункцией [242, 243]. Лечение симптомов нарушенного мочеиспускания ингибиторами 5α-редуктазы повышает риск эякуляторных расстройств, ЭД и снижения либидо [244, 245]. В ряде опросов отмечалось развитие сексуальной дисфункции, включая снижение либидо, ЭД и сложности с эякуляцией у молодых мужчин, которые получали финастерид по поводу алопеции [246–249]; эти симптомы сохранялись даже после прекращения терапии. Хотя причинная роль финастерида в патофизиологии сексуальной дисфункции еще не установлена, предполагается, что полиморфизм гена рецептора андрогенов или других генов может обусловливать чувствительность этих пациентов к нетаргетному действию финастерида [250].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

У мужчин с гиперпролактинемией часто снижено либидо или развивается ЭД; у 75% пациентов с макропролактиномой и у 50% больных с микропролактиномой отмечается снижение влечения или ЭД, и почти у всех нарушены ночные эрекции [251–255]. Гиперпролактинемия выявляется у 1–5% мужчин с ЭД [252], и у части из них можно диагностировать пролактин-секретирующую аденому гипофиза.

Пролактин снижает уровень тестостерона посредством ингибиторного эффекта на секрецию ГнРГ и ответ гипофиза на ГнРГ. У большинства, но не всех мужчин с сексуальной дисфункцией и гиперпролактинемией снижен уровень тестостерона [251, 252]. Остается непонятным, влияет ли гиперпролактинемия напрямую на эректильную функцию через эффекты в органах-мишенях, и если да, то как. Эректильная функция при гиперпролактинемии, как правило, улучшается на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов [254, 255].

Медицинские книги
@medknigi

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипотиреоз связан с повышенным риском гипоактивного сексуального влечения и ЭД [256–260]. Точная частота сексуальной дисфункции у мужчин с гипотиреозом неизвестна. Уровень свободного тестостерона при гипотиреозе ниже, чем в контрольной группе, и он возвращается к нормальным пределам на фоне заместительной терапии левотироксином натрия [256–260]. При первичном гипотиреозе уровень ЛГ и ФСГ, как правило, не повышен [259]. У небольшой части больных с гипотиреозом выявляется гиперпролактинемия [259].

При гипертиреозе уровень свободного тестостерона обычно в пределах нормы, но уровень ГСПГ и эстрадиола повышен, что приводит к более высокому отношению эстрадиола к тестостерону и развитию гинекомастии у ряда больных [258]. Гипертиреоз определяется у небольшой части пациентов с ЭД [260].

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

У пациентов с метаболическим синдромом распространенность ЭД выше, чем в контрольной группе [261–264]. Риск ЭД коррелирует с числом компонентов метаболического синдрома [260–264].

Эндокринные расстройства и сексуальная дисфункция у женщин

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН

Гипер- и гипотиреоз являются факторами риска сексуальной дисфункции, которая преимущественно проходит при восстановлении эутиреоидного состояния [265–267]. В литературе опубликовано немного исследований с небольшим числом пациентов, в которых также оценивали расстройства настроения. При заболеваниях щитовидной железы сопутствующая депрессия связана с сексуальной дисфункцией [1, 265]. Опубликованы данные о том, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы снижают сексуальное влечение, независимо от изменений уровня гормонов: у эутиреоидных женщин с тиреоидитом Хашимото отмечается длительная потеря сексуального влечения [265–267]. Одна группа исследователей показала, что у женщин с узловым зобом статистически значимо выше частота сексуальной дисфункции, чем в контрольной группе. Кроме того, у них выше ИМТ [267].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ У ЖЕНЩИН

Гиперпролактинемия связана с повышенным риском сексуальной дисфункции [76, 268]. У женщин с гиперпролактинемией чаще встречается общая неудовлетворенность сексуальной функцией с более низкими показателями доменов сексуального влечения, возбуждения, лубрикации и оргазма, чем у женщин с нормальным уровнем пролактина. Пролактин ингибирует пульсовую секрецию ГнРГ, ослабляет ответ гонадотропинов на ГнРГ и снижает секрецию эстрогенов и андрогенов яичниками. Хотя нарушения менструального цикла или бесплодие являются более частыми симптомами гиперпролактинемии при обращении, у женщин с гиперпролактинемией и регулярным менструальным циклом также выявляются низкие показатели сексуальной функции и влечения [268]. При этом нормальный менструальный цикл, молодой возраст и небольшой размер пролактиномы сильнее связаны с нормальной сексуальной функцией, чем сам по себе уровень пролактина или тестостерона [20]. Влияние терапии агонистами дофаминовых рецепторов у женщин с гиперпролактинемией на сексуальную функцию плохо изучено.

Медицинские книги
@medknigi

Сексуальный ответ и удовлетворенность женщин могут нарушаться при изменении самочувствия, настроения и внешнего вида, связанном с СД, особенно при нежелательном увеличении массы тела, рецидивирующем вагините из-за кандидоза или бесплодии [269–282]. Кроме того, снижение нейроваскулярного генитального сексуального ответа может быть обусловлено автономной нейропатией или эндотелиальной дисфункцией и поражением микроциркуляторного русла. У женщин с СД-1 сексуальная дисфункция сильнее всего коррелирует с психологическими факторами, включая депрессию, тревожность и семейное положение [270, 271, 273, 281]. Результаты крупного проспективного исследования (625 женщин с СД-1) свидетельствуют о том, что депрессия является важным прогностическим фактором дисфункции [277].

Большинство исследований, проведенных среди женщин с СД, были небольшого размера, но в одном крупном исследовании, включавшем 600 женщин с СД-2, подтверждено, что только депрессия и семейное положение являются независимыми факторами риска сексуальной дисфункции [269]. Хотя сексуальная дисфункция связана с СД-1 [20, 270, 274, 277] и СД-2 [20, 271–273, 276–278], эта связь доказана не во всех исследованиях [273, 275, 279].

В недавно проведенном метаанализе [280], который включал 26 исследований (3168 женщин с СД и 2823 лиц контрольной группы), подтверждена более высокая частота сексуальной дисфункции. По сравнению с контрольной группой риск сексуальной дисфункции при СД-1 и СД-2 выше в 2,27 и 2,49 раза соответственно [280]. У женщин с любой формой СД риск сексуальной дисфункции выше почти в 2 раза. Однако в постменопаузальном возрасте СД любого типа не повышает риск сексуальной дисфункции. Более высокая частота сексуальной дисфункции и низкие показатели шкалы женской сексуальной функции (FSFI) связаны с массой тела. Эта связь соответствует результатам других исследований, в которых факторами риска сексуальной дисфункции было ожирение [281–283] и метаболический синдром [284, 285]. В отличие от мужчин с СД в большинстве исследований у женщин сексуальная дисфункция убедительно не коррелирует с наличием диабетических осложнений. СД-1 может сопровождаться потерей генитальной чувствительности [286]. Сексуальная дисфункция у женщин с СД имеет сложный характер, и к настоящему времени плохо изучена роль ИМТ, распределения жира, диабетических осложнений, инсулинорезистентности, воспаления, ССЗ, удовлетворенности отношениями и депрессии [20, 282, 283].

Патогенез сексуальной дисфункции при сахарном диабете

Хотя депрессия и ожирение являются доказанными этиологическими факторами, у отдельных женщин важное значение имеют нейрососудистые осложнения СД [20, 287, 288]. Автономная и соматическая нейропатии могут обусловливать потерю генитальной чувствительности. При снижении наполняемости сосудистых синусоид в теле, головке, ветвях и луковице клитора массаж этих структур во время сексуальной стимуляции не вызывает типичных ощущений, что приводит к снижению возбуждения и возможности получить оргазм [287, 288].

В исследованиях на животных показано, что СД нарушает расслабление гладких мышц в ответ на действие таких нейротрансмиттеров, как ВИП и NO [287]. В этих исследованиях также выявлены снижение кровотока в клиторе и влагалище при стимуляции нервов, диффузный фиброз ткани клитора и влагалища, а также уменьшение толщины мышечного слоя и эпителия во влагалище. У женщин с СД описаны эндотелиальная дисфункция и снижение кровотока в клиторе [288].

Медицинские книги
@medknigi

По данным большинства исследований, СД не является фактором риска диспареунии. При этом СД повышает риск рецидивного кандидоза, который может вызывать диспареунию [289].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН

Метаболический синдром оказывает отрицательное влияние на сексуальную функцию у женщин вне зависимости от ожирения и СД [1, 20, 289, 290]. Это влияние сильнее в пременопаузальном, чем в постменопаузальном, возрасте [1, 20, 289, 290].

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

В небольшом числе исследований показано снижение удовлетворенности у женщин с СПКЯ; кроме того, они считают себя менее привлекательными, чем лица контрольной группы [291–294]. Считается, что ожирение и симптомы гиперандрогении обусловливают плохой внешний вид, что повышает риск сексуальной дисфункции [1, 282]. В последних исследованиях получены слабые доказательства того, что СПКЯ (в отличие от ожирения) является фактором риска сексуальной дисфункции [294, 295].

ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Неклассические формы врожденной гиперплазии надпочечников могут проявляться признаками гиперандрогении в детском или подростковом возрасте в зависимости от тяжести дефицита фермента 21-гидроксилазы [296]. Клиническая картина включает нарушения менструального цикла в виде аменореи, ановуляции, гирсутизм или олигоменорею с бесплодием [297]. Результаты небольшого числа исследований свидетельствуют о сопоставимой сексуальной функции у женщин с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы и лиц контрольной группы. Однако у женщин с классической формой врожденной гиперплазии надпочечников поведение нетипично для пола [298]; в одном исследовании мужской тип поведения в детском возрасте коррелировал со снижением удовлетворенности в женской гендерной роли и снижением гетеросексуального интереса во взрослом возрасте [299]. Изменение внешнего вида, повторные исследования и операции на половых органах также влияют на сексуальную функцию женщин с врожденной гиперплазией надпочечников [298]. В таких случаях лечение требует индивидуализированного подхода с соответствующей коррекцией симптомов и признаков избытка андрогенов и психосексуальным консультированием [20].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОФИЗА У ЖЕНЩИН

В литературе опубликовано мало данных по сексуальной функции у женщин с дефицитом различных гормонов гипофиза. Известно, что большинство женщин с заболеваниями гипофиза часто имеют нерегулярный менструальный цикл или нарушения сексуальной функции, включая снижение сексуального влечения, лубрикации или оргазма [76]. Хотя у больных с гипопитуитаризмом уровень тестостерона ниже, чем у здоровых женщин с сохраненным менструальным циклом, ближайшие и отдаленные последствия терапии тестостероном плохо изучены [300, 301]. В одном РКИ, включавшем 51 женщину, у лиц, получавших эстрогены, терапия тестостероном улучшала сексуальную функцию и настроение по сравнению с плацебо, но при этом была выше частота побочных эффектов андрогенов [302]. Влияние ДГЭА на сексуальную функцию и настроение у женщин с гипопитуитаризмом до конца не определено [301].

Медицинские книги
@medknigi

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЖЕНЩИН

Кроме дефицита кортизола и альдостерона, у женщин с надпочечниковой недостаточностью также снижен уровень тестостерона и ДГЭА [1, 303–312]. Надпочечниковая недостаточность сопровождается снижением качества жизни, связанного со здоровьем [308]. В крупном исследовании 2010 г., в котором сравнивали 174 женщины с болезнью Аддисона и 740 здоровых лиц, подобранных по возрасту, и 234 женщины, которым выполнили двустороннее удаление яичников для снижения риска рака, показано, что, несмотря на субнормальный уровень андрогенов и их метаболитов, у пациентов с болезнью Аддисона выше сексуальное удовольствие и меньше дискомфорт при половом акте, чем у здоровых женщин [309]. В клинических исследованиях по терапии ДГЭА у женщин с надпочечниковой недостаточностью получены преимущественно отрицательные результаты; кроме того, они имели небольшой размер [1, 303–307, 310, 312]. В небольшом раннем исследовании, включавшем пациенток с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, показано более выраженное улучшение сексуального интереса, удовлетворенности и настроения у женщин, получавших ДГЭА, по сравнению с плацебо [303], однако в 4 последующих исследованиях не выявлено различий в сексуальной функции [304–307]. В 2009 г. авторы метаанализа, включавшего 10 исследований, пришли к выводу, что терапия ДГЭА при надпочечниковой недостаточности приводит к небольшому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и депрессии, но не оказывает влияния на тревожность или сексуальное самочувствие [312]. Таким образом, к настоящему времени недостаточно данных в поддержку рутинного использования ДГЭА у женщин с надпочечниковой недостаточностью.

ЕСТЕСТВЕННАЯ МЕНОПАУЗА

У большинства женщин, которые прекращают принимать эстрогены в постменопаузальном возрасте, развиваются признаки вульвовагинальной атрофии, которая является фактором риска сексуальной дисфункции [210–214, 313, 314]. Симптомы вульвовагинальной атрофии могут самостоятельно проходить в течение 1 года; к факторам риска более тяжелых симптомов относят СД, молодой возраст и низкий ИМТ [214, 313, 314]. В настоящее время опровергается мнение о том, что сохранение сексуальной активности предотвращает развитие симптоматической вульвовагинальной атрофии [314]. Субъективные симптомы вульвовагинальной атрофии плохо коррелируют с объективными признаками [315]. В эпидемиологических исследованиях не показано повышения частоты диспареунии с возрастом [210–212]. Очевидно, что не у всех женщин постменопаузального возраста появляются симптомы дефицита эстрогенов: из 1525 лиц, наблюдаемых с возраста 47–54 лет, у подавляющего большинства не наблюдалось значимых проявлений гормональных изменений [213]. Вероятно, что симптомы сексуальной дисфункции обусловлены различными факторами, включая различия в интракринной выработке эстрогенов и андрогеновых предшественников, количество и чувствительность рецепторов эстрогенов и степень сексуального возбуждения во время стимуляции вульвы и входа во влагалище [316–318]. Более вероятно, что при наличии вульвовагинальной атрофии именно психологические факторы, а не уровень эстрогенов связаны с умеренными симптомами [318].

В большинстве исследований показано снижение сексуального влечения с возрастом [319], которое нельзя объяснить только дефицитом гормонов. В головном мозге происходят адаптивные изменения в ответ на снижение уровня циркулирующих гормонов, связанное с возрастом и менопаузой [320, 321]. Половые гормоны вырабатываются в головном мозге локально: у женщин в ответ на снижение уровня циркулирующих половых гормонов повышается регуляция стероидогенных ферментов и рецепторов половых стероидов [320, 321]. Мы не знаем, существует ли

Медицинские книги
@medknigi

биологическая адаптация к снижению уровня половых гормонов. В исследованиях возраста, менопаузы и сексуальной функции постменопаузальное состояние, как правило, негативно влияет на влечение, и в основном у женщин с низкой эмоциональной близостью со своим партнером. Также показана отрицательная связь между возрастом и половым влечением, особенно выраженная у женщин, испытывающих проблемы с интимной близостью [322].

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА

Хирургическая менопауза представляет собой состояние резкого снижения уровня андрогенов и эстрогенов, которое часто рассматривают в качестве фактора риска сексуальной дисфункции. Однако у большинства женщин, которым проводится двустороннее удаление яичников по поводу доброкачественных состояний, не развивается сексуальная дисфункция. В трех проспективных исследованиях показано, что через 1–3 года после выполнения двустороннего удаления придатков и гистерэктомии по поводу доброкачественных показаний не развивается сексуальная дисфункция [323–325].

В Национальном опросе 2207 американских женщин подтверждена более высокая частота стресса, связанного с низким сексуальным влечением после недавно выполненного двустороннего удаления придатков [319]. Таким образом, при проведении операции по неэлективным показаниям тематический контекст вмешательства может отрицательно влиять на сексуальное влечение и функцию. Например, у женщин, которым выполняется лечение злокачественных опухолей или которые хотят сохранить фертильность, стресс по поводу низкого сексуального влечения сильнее, чем при двустороннем удалении яичников при доброкачественной патологии. В том же опросе вне зависимости от возраста женщины описывали низкое сексуальное влечение после недавнего удаления придатков с такой же частотой, как и подобранные по возрасту лица с сохраненными яичниками [319]. Несмотря на сохраняющийся дефицит гормонов, женщины в возрасте старше 45 лет, которым удаляют придатки до наступления менопаузы, реже предъявляют жалобы на низкое сексуальное влечение, чем лица аналогичного возраста с сохраненными яичниками [319].

В недавно проведенном исследовании среди 1352 женщин не выявлено различий в описании сексуального воображения, сексуальной функции или сексуальных проблем в зависимости от удаления придатков [326]. Мысли о сексе меньше зависят от концептуальных деталей, таких как сексуальные отношения, чем сексуальная функция или мотивация к партнерскому сексу.

Женщины-носители мутации *BRCA*, которым проводится двустороннее удаление придатков для снижения риска развития рака молочной железы, яичника или фаллопиевых труб, преимущественно остаются удовлетворенными решением выполнить операцию [327]. Однако в исследованиях по сексуальному ответу получены противоречивые результаты. В одной публикации показано снижение удовольствия от секса, несмотря на использование местных эстрогенов для уменьшения диспареунии [328], хотя в другом исследовании, в котором сравнивали 234 женщины после двустороннего удаления придатков для снижения риска развития опухолей, и 740 лиц контрольной группы из общей популяции, подобранных по возрасту, в группе хирургического лечения отмечались более высокие показатели сексуального удовольствия и более низкие показатели диспареунии [326, 329].

ВОЗРАСТНОЕ СНИЖЕНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН

С 35 до 60 лет у женщин на 70% снижается выработка надпочечниками предшественников гормонов, включая ДГЭА-С, андростендион и ДГЭАС [65, 67]. Однако траектория их снижения может варьировать [65–67]. Взаимосвязь возрастного

Медицинские книги
@medknigi

снижения этих гормонов и сексуальной функции плохо изучена. На популяционном уровне различия в уровне циркулирующих половых стероидов и их предшественников связаны с вариациями активности стероидогенных ферментов, включая 3β-ГСД, 17β-ГСД, 17,20-лиазу и ароматазу, и вариациями в клиренсе этих гормонов и предшественников. Группа Labrie предположила, что метаболиты андрогенов, и в основном ADT-G, могут служить полезными маркерами выработки андрогенов яичниками и другими тканями и их активности у женщин [67, 316, 330]. В исследовании 250 женщин, которым проводилось тщательное обследование сексуальной дисфункции, не выявлено различий в уровне ADT-G у 124 женщин контрольной группы и 121 пациентки с сексуальной дисфункцией.

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) представляют собой класс лигандов, которые связываются с различными подтипами рецепторов эстрогенов и вызывают уникальный профиль ткань-специфической экспрессии генов. Соответственно, каждый СМЭР может иметь специфические клинические проявления. Оспемифен* имеет антагонистическую активность к рецепторам эстрогенов в грудной железе и эндометрии. В отличие от ралоксифена или тамоксифена он ослабляет генитальные симптомы дефицита эстрогенов [331]. В небольшом числе исследований показано, что ралоксифен и тамоксифен не вызывают нежелательных явлений со стороны сексуальной функции.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Эстрогены в составе комбинированных контрацептивов повышают уровень ГСПГ и, таким образом, снижают уровень свободного тестостерона. Уменьшение сексуального влечения и субъективного возбуждения у ряда женщин, получающих ОК, связывают именно с этим эффектом. Однако к настоящему времени не доказано связи низкого влечения и уровня тестостерона даже при использовании масс-спектрометрии [65, 66]. Гормональные контрацептивы имеют различные психологические и биологические эффекты, некоторые из них могут положительно влиять на сексуальность, например снижение тревожности по поводу нежелательной беременности и уменьшение дисменореи [332].

СИНДРОМ НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНДРОГЕНАМ

В литературе опубликовано мало данных по сексуальной функции у женщин 46,XY с синдромом нечувствительности к андрогенам вследствие мутации рецептора андрогенов. Женщины с синдромом полной нечувствительности имеют женский фенотип с нормальным развитием молочных желез, но поверхностным развитием влагалища различной степени, которое может потребовать хирургического увеличения или постепенного расширения. В небольших поперечных исследованиях показаны нормальные сексуальные реакции с возможностью получения оргазма и опытом самостоятельной стимуляции и половых актов [328, 333–336]. Однако такие женщины часто встречаются со сложными психосоциальными проблемами, связанными с несоответствием генетического пола и гендерной роли, временем постановки диагноза и раскрытия себя как женщины с наличием бесплодия. Кроме того, в исследованиях отмечалось снижение сексуальной самоуверенности, самооценки и депрессия.

Медицинские книги
@medknigi

ДИАГНОСТИКА СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Оценка сексуальной функции является важной частью общего обследования пациентов с эндокринными заболеваниями. Открытые, беспристрастные вопросы, например, «Многие мужчины с СД отмечают снижение эрекции или эякуляции, а у Вас есть проблемы?» могут облегчить обсуждение сексуальных расстройств. При выявлении сексуальной дисфункции проводится аккуратный и уважительный опрос в отношении характера текущего и прошлого сексуального контекста. Совместное обследование партнеров, а также раздельный опрос часто позволяют раскрыть проблемы, которые не выявляются при беседе с одним только пациентом (табл. 4.4).

Таблица 4.4. Оценка сексуальной дисфункции

Цель анализа	Метод анализа
Вопросы, которые нужно задать одному или обоим партнерам	
Сексуальная проблема и причина для обращения в настоящее время	Попросите пациента описать проблему своими словами. Уточните проблему при помощи прямых вопросов, предлагайте пациенту варианты ответа, поддерживайте его, объясняйте ему, что сексуальные проблемы довольно распространены
Продолжительность, устойчивость и приоритет, если более одной проблемы	Проявляются ли проблемы во всех ситуациях? Какая проблема тревожит ее больше всего?
Контекст сексуальных проблем	Эмоциональная близость с партнером. Активность/поведение непосредственно перед сексуальной активностью, уединение, сексуальное общение, время суток/уровень утомления. Контроль рождаемости: адекватность, тип, риск ЗППП. Эффективность сексуальной стимуляции, сексуальных знаний
Другие сексуальные реакции каждого из партнеров, кроме данной проблемной зоны	Оцените это в настоящее время и перед началом сексуальных проблем
Реакция каждого из партнеров	Как каждый из них реагирует: эмоционально, сексуально, поведенчески?
Предыдущая помощь	Соответствие с рекомендациями и эффективностью
Вопросы, которые нужно задать каждому из партнеров при индивидуальной консультации	
Собственная оценка пациентом ситуации	Иногда проще обнаружить тяжесть симптомов, например общее снижение полового влечения, в отсутствие партнера
Сексуальная реакция при самостимуляции	Также выясните сексуальные мысли и фантазии
Предыдущие сексуальные опыты*	Положительные, отрицательные аспекты
История развития*	Взаимоотношения с другими домашними в процессе взросления. Потери, травмы, с кем (если кто-то был); были ли они близки? Было ли им показана физическая привязанность, любовь, уважение?
Прошлое или настоящее сексуальное, эмоциональное или жестокое физическое обращение*	Объясните, что вопросы о жестоком обращении являются рутинными и необязательно устанавливают причинно-следственную связь с проблемами. Полезно спросить, подвергались ли они когда-нибудь телесным наказаниям или запугиванию и, если да, желают ли они предоставить больше информации
Физическое здоровье, в особенности состояния, приводящие к слабости и утомляемости; сложности с мобилизацией как при ласкании партнером, так и при самостимуляции; сложности с «Я-образом», например вследствие ожирения, синдрома Кушинга, гипогонадизма	Прицельно спросите о лекарственных препаратах с известными сексуальными побочными эффектами, в том числе СИОЗС, β-блокаторах, антиандрогенах, агонистах ГнРГ, оральных контрацептивах

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 4.4

Цель анализа	Метод анализа
Оценка настроения	Значительная корреляция сексуальной функции и настроения (в том числе тревожности и депрессии) направляет рутинный скрининг на поиск расстройства настроения с применением как опросников (например, опросник Beck), так и полуструктурированных серий вопросов

* Пункт иногда может быть исключен (напримерр, для недавних проблем после десятилетий здоровой сексуальной активности).

Примечание. ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Адаптировано с разрешения из: Basson R. Sexual dysfunction in women // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354: N 14. P. 1497–1506. Copyright 2006. Massachusetts Medical Society. Все права защищены.

Диагностика сексуальных расстройств у мужчин

Существует четыре важных предположения относительно диагностики мужчин с расстройствами, связанными со сниженным сексуальным влечением. Необходимый первый шаг в оценке — беседа с парой для выяснения, является ли основной проблемой пациента ЭД или недостаточное сексуальное влечение. Во-вторых, необходимо понять, есть ли у пары проблемы во взаимоотношениях. Необходимо установить, продолжается ли самостимуляция, несмотря на отсутствие влечения к сексу с партнером. Так, при наличии доступа к Интернету «секс в одиночку» возможен на постоянной основе, существует возможность для сексуального выражения в случае сложностей во взаимоотношениях. В-третьих, показано общее исследование состояния здоровья для исключения системного заболевания, депрессии и приема лекарственных препаратов. Следует измерить уровни тестостерона для исключения андрогенной недостаточности, поскольку это заболевание является важной, поддающейся коррекции причиной расстройства, связанного со сниженным сексуальным влечением.

Диагностическая проработка пациента с ЭД должна начинаться с оценки общего состояния здоровья (см. табл. 4.4 и 4.5) [10, 1, 337–342].

СД, заболевания коронарных артерий, периферических сосудов и гипертензия у пациента предполагают сосудистую причину. Анамнез инсульта, травмы спинного мозга или спины, рассеянного склероза или деменции могут указывать на неврологическое нарушение. Также важна информация о травмах таза, хирургическом вмешательстве на предстательной железе или приапизме. Социальный анамнез должен включать установление факта употребления табака, кокаина, марихуаны, опиоидов и алкоголя. Информация относительно лекарственных препаратов, в особенности антигипертензивных, антиандрогенных, антидепрессантов и антипсихотических, важна, поскольку практически в четверти всех случаев ЭД может быть обусловлена лекарственными средствами. Психиатрические заболевания, такие как депрессия или психоз, или препараты, используемые для лечения этих расстройств, могут быть связаны с сексуальной дисфункцией.

Необходим детальный сексуальный анамнез, включающий выявление ситуационных эректильных неудач, беспокойства при половом акте, природы взаимоотношений, ожиданий со стороны партнеров и супружеских разногласий. Важно выделить среди различных видов неспособности достижения эрекции изменения в сексуальном влечении, неспособность достичь оргазма и эякуляции, неудовлетворенность сексуальными взаимоотношениями.

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 4.5. Диагностическая оценка эректильной дисфункции

Анамнез
Установите психосоциальный анамнез: • природа сексуальной дисфункции: является ли первичной проблемой снижение сексуального влечения, эректильная дисфункция, преждевременная или отсроченная эякуляция или трудности в достижении оргазма; • прочности супружеских взаимоотношений и супружеских разногласий; • депрессии; • стресса; • беспокойства при сексуальных отношениях; • осведомленности и мнения относительно сексуальности
Установите факторы риска: • сахарный диабет, гипертензия, заболевание коронарных артерий, терминальная стадия почечного заболевания и болезнь периферических сосудов; • анамнез травмы спинного мозга, инсульта, болезни Альцгеймера; • оперативное вмешательство на предстательной железе или тазе; • травма таза; • лекарственные препараты, такие как антигипертензивные, антидепрессанты, антипсихотические, антиандрогены и ингибиторы образования андрогенов; • употребление алкоголя, кокаина, опиатов и табака **Установите факторы, которые могут повлиять на выбор терапии и реакцию пациента на нее:** • сопутствующее заболевание коронарных артерий и его симптомы и тяжесть; • толерантность к физической нагрузке; • использование нитратов или доноров нитратов; • использование α-адренергических блокаторов; • использование вазодилататоров для контроля гипертензии или застойной сердечной недостаточности; • употребление некоторых продуктов (клюквенный сок) или лекарственных препаратов (эритромицин, ингибиторы протеаз, кетоконазол и итраконазол), которые могут повлиять на метаболизм ингибиторов ФДЭ-5
Физикальное обследование
• Установите признаки андрогенной недостаточности, такие как отсутствие вторичных половых признаков, евнухоидные пропорции, небольшой объем яичек, увеличение молочных желез. • Исследуйте чувствительность гениталий и промежности для оценки неврологического дефицита вследствие повреждения спинного мозга, предшествующего инсульта или периферической нейропатии. • Артериальное давление и постуральные изменения. • Оцените пульсацию на бедрах и стопах и признаки ишемии нижних конечностей. • Обследуйте половой член для исключения болезни Пейрони
Основная лабораторная оценка, которая должна быть проведена у всех мужчин с ЭД
• Уровень глюкозы натощак. • Уровень липидов в плазме. • Уровень тестостерона в сыворотке

Примечание. ЭД — эректильная дисфункция; ФДЭ — фосфодиэстераза.

При физикальном исследовании необходимо оценить вторичные половые признаки, наличие или отсутствие увеличения грудных желез и объем яичек; неврологическое исследование позволяет определить слабость мышц, чувствительность промежности, тонус анального сфинктера и бульбокавернозный рефлекс; при осмотре полового члена можно выявить искривление, бляшки или поверхностные изменения [337–342].

Лабораторная диагностика мужчин с ЭД включает уровень гемоглобина, глюкозы крови, мочевины и креатинина крови, липидов и тестостерона.

Таким образом, первичная диагностика у большинства больных с ЭД состоит из оценки общего состояния здоровья, сердечно-сосудистого риска путем измерения уровня глюкозы, липидов и биохимии крови и определения уровня тестостерона. Дальнейшее обследование с использованием более инвазивных методов диагностики показано только при неэффективности эмпирической терапии ингибиторами ФДЭ-5; в таких случаях пациентов направляют на углубленное урологическое обследование [344].

Медицинские книги
@medknigi

Опросники для самостоятельного заполнения пациентами могут быть удобны, поскольку многие мужчины с ЭД неохотно обращаются к своим терапевтам и сообщают о своих сексуальных жалобах по различным причинам [337–340]. Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) представляет собой многоуровневую шкалу, состоящую из 15 вопросов, которые обращаются к значимым факторам сексуальной функции у мужчин, включая сексуальное влечение, удовлетворенность половым актом, оргазмическую функцию и общую удовлетворенность [137]. Кроме того, доступна сокращенная версия МИЭФ [340].

Диагностика андрогенного дефицита показана только мужчинам с симптомами и признаками гипогонадизма и убедительно низким уровнем тестостерона, измеренным рано утром, если он ниже нижней границы нормы для здоровых молодых мужчин (показатели <300 нг/дл в ряде лабораторий) не менее чем в двух измерениях [1, 11, 64]. Первичное обследование направлено на исключение системных заболеваний, расстройств пищевого поведения, избыточной нагрузки и приема препаратов и запрещенных веществ, которые могут снижать уровень тестостерона. Оптимальным вариантом остается измерение уровня тестостерона в утреннее время с использованием достоверного метода, например жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, и строгих референтных показателей [343–346]. Развитие метода, появление калибратора тестостерона Национального института стандартов и технологий (NIST) и программы тестостерона Института гормональной стандартизации (HoST) значительно повысили точность и уменьшили различия между лабораториями, которые имеют сертификат Центра профилактики и контроля заболеваний [343–346].

Определение уровня свободного тестостерона показано при подозрении на изменение уровня ГСПГ вследствие генетических факторов, старения, ожирения, СД, хронических заболеваний, болезней щитовидной железы и печени, ВИЧ-инфекции, гепатита В или С [347]. Измерение уровня свободного тестостерона должно быть достоверным, например методом равновесного диализа, в лаборатории, специализирующейся на выполнении этого анализа [64]. Кроме того, уровень свободного тестостерона можно рассчитать по уровню общего тестостерона и ГСПГ [347]. Однако Zakharov и соавт. [348] показали, что опубликованное уравнение закона действующих масс, полученное из линейной модели связывания тестостерона и ГСПГ, при которой одна молекула ГСПГ связывается с одной молекулой тестостерона с постоянной аффинностью связывания, ошибочно [348]. В исследованиях показано, что связывание тестостерона с ГСПН является динамическим многошаговым процессом, который включает гетерогенность циркулирующих изоформ димера ГСПГ, аллостерическое взаимодействие между двумя зонами связывания ГСПГ, поскольку аффинность связывания двух зон различается, и конвергенцию с энергетически благоприятным состоянием связывания, при котором заняты обе зоны [348]. Уровень свободного тестостерона, рассчитанный с помощью динамического многошагового связывания с аллостерическим эффектом, сильно коррелирует с показателями, измеренными методом равновесного диализа [348].

У мужчин с андрогенным дефицитом следует определить уровень ЛГ для дифференциации заболеваний яичка (повышенный уровень) и гипоталамуса-гипофиза (низкий или нормальный уровень) [64]. При гипогонадотропном гипогонадизме необходимо оценить уровень пролактина, железа крови и общую железо-связывающую способность сыворотки, а также уровень других гормонов гипофиза. Кроме того, необходимо выполнить МРТ гипофиза. Для повышения диагностической ценности визуализации гипофиза с целью исключения опухолей МРТ показана при уровне общего тестостерона <150 нг/дл или пангипопитуитаризме, персистирующей гиперпролактинемии или симптомах сдавления [251, 252].

Медицинские книги
@medknigi

Существуют значительные разногласия относительно полезности и соотношения «цена–эффективность гормональной оценки» и той протяженности, до которой андрогенная недостаточность должна исследоваться у мужчин с проявлениями ЭД. От 8 до 10% мужчин с ЭД имеют низкие уровни тестостерона; распространенность андрогенной недостаточности возрастает с увеличением возраста [216, 349–351]. Распространенность низких уровней тестостерона не имеет значительных различий среди мужчин, у которых есть проявления ЭД, и в популяции, распределенной по возрастным группам [141]. Эти данные согласуются с предположением о том, что ЭД и андрогенная недостаточность — два распространенных, но независимо представленных нарушения [141]. Тем не менее важно исключить андрогенную недостаточность в этой категории пациентов. Андрогенная недостаточность — корригируемая причина сексуальной дисфункции, и у некоторых мужчин с ЭД и низкими уровнями тестостерона будет ответ на заместительную терапию тестостероном. Андрогенная недостаточность может оказывать дополнительные негативные воздействия на состояние здоровья пациента — усиливать остеопороз, а также потерю мышечной массы и функциональной способности.

В обширных исследованиях [64] было установлено, что лишь у небольшой части мужчин с ЭД и низкими уровнями тестостерона имеются объемные образования гипоталамо-гипофизарной зоны [251–252]. В одном большом исследовании было установлено, что все гипоталамо-гипофизарные очаги были у мужчин с уровнями сывороточного тестостерона менее 150 нг/дл [252]. Таким образом, соотношение «цена–эффективность диагностических процедур» для исключения основного поражения гипоталамо-гипофизарной области может быть усилено посредством ограничения применения его только у мужчин с уровнями тестостерона в сыворотке менее 150 нг/дл [64].

Если анамнез, физическое обследование и опросники ЭД не выявляют каких-либо очевидных медицинских проблем, требующих дальнейшей разработки, в таком случае подход на основании цены–эффективности заключается в назначении испытательного курса орального ингибитора ФДЭ-5 при условии, что противопоказания отсутствуют (например, прием нитратов).

Исследования, в которых оценивают сохранность сосудистой сети и кровотока в половом органе [352, 353], не требуются большинству пациентов с ЭД. Они остаются в резерве для пациентов, у которых результаты этих тестов повлияют на стратегию ведения или прогноз, и должны проводиться только опытными специалистами в этой сфере. Индекс кровяного давления в половом члене и в плече прост и специфичен, однако он нечувствителен при сосудистой недостаточности, представляет только исторический интерес и редко применяется в настоящее время.

Внутрипещеристая инъекция вазоактивного агента, в частности $ПГЕ_1$, может быть полезной в качестве диагностической, а также потенциальной терапевтической методики. Эта процедура может продемонстрировать, будет ли у пациента реакция на терапевтические методы и увеличит ли осведомленность пациента относительно процедуры и ее потенциальных побочных эффектов. Отсутствие реакции на внутрипещеристую инъекцию подозрительно на сосудистую недостаточность или венозную утечку, которая требует дополнительной оценки и лечения.

Большинству мужчин с ЭД не требуются дуплексная цветная сонография, кавернозография или ангиография тазовой области [10, 11, 341, 342, 352]. К примеру, ангиография может оказаться полезной в отношении молодых людей с артериальной недостаточностью, связанной с травмой таза. Аналогично подозрение на врожденную венозную утечку у молодых людей, у которых выявляют ЭД, делает обоснованной кавернозографию. В каждом случае подтверждение сосудистого повреждения может привести к вопросу о хирургическом вмешательстве. Дуплексное УЗИ может выступать в качестве неинвазивного метода оценки сосудистой функции [352].

Медицинские книги
@medknigi

Исследование ночного набухания полового члена не требуется большинству пациентов, которые проходят обследование на предмет ЭД, и рекомендуется только в случаях подозрения на психогенную ЭД, при ситуационных проблемах, при документированной предоперационной низкой ригидности полового органа или по медико-юридическим причинам. Несмотря на то что регистрация формального ночного набухания полового члена в лаборатории сна в удачные ночи может помочь дифференцировать органическую и психогенную импотенцию, этот тест имеет высокую стоимость и трудозатратен.

Внедрение портативных приспособлений *RigiScan* в 1985 г. предоставило врачам достоверный способ продолжительного мониторирования набухания полового члена и ригидности в домашних условиях [353]. Это многокомпонентное приспособление, которое пациент прикрепляет к телу на протяжении 2–3 ночей. В нем имеются две измерительные проволочные петли, которые помещаются вокруг основания и кончика полового члена и регистрируют изменения окружности полового органа и его ригидности. Данные накапливаются и затем загружаются в программу, которая позволяет проводить интерпретацию. В большинстве случаев тщательный сбор анамнеза с установлением эрекций в ночное время или рано утром предоставляет удовлетворительную корреляцию между формальным ночным набуханием и исследованиями *RigiScan* [353].

Диагностика сексуальных расстройств у женщин

Сексуальная дисфункция диагностируется путем клинического опроса и, при необходимости, физикального исследования. Для оценки эффективности лечения можно использовать опросники по сексуальной функции [354–356]. Одним из таких инструментов является FSFI [354, 355]. Хотя сейчас такие опросники стали чаще использовать для контроля над лечением, как правило, их неправильно применяют для диагностики сексуальной дисфункции у женщин, которым не проводилось клинического обследования. Кроме того, FSFI разработан по критериям сексуальных расстройств DSM-IV, которые основаны на концептуализации женского сексуального ответа, начиная с сознательного влечения, приводящего к фазе возбуждения, далее к оргазму и разрешению. Эти фазы проходят в определенном порядке, они дискретные и необходимы для нормальной функции. Ограничения FSFI включают невозможность выявления триггерного влечения и отсутствия нормального, исходно нейтрального первоначального сексуального опыта, возможность сексуального удовлетворения без оргазма и нацеленность на партнерский секс, что не соответствует точному описанию современных женщин, которым в настоящее время не хватает партнеров [355]. Хотя FSFI используется в большинстве исследований женской сексуальной функции, включая больных с эндокринными расстройствами, более современные инструменты, например Национальный опросник сексуальных установок и образа жизни (Natsal-3) [356], лучше отражают важность сексуальной удовлетворенности в отличие от многих, более ранних опросников. Этот атрибут опросника Natsal-SF имеет особенно важное значение, поскольку у пациентов может быть удовлетворенность, несмотря на дисфуикцию, а неудовлетворенность может возникать в контексте функционального ответа [357]: удовлетворенность не всегда сопровождается оргазмом [200]. В недавно проведенном исследовании подтверждена сильная связь между сексуальной удовлетворенностью и сексуальной мотивацией [358].

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Физикальное обследование, включающее обследование таза и половых органов, — часть рутинной диагностики (табл. 4.6). При отсутствии диспареунии при физикальном обследовании редко выявляются причины сексуальной дисфункции. Обследование может иметь лечебный эффект при подтверждении нормальной анато-

Медицинские книги
@medknigi

Таблица 4.6. Физикальное обследование женщины с сексуальной дисфункцией

Обследование	На что нацелен поиск
Общее	Признаки системного заболевания, приводящие к низкой энергии, низкому половому влечению, низкой возбудимости: анемия, брадикардия, медленно релаксирующие рефлексы при гипотиреоидизме. Признаки заболевания соединительной ткани, такого как склеродермия или синдром Шегрена, которые сопровождаются вагинальной сухостью. Нетрудоспособность, которая может препятствовать движениям, задействуемым при ласкании партнера, самостимуляции, половом сношении. Уродства, стомы, катетеры, которые могут снижать уверенность в собственной сексуальности, приводя к низкому половому влечению, низкой возбудимости
Наружные половые органы	Редкие лобковые волосы, предполагающие низкое содержание надпочечниковых андрогенов. Заболевания кожи вокруг наружных половых органов, в том числе склерозирующий лишай, который может вызывать болезненность при сексуальной стимуляции. Трещины или надрывы межгубных складок, предполагающие хронический кандидоз. Аномалии половых губ, которые могут вызывать стеснение или сексуальную неуверенность, например чрезмерно длинные половые губы или их асимметрия
В просвете	Заболевания наружных половых органов с вовлечением просвета, например бледность, рыхлость, снижение эластичности и влажности, вульварная атрофия, склерозирующий лишай. Повторное расщепление задней уздечки половых губ, проявляется едва заметными белыми линиями, перпендикулярными краю уздечки половых губ. Аномалии девственной плевы. Сращение малых половых губ. Опухание зоны больших преддверных желез. Аллодиния (болезненное ощущение от стимула прикосновения) в складке между внешним краем девственной плевы и внутренним краем малых половых губ, которое типично для вульварного вестибулита. Цистоцеле, ректоцеле или пролапс, мешающие сексуальному «Я-образу» женщины. Невозможность напрячь и расслабить перивагинальную мускулатуру, часто сопровождается гипертонусом тазовой мускулатуры и средневагинальной диспареунией. Патологические выделения из влагалища, сопровождающие жгучую диспареунию
Внутреннее	Тонус тазовой мускулатуры. Болезненность. Триггерные точки при пальпации глубокой мышцы, поднимающей задний проход, в связи с основным гипертонусом
Полное бимануальное	Узлы и/или болезненность в замкнутом пространстве или своде влагалища, вдоль маточно-крестцовых связок. Матка, фиксированная в положении ретроверсии, как причина глубокой диспареунии. Болезненность при пальпации задней стенки мочевого пузыря с передней стенки влагалища, предполагающая патологию мочевого пузыря

Примечание. Адаптировано с разрешения из Basson R. Sexual dysfunction in women // New Engl. J. Med. 2006. N 354 (14). P. 1497–1506. Copyright 2006. Massachusetts Medical Society. Все права защищены.

мии и здоровья тканей. У некоторых женщин с опытом сексуального насилия в анамнезе или жестокости при половом акте такое обследование может вызывать чрезмерное беспокойство. Перед обследованием необходимо назвать причину, по которой это обследование необходимо, и дать объяснение того, что будет и что не будет сделано.

Медицинские книги
@medknigi

Если женщина предпочитает пригласить партнера, тщательное обследование может быть крайне информативным для обоих партнеров. При вагинизме обследование следует отложить до тех пор, пока терапия не позволит его осуществить с максимально положительным терапевтическим воздействием на женщину.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика играет незначительную роль в оценке сексуальной функции. Активность эстрогенов лучше всего определяется при сборе анамнеза и физикальном исследовании. Биохимическая оценка у женщин старшего возраста ограничена низкой чувствительностью и точностью, необходимой для измерения низкой концентрации гормонов; кроме того, доступные методы позволяют определить уровень эстрадиола, а не эстрона, преобладающего постменопаузального эстрогена. Плазменные уровни тестостерона не коррелируют с сексуальной функцией даже при использовании жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией/тандемной масс-спектрометрии [65, 66]. Уровень тестостерона крови может не отражать интракринный синтез, метаболизм или активность андрогенов. Определение уровня метаболитов тестостерона предлагается в качестве маркера интракринной и гонадной выработки тестостерона [67], но уровень этих метаболитов в крови не различается у женщин с сексуальной дисфункцией и лиц контрольной группы [66]. Оптимальные маркеры общей активности андрогенов и их клиническое значение остаются неизученными. Измерение уровня пролактина или тиротропина показано при наличии других симптомов, предполагающих аномалию.

ЛЕЧЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У МУЖЧИН

Лечение гипоактивного сексуального влечения у мужчин

Необходимо поговорить с парой, если у пациента имеется сексуальный партнер. Лечение сексуальной дисфункции у мужчин улучшает сексуальную функцию и удовлетворенность женщин. Кроме того, необходимо проводить лечение сопутствующей депрессии и выявлять проблемы в отношениях. В литературе систематически не оценивали эффективность когнитивной и поведенческой терапии у мужчин с гипоактивным снижением сексуального влечения.

При андрогенном дефиците показана заместительная терапия тестостероном, несмотря на то что не проводилось РКИ у мужчин с гипоактивным снижением сексуального влечения. Много информации по влиянию тестостерона на сексуальное влечение получено из исследований с открытым приемом у мужчин с гипогонадизмом [64, 124, 359–362]. В эти исследования включали только пациентов с низким уровнем тестостерона [124, 359–362]. Терапия тестостероном приводила к статистически значимому улучшению общей сексуальной активности, сексуального влечения, внимания к эротическим стимулам и длительности и частоты ночных эрекций [64, 124, 359–362]. В метаанализе РКИ, в которые входили преимущественно мужчины среднего и пожилого возраста, в группе тестостерона отмечалось улучшение ночных эрекций, сексуальных мыслей и активности, количества успешных половых актов, показателей эректильной функции и общей сексуальной удовлетворенности по сравнению с плацебо [64, 134, 136, 142, 362]. В настоящее время проводится крупное плацебо-контролируемое РКИ по терапии тестостероном у пожилых мужчин со снижением сексуального влечения и убедительно низким уровнем тестостерона, спонсируемое Национальным институтом здоровья. В нем должна быть получена новая информация по эффективности тестостерона [363].

Медицинские книги
@medknigi

Лечение эректильной дисфункции

В современной практике используют пошаговый подход, при котором первоначально применяют минимально инвазивные методы терапии — простые и имеющие меньшее количество побочных эффектов; затем спектр расширяется до более инвазивных методов, которые могут потребовать инъекций или хирургического вмешательства после того, как методы первой линии исчерпали свои возможности (рис. 4.9). Врач должен обсудить с парой риски, преимущества и альтернативы всех видов терапии. Выбор терапевтической методики должен быть основан на исходной этиологии, предпочтениях пациента, природе и силе взаимоотношений пациента и его сексуального партнера, а также на сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и других коморбидных состояниях [10, 11, 341, 342]. У всех пациентов с ЭД может произойти улучшение после психосексуальной консультации [10, 11, 341, 342, 364–368].

Для достижения надлежащей медицинской практики должно быть оптимизировано лечение всех сопутствующих медицинских расстройств. В отношении мужчин с СД должны быть предприняты попытки оптимизации контроля гликемии, несмотря на то что это может не привести к улучшению сексуальной функции. У мужчин с гипертензией должен быть оптимизирован контроль артериального давления, и, если возможно, терапевтический режим может быть модифицирован в направлении исключения тех антигипертензивных препаратов, которые негативно влияют на сек-

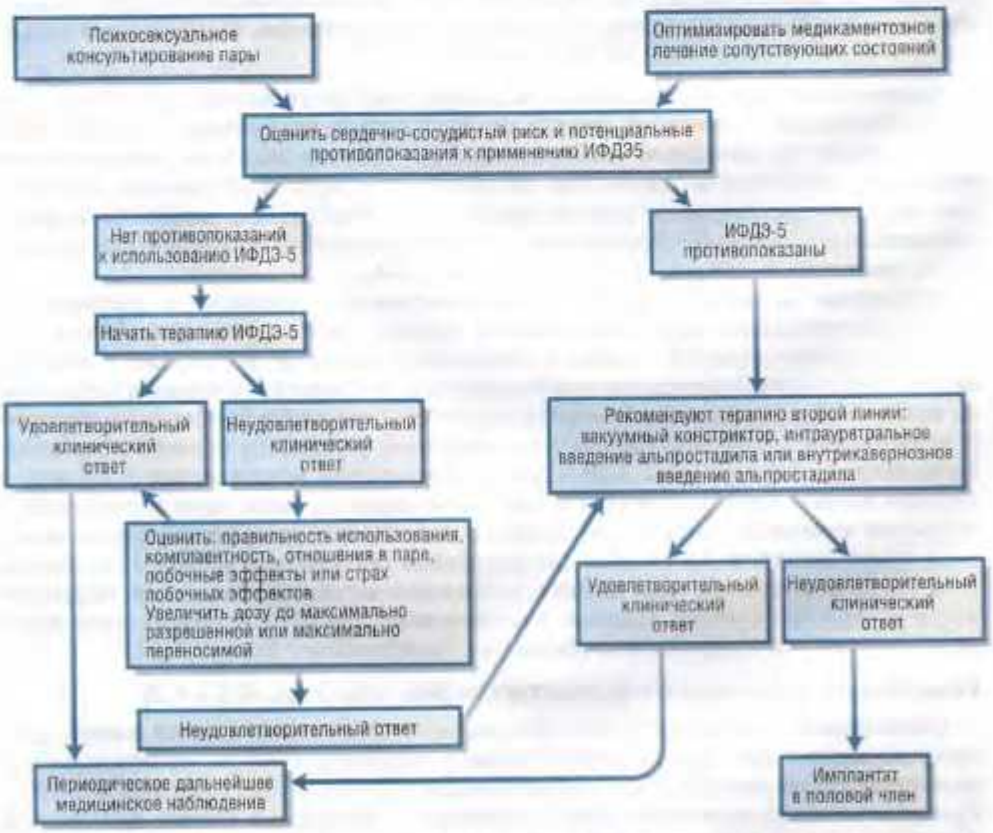


Рис. 4.9. Алгоритм подхода к лечению эректильной дисфункции у мужчин. ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа

Медицинские книги
@medknigi

суальную функцию. Эта стратегия не всегда осуществима, поскольку практически все антигипертензивные препараты связаны с сексуальной дисфункцией; распространенность побочных эффектов меньше при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина по сравнению с другими препаратами.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Психосексуальное консультирование

Как подчеркивал Rosen, основные задачи психосексуальной терапии — снижение тревожности, связанной с выполнением полового акта, развитие сексуальных навыков и знаний пациента, модификация сексуальных отношений и улучшение общения между партнерами [364]. Консультирование может оказывать позитивное воздействие как на психические, так и на физические причины сексуальной дисфункции (табл. 4.7) [364–370].

Таблица 4.7. Цели психосексуальной терапии у мужчин с сексуальной дисфункцией

- Снижение тревожности, связанной с выполнением полового акта; тренировка пары в направлении избегания позиции «наблюдения» и «сконцентрированности на ощущениях»
- Выявление проблем взаимоотношений и улучшение общения между партнерами и близости
- Модификация сексуальных отношений и убеждений
- Улучшение сексуальных навыков пары

Примечание. Адаптировано из Rosen R.C. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management // Urol. Clin. North Am. 2001. Vol. 28. P. 269–278.

Концентрация внимания пациента на сексуальных проявлениях, а не на эротической стимуляции, — основной фактор патофизиологии психогенной ЭД [364, 365]; они называют это поведение «наблюдательным». Многие эксперты рекомендовали подход, направленный на коррекцию, сконцентрированную на ощущениях, при котором пара избегает полового акта и практикует негенитальные, нетребовательные, нацеленные на получение удовольствия упражнения для того, чтобы снизить тревожность, связанную с выполнением полового акта [364].

Вовлечение пациента в процесс консультирования способствует рассеиванию неверного понимания проблемы, снижает уровень стресса, усиливает близость и способность разговаривать о сексе и увеличивает шансы на достижение успешного исхода [364]. Сеансы консультирования также способствуют разрешению конфликтов во взаимоотношениях, психиатрических проблем, при злоупотреблении алкоголем и наркотиками и при значительных неадекватных установках относительно секса. Поскольку многие мужчины и женщины утаивают свои неадекватные установки и нереалистичные ожидания относительно выполнения полового акта и связанных с возрастом изменений сексуальной функции, когнитивные реструктурирующие методики могут оказаться полезными для коррекции сексуальных мифов и убеждений [364]. Хотя в литературе опубликовано небольшое количество данных об эффективности психоповеденческой терапии, в метаанализах показано положительное влияние групповой психотерапии в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 [367].

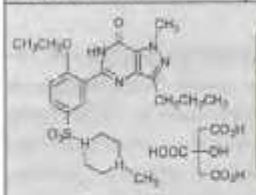
Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (табл. 4.8 и 4.9)

Селективные ингибиторы ФДЭ-5 безопасны и эффективны и стали широко распространенными для терапии первой линии у пациентов с ЭД, за исключением тех мужчин, которым эти препараты противопоказаны [9–11, 99, 101, 341, 342, 370–372]. Противопоказания включают прием нитратов на постоянной основе, заболевания сердца, при которых не рекомендуется сексуальная активность, а также неартритическую ишемическую нейропатию зрительного нерва [10, 11, 99, 101, 341, 342, 371, 372].

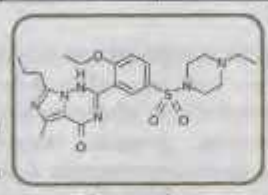
Медицинские книги
@medknigi

Таблица 4.8. Клиническая фармакология селективных ингибиторов ФДЭ-5

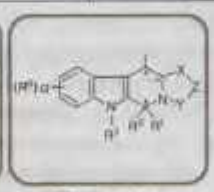
Характеристика	Силденафил	Варденафил	Тадалафил	Аванафил*
Коммерческое название	Виагра®	Левитра®	Сиалис®	Стендра®, Спедра®
T_{max}	0,5–2,0 ч	0,7–0,9 ч	2 ч	30–45 мин
$T_{1/2}$	3–4 ч	4–5 ч	16,9 ч (у молодых) 21,6 ч (у пожилых)	5 ч
ФДЭ-6 селективность*	11	25	187	>100 раз
ФДЭ-11 селективность*	780	1160	5	>10 000 раз
Наступление эрекции (мин)	От 30 до 60	От 15 до 45	От 20 до 30	15 мин
Влияние пищи и алкоголя	Снижается C_{max}	Минимальные изменения	Изменения отсутствуют	Задержка всасывания
Связывание с белками	96%	94%	94%	98–99%
Биодоступность	41%	НД	15%	НД



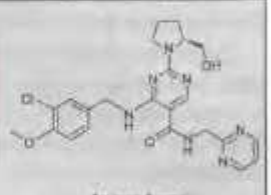
Силденафил



Варденафил



Тадалафил



Аванафил*

* Сравнительные фармакокинетические данные по трем селективным оральным ингибиторам ФДЭ-5. Селективность обозначается как соотношение IC50 изоформ ФДЭ, отличных от 5, и IC50 ФДЭ-5. Более высокие значения указывают на более высокую селективность. Таким образом, силденафил более эффективен, чем тадалафил, для ФДЭ-5, схож с ФДЭ-11, однако менее селективен по сравнению с тадалафилом для ФДЭ-6, схож с ФДЭ-5.

Примечание. C_{max} – максимальная плазменная концентрация; НД – недоступен; ФДЭ – фосфодиэстераза; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

Адаптировано из Montague D.K., Jarow J.P., Broderick G.A. et al. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 230–239; Yu G., Mason H., Wu X. et al. Substituted pyrazolopyridopyridazines as orally bioavailable potent and selective PDE5 inhibitors: potential agents for treatment of erectile dysfunction // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 457–460; Grossman E.B., Swan S.K., Muirhead G.J. et al. The pharmacokinetics and hemodynamics of sildenafil citrate in male hemodialysis patients // Kidney Int. 2004. N 66. P. 367–374; Conti C.R., Pepine C.J., Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 29C–34C.

Таблица 4.9. Распространенные побочные эффекты селективных ингибиторов фосфодиэстеразы

1. Головные боли
2. Приливы
3. Диспепсия
4. Закупорка носового канала
5. Головокружение
6. Патология зрения*
7. Боль в спине*
8. Миалгия*
9. Нарушения слуха

* Эти побочные эффекты обусловлены неселективным ингибированием изоформ фосфодиэстеразы в других тканях.

Адаптировано из Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // J. Urol. 2002. Vol. 168. P. 1332–1336; Morales A., Gingell C., Collins M. et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 1998. Vol. 10. P. 69–73; Wespes E., Amar E., Hatzichristou D. et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update // Eur. Urol. 2006. Vol. 49. P. 806–815.

Медицинские книги
@medknigi

Механизмы воздействия

Три класса ферментов — аденилатциклаза, гуанилатциклаза и ФДЭ — играют важную роль в регуляции внутрипещеристых концентраций цАМФ и цГМФ. Фосфодиэстеразы гидролизируют цАМФ и цГМФ, таким образом снижая их концентрации внутри пещеристых гладких мышц [100, 101, 104–106, 373–376]. Несмотря на то что в половом члене экспрессируются изоформы ФДЭ-2, -3, -4 и -5, только ФДЭ-5 специфична для метаболизма NO/цГМФ в пещеристых телах [376].

Ингибиторы фосфодиэстеразы силденафил, варденафил и тадалафил — селективные ингибиторы ФДЭ-5 [100, 101, 104–106, 373–399]. Эти препараты блокируют гидролиз цГМФ, индуцируемый NO, обеспечивая, таким образом, релаксацию пещеристой гладкой мускулатуры. Действие этих препаратов требует ненарушенной реакции NO, равно как и основополагающего синтеза цГМФ гладкомышечными клетками пещеристых тел. Путем селективного ингибирования катаболизма цГМФ в пещеристых гладкомышечных клетках ингибиторы ФДЭ-5 восстанавливают природную эректильную реакцию на сексуальную стимуляцию, однако они не вызывают эрекцию в отсутствие сексуальной стимуляции.

Клиническая фармакология (см. табл. 4.8)

Несмотря на то что все три доступных на сегодняшний день ингибитора фосфодиэстеразы имеют некоторое структурное сходство, они различаются по своей селективности и фармакокинетике (см. табл. 4.8). Общие побочные эффекты доступных ингибиторов ФДЭ-5 — головные боли, проблемы со зрением, приливы, гиперемия — обусловлены неселективным ингибированием изоформ фосфодиэстеразы 6 и 11 в других органах (см. табл. 4.9) [101]. Селективность ингибитора ФДЭ-5 — баланс между его ингибирующей способностью по отношению к изоформам фосфодиэстеразы, отличным от типа 5, и его ингибирующей способностью для изоформ фосфодиэстеразы [101]. Для ФДЭ-6 тадалафил наиболее селективен, а силденафил наименее; в отношении ФДЭ-11 варденафил наиболее селективен, а тадалафил наименее [101]. Негативные влияния силденафила на сетчатку связаны с ингибированием ФДЭ-6 в ней. Мышечные боли, испытываемые небольшим количеством мужчин, принимающих тадалафил, могут быть обусловлены ингибированием ФДЭ-11 в скелетной мускулатуре [101].

Фармакокинетика (см. табл. 4.8)

После приема внутрь силденафила пиковые плазменные концентрации достигаются в период между 30 и 120 мин, после этого они снижаются с периодом полувыведения, составляющим 4 ч (см. табл. 4.8) [100, 373–382]. Варденафил достигает пиковых концентраций в пределах 0,7–0,9 ч и имеет период полувыведения от 4 до 5 ч. В отличие от него пиковые концентрации тадалафила достигаются через 2 ч, и его период полувыведения, составляющий у молодых мужчин 16,9 ч, более продолжителен, чем у силденафила и варденафила, при этом он более продолжителен у мужчин старшего возраста (21,6 ч) по сравнению с молодыми (16,9 ч) [100, 373–376]. В связи с относительно короткими периодами полувыведения варденафила и силденафила эти препараты должны приниматься за 2–4 ч перед планируемым сексуальным контактом. В отличие от них тадалафил в связи со своим более продолжительным периодом полувыведения может, но не обязательно должен, приниматься по мере необходимости [100, 373–376]. Ингибиторы ФДЭ-5 второго поколения, аванафил[нр] и уденафил, имеют более раннее начало действия, чем ингибиторы первого поколения, силденафил, варденафил и тадалафил [377–380].

Пища, в особенности с высоким содержанием жиров, и алкоголь могут приводить к задержке и снижению абсорбции силденафила [381, 382]. Однако в ранних фармакокинетических исследованиях не сообщается об изменениях в максимальной плазменной концентрации или уровнях абсорбции варденафила или тадалафила в связи с приемом пищи или умеренным количеством алкоголя [376].

Медицинские книги
@medknigi

Эффективность

В ходе рандомизированных клинических испытаний было показано, что все три активных при приеме внутрь селективных ингибитора ФДЭ-5 — силденафил, варденафил и тадалафил — безопасны для тщательно отобранных мужчин с ЭД [9–11, 379–405]. У мужчин, получающих терапию оральными селективными ингибиторами ФДЭ-5, уровни успешных половых актов варьируют от 50 до 65%, а уровни улучшения эрекции колеблются от 70 до 75% [379–405]. Селективные ингибиторы ФДЭ-5 эффективны у мужчин всех этнических групп и любого возраста [379–405], несмотря на то что уровни реакций колеблются у различных подгрупп пациентов [379–405].

Введенный в продажу в США в марте 1998 г. силденафил (Виагра, Pfizer, Нью-Йорк) стал первым эффективным оральным лекарственным препаратом для лечения ЭД [406]. Эффективность силденафила была продемонстрирована в рандомизированных контролируемых испытаниях [383–390, 406] и подтверждена в метаанализах [386–388]. В этих исследованиях пациенты, принимающие силденафил, испытывали значительное возрастание ригидности полового органа, частоты проникновения во влагалище и удержания эрекции по сравнению с теми, кто получал плацебо [386–388]. Возрастающие дозы силденафила, по данным опросника, сопровождались более высокими средними показателями частоты проникновения и удержания эрекций после сексуального проникновения.

Средние показатели оргазмов, удовлетворения половым сношением и уровень общего удовлетворения были также значительно выше в группе пациентов, получавших силденафил, по сравнению с группой плацебо [386–388].

Силденафил также эффективен для терапии ЭД у пациентов, страдающих СД [389, 390]. В метаанализе РКИ силденафила подтверждена его эффективность в отношении эректильной функции у мужчин с СД [390].

В исследованиях эффективности варденафила 5, 10, 20 мг препарата показали свое преимущество перед плацебо в отношении улучшения показателей эректильной функции, которые оказались дозозависимыми [391–397]. Варденафил улучшает уровни проникновения во влагалище, ригидности полового члена, успешности полового сношения и удовлетворения сексуальным опытом у мужчин с ЭД различной природы [391–397].

Аналогично в рандомизированных клинических испытаниях каждая из 2,5, 5, 10 и 20 мг доза тадалафила показала превосходство перед плацебо в отношении улучшения показателей эректильной функции [398–402]. Положительные эффекты тадалафила были дозозависимыми [398–402].

Ингибиторы ФДЭ-5 эффективны у мужчин с ЭД, обусловленной различными причинами, включая повреждение спинного мозга и радикальную простатэктомию [399, 390]. В общем базовая сексуальная функция имеет положительную корреляцию с реакцией на ингибиторы ФДЭ-5, и у пациентов, страдающих СД или перенесших хирургическое вмешательство на предстательной железе, реакция менее выраженная по сравнению с пациентами, страдающими психогенной или васкулогенной ЭД [398–399]. Поскольку отсутствует базовая характеристика, которая позволяет рассчитать вероятность отсутствия реакции на терапию силденафилом, терапевтические испытания ингибиторов ФДЭ-5 должны проводиться у всех пациентов, за исключением тех, которым они противопоказаны [372].

Побочные эффекты (см. табл. 4.9)

В клинических испытаниях частота побочных эффектов — головные боли, приливы, ринит, диспепсия, нарушения зрения — выше у мужчин, получавших терапию ингибиторами ФДЭ-5, по сравнению с теми, кто получал терапию плацебо [101, 372, 403–405]. Распространенность головных болей, приливов и ринита — прямое следствие неселективного ингибирования ФДЭ-5 в других органных системах и находится в зависимости от принимаемой дозы. Эти препараты не влияют на характеристики

Медицинские книги
@medknigi

семенной жидкости [407, 408]. В ходе основных клинических испытаний не отмечали случаев приапизма.

Были сообщения о нескольких случаях неартериитической передней ишемической нейропатии зрительного нерва после начала приема оральных ингибиторов ФДЭ-5 [409, 410]. Это состояние характеризуется внезапной монокулярной потерей зрения в связи с острой ишемией передней части зрительного нерва в отсутствие очевидного артериита; ишемия может прогрессировать до частичного или полного инфаркта головки зрительного нерва, приводя в результате к перманентной потере зрения или выпадениям зрительных полей [409, 410]. Несмотря на то что не было установлено взаимоотношение причины и эффекта от приема ингибитора ФДЭ-5, пациенты с внезапной потерей зрения в анамнезе не должны принимать ингибиторы ФДЭ-5 без предварительной офтальмологической оценки.

Недавно FDA получила несколько сообщений при постмаркетинговом наблюдении о внезапной потере слуха, в том числе с вестибулярными симптомами, включая шум в ушах, вертиго и головокружение, связанной по времени с приемом силденафила, варденафила и тадалафила. Потеря слуха также описана у нескольких пациентов в клинических исследованиях этих препаратов [411, 412]. Кроме того, имеются данные о потере слуха у больных, получавших силденафил для лечения легочной артериальной гипертензии. Хотя не установлена причинная взаимосвязь, временное отношение между приемом ингибиторов ФДЭ-5 и внезапной потерей слуха, привело к тому, что FDA рекомендовала внести изменения в инструкцию для этого класса препаратов. В одном обсервационном исследовании описана связь ингибиторов ФДЭ-5 и риска меланомы [413].

Сердечно-сосудистые и гемодинамические эффекты

В наблюдениях за побочными эффектами, связанными с приемом силденафила, после введения его в продажу сообщали о нескольких случаях инфаркта миокарда и внезапной смерти среди мужчин, принимавших силденафил [414], многие из этих смертей произошли в числе пациентов, которые принимали нитраты. Поскольку у большинства мужчин с признаками ЭД также имеется высокая распространенность ССЗ, остается неясным, являются ли эти события причинно-зависимыми от приема силденафила, основного заболевания сердца или и от того, и от другого [414].

В тщательно контролируемом исследовании [415–418] прием внутрь 100 мг силденафила мужчинами с тяжелым заболеванием коронарных артерий приводил лишь к небольшим снижениям системного кровяного давления и отсутствию значительных изменений сердечного выброса, частоты сердечного ритма, коронарного кровотока и диаметра коронарных артерий. В раздельном анализе пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований варденафила Kloner и соавт. объединили данные безопасности сердечно-сосудистого профиля [417]. Общая частота сердечно-сосудистых осложнений была схожей у мужчин, получавших терапию варденафилом, и пациентов, принимавших плацебо. Однако терапия варденафилом сопровождалась умеренным снижением артериального давления (снижение систолического артериального давления на 4,6 мм рт.ст.) и небольшим увеличением сердечного ритма (2 уд./мин) [418]. Это привело к тому, что Американская кардиологическая ассоциация сделала вывод: предшествующее заболевание коронарных артерий само по себе не является противопоказанием для использования ингибиторов ФДЭ-5 (табл. 4.10) [418–424].

Межлекарственные взаимодействия

Силденафил метаболизируется преимущественно по путям P450 2C9 и P450 3A4 [130]. Циметидин и эритромицин, ингибиторы P450 3A4, увеличивают плазменные концентрации силденафила. Ингибиторы протеазы ВИЧ могут также изменять активность пути P450 3A4 и оказывать влияние на клиренс силденафила [425]. И наобо-

Медицинские книги
@medknigi

рот, силденафил является ингибитором метаболического пути P450 2C9, и его прием может потенциально повлиять на метаболизм лекарственных препаратов, таких как варфарин и толбутамид. Комбинированный прием силденафила и ритонавира приводит к более выраженному повышению плазменных уровней силденафила, чем прием только лишь силденафила [425]. Имеются схожие реакции с другими лекарственными препаратами, включая саквинавир и итраконазол. Таким образом, дозы ингибиторов ФДЭ-5 должны быть адекватно снижены у пациентов, принимающих ингибиторы протеаз или эритромицин.

Грейпфрутовый сок может изменять фармакокинетику оральных лекарственных препаратов посредством различных механизмов. Сок, принимаемый однократно в нормальном количестве (200–300 мл) или в виде сегментов целого свежего фрукта, может необратимо инактивировать кишечные P450 3A4, таким образом снижая пресистемный метаболизм и увеличивая биодоступность орального препарата ингибиторов ФДЭ-5 [426]. Несмотря на то что значение этой проблемы в клинической практике неизвестно, очевидно, что предусмотрительным будет предупредить мужчин, которые намереваются принимать ингибиторы ФДЭ-5, о том, что не стоит употреблять большое количество грейпфрутового сока.

Наиболее серьезные взаимодействия ингибиторов ФДЭ-5 происходят с нитратами. Вазодилатирующие эффекты нитратов усиливаются ингибиторами ФДЭ-5; это также касается ингаляционных форм нитратов, таких как амилнитрат, или нитритов, которые продаются под просторечным названием «кнопки» (*poppers*). Одновременный прием этих двух препаратов может вызвать потенциально фатальное падение артериального давления [193–195].

Тадалафил и варденафил противопоказаны мужчинам, принимающим α-блокаторы. В отношении пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которые принимают вазодилатирующие препараты или выполняют сложные режимы приема антигипертензивных препаратов, необходим мониторинг артериального давления после первоначального назначения ингибиторов ФДЭ-5 [193–195]. В ряде исследований показана безопасность ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с α-блокаторами у мужчин с ЭД и симптомами нарушенного мочеиспускания [193–195].

Терапевтические режимы

Группами экспертов нескольких обществ были опубликованы великолепные клинические рекомендации [99, 371, 372, 419]. Для сведения к минимуму риска гипотензии и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в связи с использованием ингибиторов ФДЭ-5 Американская кардиологическая ассоциация составила список рекомендаций (см. табл. 4.8), которые необходимо строго выполнять [419].

У большинства мужчин с ЭД прием силденафила начинается с 25–50 мг. Если эта доза не вызывает никаких побочных эффектов, она может титроваться до 100 мг [99, 371, 372, 427]. Дальнейшее ее регулирование должно контролироваться на основании терапевтической реакции и проявления побочных эффектов. В типичных случаях не рекомендуют однократные приемы выше 100 мг. Прием варденафила должен начинаться с 10 мг; доза должна быть повышена до 20 мг или снижена до 5 мг в зависимости от первоначальной реакции и проявления побочных эффектов. Однократный прием выше 20 мг не рекомендуют. Употребление тадалафила начинается с первоначальной дозы 10 мг с дальнейшим регулированием на основе эффективности и побочных эффектов. Тадалафил нельзя принимать чаще чем 1 раз каждые 48 ч.

У мужчин, принимающих ингибиторы протеазы (в особенности ритонавира или индинавира), эритромицин, кетоконазол, итраконазол или большие количества грейпфрута, дозы ингибиторов ФДЭ-5 должны быть снижены, а применение выше 25 мг силденафила, 5 мг варденафила или 10 мг тадалафила не рекомендуют.

Медицинские книги
@medknigi

Силденафил и варденафил принимают, как минимум, за час до полового акта и не более 1 раза за 24-часовой период; в связи с более продолжительным периодом полувыведения тадалафил не должен приниматься непосредственно перед половым актом.

На основании результатов РКИ [408, 428, 429] FDA одобрила тадалафил в дозе 2,5 и 5 мг 1 раз в сутки для лечения ЭД. В пилотных исследованиях в группе дозы 2,5 и 5 мг отмечалось более выраженное улучшение эректильной функции, чем в группе плацебо [408, 428, 429]. В последующих исследованиях с открытым приемом и продленным наблюдением показана эффективность приема тадалафила в дозе 5 мг в течение 2 лет для улучшения эректильной функции [408, 428, 429]. Таким образом, тадалафил можно принимать в дозе 2,5 мг или повысить ее до 5 мг в зависимости от переносимости. Нежелательные явления при ежедневном приеме тадалафила включают головную боль, диспепсию, боль в спине, мышцах, заложенность носа, приливы. Они не отличаются от побочных эффектов тадалафила в режиме «по требованию» [408, 428, 429]. Ежедневный прием тадалафила не оказывает значимого влияния на показатели эякулята или уровень половых гормонов [408].

Рекомендации по применению ингибиторов ФДЭ-5 у мужчин с заболеваниями коронарных артерий (см. табл. 4.10)

Перед тем как назначать ингибиторы ФДЭ-5, необходимо оценить факторы риска ССЗ. Если пациент страдает гипертензией или симптомным заболеванием коронарных артерий, следует вначале провести коррекцию этих клинических нарушений [424]. Нужно убедиться в приеме нитратов, поскольку ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны пациентам, регулярно применяющим любые формы нитратов. Ингибиторы ФДЭ-5 не должны приниматься в течение 24 ч после приема нитратов или доноров нитратов [10, 11, 423, 424].

Половой акт может спровоцировать коронарную ишемию у мужчин с предшествующим заболеванием коронарных артерий [420]; следовательно, мужчины, в отношении которых планируется терапия ЭД, должны пройти исследование толерантности к физической нагрузке. Один из практических путей по исследованию толерантности к

Таблица 4.10. Рекомендации по применению селективных ингибиторов фосфодиэстеразы

- Не назначать селективные ингибиторы ФДЭ-5 у мужчин, принимающих препараты нитратов длительного действия и короткого действия на регулярной основе.
- Контролировать применение селективных ингибиторов ФДЭ-5 путем тщательного взвешивания рисков, если пациент страдает стабильным заболеванием коронарных артерий, не принимает нитраты длительного действия и использует нитраты короткого действия лишь нерегулярно.
- Не вводить селективные ингибиторы ФДЭ-5 в течение 24 ч после приема любых форм нитратов.
- Дать рекомендации мужчинам относительно рисков потенциального взаимодействия селективных ингибиторов ФДЭ-5 и нитратов, доноров нитратов и α-адренергических блокаторов. Совместное использование нитратов, доноров нитратов или α-адренергических блокаторов может приводить к гипотензии, которая может быть серьезной.
- У мужчин с предшествующим заболеванием коронарных артерий оценить риск ишемии сердца во время полового акта перед тем, как выписывать ингибиторы ФДЭ-5. Эта оценка может включать стресс-тест.
- У мужчин, которые принимают вазодилататоры и диуретики для коррекции гипертензии или застойной сердечной недостаточности, необходимо рассмотреть потенциальный риск гипотензии в связи с потенциальным взаимодействием ингибиторов ФДЭ-5 и вазодилататоров, в особенности у пациентов с низким объемом крови.
- У мужчин, инфицированных ВИЧ, необходимо рассмотреть межлекарственные взаимодействия селективных ингибиторов ФДЭ-5, антиретровирусных и антимикробных препаратов.

Примечание. ACC/AHA — Американский колледж кардиологов/Американская ассоциация сердца; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ФДЭ — фосфодиэстераза.

Адаптировано из Cheitlin M.D., Hutter A.M. Jr., Brindis R.G. et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: Technology and Practice Executive Committee [published erratum appears in Circulation. 1999. Vol. 100; N 23. P. 2389] // Circulation. 1999. Vol. 99, N 1. P. 168–177; Lue T.F., Giuliano F., Montorsi F. et al. Summary of recommendations on sexual dysfunctions in men // J. Sex. Med. 2004. Vol. 1. P. 6–23.

Медицинские книги
@medknigi

физической нагрузке заключается в том, чтобы заставить пациента подняться на два лестничных пролета. Если он может свободно пройти один или два лестничных пролета без стенокардии или избыточной экспираторной одышки, он, вероятно, может принимать участие в половом акте без схожих симптомов. Исследование с физической нагрузкой перед назначением ингибиторов ФДЭ-5 может быть показано некоторым мужчинам с тяжелым заболеванием сердца для оценки риска сердечной ишемии во время полового акта [419–421]. Было выявлено, что селективные ингибиторы фосфодиэстеразы не ухудшают способность пациентов с хроническим заболеванием коронарных артерий к физической активности на уровнях, эквивалентных половому акту [419–421]. Также было показано, что каждый из трех ингибиторов ФДЭ-5 не обладает значительными побочными действиями на гемодинамику и сердечную деятельность у тщательно отобранных мужчин с ЭД, у которых не имеется каких-либо противопоказаний для использования ингибиторов ФДЭ-5 [417–424]. Ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывает побочного действия на общее время физической нагрузки или время ишемии в процессе исследования с физической нагрузкой у мужчин со стабильной стенокардией [417–424].

Ведение пациентов, у которых отсутствует реакция на ингибиторы ФДЭ-5

Несмотря на то что оральная терапия ингибиторами ФДЭ-5 стала революцией в ведении ЭД, не у всех мужчин происходит реакция на это лечение. Совокупная вероятность успеха полового акта при приеме силденафила (силденафила цитрата®) увеличивает число попыток, достигающих максимума после восьми попыток [430]. На основании этих данных [430] отсутствие ответа на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы определяется как неудача достижения удовлетворительной реакции даже после восьми попыток или максимально разрешенной дозы (например, 100 мг силденафила).

Многие факторы вносят вклад в неудачу лечения, включая несоблюдение приема лекарственных препаратов, субоптимальные дозы, побочные реакции, психологические проблемы, на которые не было обращено внимание, оставшиеся без должного рассмотрения проблемы партнера и взаимоотношений с ним, неверный диагноз и пациент-специфические патофизиологические факторы [430–432]. В клинических испытаниях ингибиторов ФДЭ-5 о неудачах лечения сообщали преимущественно в отношении мужчин, которые страдали сахарным диабетом, перенесших не щадящую нервов радикальную простатэктомию и со значительной тяжестью заболевания [430–432]. При оценке биоптата пещеристой гладкой мускулатуры у пациентов, не реагирующих на силденафил, Wespes и соавт. [432] установили, что выраженные сосудистые повреждения, а также атрофия и фиброз пещеристой гладкой мускулатуры — патологические изменения, которые лежат в основе неудач.

Пациенты могут принимать препарат неправильно в связи с неадекватными инструкциями, отсутствием понимания инструкций, побочными эффектами или страхом перед ними [430–432]. Наиболее оптимальный прием оральных ингибиторов ФДЭ-5 — за 1–2 ч перед планируемым половым актом. Маловероятно, что лекарственные препараты будут эффективны, если они принимаются перед половым актом; пища и алкоголь могут еще больше повлиять на максимальные сывороточные концентрации силденафила цитрата®. Аналогично пациенты могут не принимать адекватные дозы в связи с побочными эффектами или страхом перед ними.

Мужчины, у которых сексуальная дисфункция — следствие неверно диагностированной ЭД и у которых основное сексуальное расстройство невосприимчиво к ингибиторам ФДЭ-5, могут ошибочно рассматриваться как пациенты с неэффективностью терапии. К примеру, нет оснований ожидать реакции на ингибиторы ФДЭ-5 у мужчин с расстройством, связанным со сниженным половым влечением, болезнью Пейрони или оргазмическим/эякуляторным расстройством. Тревожность, сопровождающая возобновление сексуальной активности, равно как и неразрешенные проблемы отношений с партнером, могут ослабить реакцию на лечение. Партнер пациента может не

Медицинские книги
@medknigi

стараться или не иметь способности к участию в сексуальной деятельности в связи с проблемами взаимоотношений, сексуальными расстройствами или реальными или ощутимыми проблемами со здоровьем.

Пациентов, которые сообщают о недостаточности удовлетворительной реакции на первоначальный прием ингибиторов ФДЭ-5, необходимо опросить по поводу времени приема препарата, принимаемой дозы и испытываемых побочных реакций. Следует оценить психологические и межпартнерские проблемы. Доза ингибитора ФДЭ-5 должна увеличиваться постепенно в зависимости от переносимости. Если пациент не реагирует на максимальные переносимые дозы ингибиторов ФДЭ-5, их можно комбинировать с вакуумными приспособлениями или интрауретральной терапией. Должна быть рассмотрена терапия второй линии, например внутрипещеристые инъекции. Мужчины, которые не реагируют на ингибиторы ФДЭ-5 и методики терапии второй линии, могут начать считать имплантацию полового члена приемлемой альтернативой [430].

Цена–эффективность

В ходе нескольких исследований оценивали экономическую стоимость лечения ЭД у мужчин в контролируемых планах охраны здоровья [433–437]. Смоделированная на компьютере стоимость силденафила цитрата составила приблизительно $11 000 на один год «качественной жизни» [435]. Эта сумма меньше, чем в отношении других одобренных методов терапии медицинских расстройств, которые стоят менее $50 000–100 000 за год; таким образом, соотношение «цена–эффективность терапии ингибиторами ФДЭ-5» благоприятно в сравнении с одобренными методами лекарственной терапии. На основе других методов анализа было сделано заключение, что ингибиторы ФДЭ-5 и приспособления для вакуумного сокращения наиболее оптимальны по «цене–эффективности» по сравнению с доступными методами терапии [433–437].

На отдельных последних анализах стоимости, связанных с заботой о пациентах, страдающих ЭД, было продемонстрировано, что финансовые нагрузки, накладываемые на пациентов, в контролируемом плане лечения удивительно низки [433–437]. В ходе одного из таких исследований пользы и стоимости ежемесячная стоимость обеспечения сервисов, связанных с ЭД в плане здравоохранения с участием 100 000 членов, составила менее $0,10 на члена [435]. Таким образом, в анализах стоимости и пользы нет информации об отказе многих страховых компаний на покрытие расходов терапии ингибиторами ФДЭ-5.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Вакуумные устройства для индуцирования эрекции

Вакуумное приспособление состоит из пластикового цилиндра, вакуумной помпы и эластичной стягивающей ленты [438–440]. Пластиковый цилиндр прилаживается вокруг полового органа и подсоединяется к вакуумной помпе. Отрицательное давление, создаваемое вакуумом внутри цилиндра, загоняет кровь в половой член, приводя к эрекции. Эластичная лента, соскальзывающая по основанию полового члена, приводит к накоплению в нем крови, поддерживая эрекцию до тех пор, пока резиновая лента удерживается вокруг основания. Стягивающая лента не должна оставаться на месте более 30 мин. Только вакуумные приспособления с механизмом ограничения давления должны рекомендоваться для предотвращения повреждения вследствие высокого вакуума.

Ограниченные данные открытых исследований относительно эффективности вакуумных приспособлений указывают на то, что приборы безопасны, относительно недороги и умеренно эффективны [438–440]. Они могут ухудшить эякуляцию, приводя к задержке семенной жидкости. Некоторые пары не любят отсутствие спонтанности, порождаемое этими приспособлениями. Для успешного применения этих приборов важно взаимодействие партнеров [440].

Медицинские книги
@medknigi

Интрауретральные методы терапии

Интрауретральная система для поставки алпростадила, называемая MUSE (лекарственная уретральная система для восстановления эрекции; VIVUS, Menlo Park, CA), была выпущена в 1997 г. Алпростадил – стабильная синтетическая форма $ПГЕ_1$, которая повышает уровни цАМФ и активирует протеинкиназу А. Она, в свою очередь, стимулирует калиевые каналы, что приводит к выходу ионов калия из клетки. Кроме того, опосредованные протеинкиназой А процессы, в конечном счете, приводят к снижению концентрации кальция, таким образом обеспечивая релаксацию пещеристых гладких мышц и эрекцию полового члена.

Алпростадил, затем вводимый в уретру, абсорбируется через слизистую оболочку уретры и вентральный отдел белочной оболочки в пещеристое тело. В сравнении с внутрипещеристой инъекцией $ПГЕ_1$ внутриуретральный $ПГЕ_1$ легче для применения и обладает меньшей распространенностью побочных эффектов, в особенности фиброза полового члена.

Алпростадил доступен в 125, 250, 500 и 1000 мкг дозировках. В типичных случаях первоначальная доза алпростадила, составляющая 250 мг, вводится у терапевта для наблюдения за изменениями артериального давления или уретрального кровотечения, вторичного по отношению к неправильному введению приспособления в мочеиспускательный канал.

В первоначальных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях сообщается о 40–60% уровнях успешности, определяемых как совершение одного полового акта и более в течение 3-месячного изучаемого периода [441–443]. В клинической практике приблизительно у трети мужчин, принимающих алпростадил внутриуретрально, будет получен ответ [444].

К распространенным побочным эффектам интрауретрального алпростадила относятся боль в половом органе и жжение в мочеиспускательном канале у 30% пациентов [441–444]; его применение может также вызывать головокружение, гипотензию и обмороки у небольшого числа принимающих его. Внутриуретральный алпростадил может вызывать умеренное жжение или зуд во влагалище у сексуального партнера. Внутриуретральный алпростадил не должен применяться мужчинами, чьи партнерши беременны, или теми, кто планирует беременность.

Интракавернозные инъекции вазоактивных агентов (табл. 4.11)

Использование интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов стало краеугольным камнем медицинской коррекции ЭД с начала 1980-х гг. Пациенты могут быть обучены вводить вазоактивный препарат в собственные пещеристые тела при помощи иглы 27-го или 30-го калибра перед планируемым половым актом. Эрекции наступают обычно спустя 15 мин после инъекции и длятся от 45 до 90 мин. Несмотря на то что терапия интракавернозными инъекциями в высокой степени эффективна [445–452], она сопровождается значительно более высокими уровнями осложнений по сравнению с оральной терапией и должна применяться только специалистом, имеющим опыт в использовании этой терапии, и теми, кто может обеспечить неотложную медицинскую помощь своим пациентам в случае серьезных побочных эффектов, таких как приапизм.

Несмотря на то что различные препараты ($ПГЕ_1$, папаверин, фентоламин) применяли поодиночке или в комбинации [445–453], только внутрипещеристый $ПГЕ_1$ был одобрен для клинического использования. Долгосрочные данные относительно эффективности интракавернозной терапии различаются.

Несколько препаратов алпростадила ($ПГЕ_1$) коммерчески доступны (Caverject, Pharmacia; Prostin VR, Pharmacia; Edex, Schwarz Pharma). $ПГЕ_1$ связывается с рецепторами $ПГЕ_1$ на пещеристых гладкомышечных клетках, стимулирует аденилатциклазу, повышает концентрации цАМФ и служит мощным релаксантом гладкой мускулатуры.

Медицинские книги
@medknigi

Обычная доза составляет от 5 до 20 мг, реакция на терапию дозозависима и должна титроваться [445–451].

В ходе одного из плацебо-контролируемых исследований интракавернозная инъекция алпростадила привела к удовлетворительному исполнению полового акта в 90% введений, и в среднем 85% мужчин и их партнерш сообщают об удовлетворительной сексуальной активности [445]. Интракавернозный алпростадил обладает большей эффективностью по сравнению с внутриуретральным алпростадилом [449].

Таблица 4.11. Рекомендации по интракавернозной терапии

- Не назначайте интракавернозную терапию мужчинам, которые страдают психическими расстройствами, гиперкоагуляционными состояниями или серповидноклеточной анемией.
- Не выписывайте интракавернозную терапию мужчинам, которые получают антикоагулянтную терапию или не способны осмыслить риски или принять адекватные действия в случае развития осложнений.
- Назначьте терапевта или уролога, который будет доступен для коррекции неотложных состояний, связанных с осложнениями интракавернозных инъекций, таких как пролонгированная эрекция и приапизм.
- Проинструктируйте пациента о технике инъекции, рисках интракавернозной терапии и шагах, которые должны быть осуществлены в случае пролонгированной эрекции или приапизма.
- Введите первую инъекцию в своем кабинете и понаблюдайте за изменениями артериального давления и сердечного ритма. Это обеспечивает великолепную возможность обучения пациента, наблюдения за побочными реакциями и определения, будет ли у пациента реакция на внутрипещеристую терапию.
- Начните с низких доз алпростадила и титруйте дозу на основе эректильной реакции и продолжительности эрекции.
- Корригируйте дозу алпростадила для достижения эрекции, которая достаточна для полового акта, однако не длится более 30 мин.
- Если эрекция не ослабляется через 30 мин, пациент должен быть проинструктирован в отношении приема таблетки псевдоэфедрина или бретина® либо интракавернозной инъекции фенилэфрина. Если это оказывается неэффективным, пациент должен вызвать назначенного терапевта или уролога и обратиться в отделение неотложной помощи.

Распространенные побочные эффекты интракавернозной терапии включают боль в половом органе, гематому, узлы в пещеристых телах, фиброз полового члена и вероятность пролонгированных эрекций (приапизм, если дольше 4 ч) [445–452]. Несмотря на эффективность этого подхода в отношении ригидных эрекций, многих пациентов не привлекает введение иглы в собственный половой член; соответственно не вызывает удивления высокий уровень отказа в долгосрочном периоде.

Кроме того, можно вводить интракавернозно папаверин, фентоламин, форсколин и ВИП, хотя эти препараты не одобрены FDA [453]. Папаверин, получаемый изначально из семян мака, — неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы, которая увеличивает внутриклеточные уровни цАМФ и цГМФ. Он обладает выраженной способностью провоцировать приапизм и фиброз при длительном применении, а данные об эффективности и долгосрочной безопасности на основании рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний недостаточны. Таким образом, имеется недостаточное количество информации для оценки его эффективности и безопасности.

Фентоламин — конкурирующий α_1- и α_2-адренергический антагонист, который участвует в релаксации гладкой мускулатуры. В качестве монотерапии он обладает минимальной эффективностью, однако применялся в комбинации с другими средствами для потенцирования эффектов [453], при этом данных рандомизированных клинических испытаний об эффективности и безопасности недостаточно. Следовательно, имеется неудовлетворительное количество информации для оценки эффективности и безопасности.

Основная проблема интракавернозных инъекций — приапизм. Пациентам, у которых развивается продолжительная или болезненная эрекция под влиянием $ПГЕ_1$, могут помочь бретин® в дозе 5 мг и псевдоэфедрин® в дозе 60 мг. Если приапизм продолжается дольше 4 ч, пациент должен обратиться за медицинской помощью; для

Медицинские книги
@medknigi

прекращения эрекции будет проведена аспирация сама по себе либо в комбинации с инъекцией α-адренергического препарата. Если это закончилось неудачей, может потребоваться хирургическое лечение для прекращения пролонгированной эрекции; в противном случае могут произойти аксональное повреждение пещеристых гладкомышечных клеток и фиброз.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ

Протезирование полового члена

Протезирование полового члена — инвазивный и дорогостоящий метод, который может быть эффективен для восстановления эректильной функции у пациентов с далеко зашедшими органическими заболеваниями (нет реакции на другие методы терапии, структурные нарушения полового члена, значительная потеря объема пещеристых тел вследствие рака или травматического повреждения) [454–456].

Имплантаты полового члена — парные поддерживающие приспособления, которые устанавливаются в каждом из двух эректильных тел. Существует два основных типа имплантатов полового члена: гидравлический, или заполняемый жидкостью, действующий как надуваемые протезы; мягкий, полуригидный — стержень, который поддается сгибанию, однако всегда остается твердым в половом члене [454–456]. Выпускаются протезы полового члена разнообразных длин и объемов. Хирургическая имплантация обычно занимает менее часа и в большинстве случаев может быть выполнена как амбулаторная процедура под общей или региональной анестезией.

Инфицирование и механическое нарушение функционирования — самые распространенные проблемы, связанные с протезами полового члена. В связи с последними усовершенствованиями материалов и дизайна вероятность механического нарушения функционирования снизилась до 5–10% за первые 10 лет [454–456]. Инфекции встречаются в 1–3% случаях, однако уровни инфицирования могут быть выше при ревизионном хирургическом вмешательстве, в особенности у мужчин с СД.

Общая стоимость имплантации протеза полового члена варьирует от $3000 до $20 000 в зависимости от типа используемого приспособления и клиники, в которой выполняется процедура. Рандомизированные исследования, посвященные эффективности, отсутствуют, однако в ретроспективных анализах сообщается, что более 80% пациентов и 70% партнеров довольны протезами и тем объединяющим началом, которое они привносят в их взаимоотношения [454–457].

Заместительная терапия тестостероном

Терапия тестостероном не улучшает сексуальную функцию у мужчин, страдающих импотенцией, у которых имеются нормальные уровни тестостерона [1, 64, 134, 135, 142]. Нет сведений о том, улучшает ли заместительная терапия тестостероном сексуальную функцию у мужчин, страдающих импотенцией, с пограничными сывороточными уровнями тестостерона. Многие мужчины (однако не все), страдающие импотенцией, с низкими уровнями тестостерона ощущают улучшение своего либидо и общей сексуальной активности при заместительной терапии андрогенами [1, 64, 134, 135]. Такая реакция на дополнение тестостероном даже в этой группе у мужчин вариабельна [1, 134, 135, 142] в связи с сопутствующими другими заболеваниями, такими как СД, гипертензия, ССЗ и психогенные факторы.

ЭД у мужчин среднего и старшего возраста — часто мультифакторное расстройство. Общие причины ЭД включают СД, гипертензию, лекарственные препараты, заболевания периферических сосудов, психогенные факторы и терминальную стадию заболевания почек. Многие из этих факторов часто сочетаются у одного и того же пациента. Следовательно, неудивительно, что терапия одним тестостероном не может улучшить сексуальную функцию у мужчин с андрогенной недостаточностью. Тестостерон индуцирует деятельность NOS [130, 131], обладает трофическим воздействием на

Медицинские книги
@medknigi

пещеристые гладкие седалищно-пещеристые и луковично-губчатые мышцы [132], усиливает кровоток [145] и, по всей вероятности, является необходимым фактором для достижения оптимальной венозной окклюзии в моделях на животных [129]. Соответственно, существует вероятность того, что тестостерон может улучшать реакцию на ингибиторы ФДЭ-5; однако, как обсуждалось выше, в рандомизированных исследованиях не показано превосходства тестостерона над плацебо в улучшении эректильной функции у мужчин с ЭД и низким уровнем тестостерона, у которых оптимизирована доза ингибиторов ФДЭ-5 [148].

Методы терапии с недоказанной или ограниченной эффективностью

Существующие данные об эффективности тразодона [458] или йохимбина гидрохлорида [459] недостаточны для обоснования их использования у мужчин с ЭД. Опубликованные данные об эффективности фитотерапии сложно интерпретировать в связи с отсутствием стандартов производства препаратов, загрязнением фитопродуктов ингибиторами ФДЭ-5 и недостаточностью данных рандомизированных клинических испытаний [460–464]. Анализ одного из этих испытаний — в отношении корейского красного женьшеня — показал, что продукт эффективен для лечения ЭД [180]; эти данные нуждаются в дополнительном подтверждении. Икарлин представляет собой флавоноид, производное нескольких видов растений, экстракты которого используются в травяной медицине в качестве афродизиака и для улучшения эректильной функции [464]. Дипиридамол также ингибирует ФДЭ-5 и может усиливать эффекты NO. 4-метилпиперазин и пиразропиримидин, компоненты экстракта из лишайника рода Xanthoparmelia, также могут ингибировать ФДЭ-5 [463]. Таким образом, использование этого или других фитотерапевтических препаратов не рекомендуется [463].

Апоморфин[R], ингибитор ФДЭ-5, также функционирует в качестве агониста допамина и действует центрально для инициации эрекции; его основной побочный эффект — тошнота.

Генная терапия и эректильная дисфункция

Цель генной терапии ЭД заключается во введении нового генетического материала в пещеристые гладкомышечные клетки в попытке восстановления нормальной клеточной и физиологической функции для осуществления терапевтического эффекта [465–467]. Генная терапия включает введение требуемого гена в тело, доставку гена в целевую клетку и экспрессию терапевтического продукта.

Генная терапия была предложена в качестве перспективного метода лечения заболеваний, которые имеют сосудистое происхождение, таких как атеросклероз, застойная сердечная недостаточность и легочная гипертензия [465–467]. Предполагают, что генная терапия может быть также применена для лечения сосудистых заболеваний полового члена, поскольку ЭД в большинстве случаев — проявление сосудистого заболевания.

Одно из преимуществ применения генной терапии для лечения ЭД — легкодоступное наружное расположение полового органа [465–467]. Следовательно, вокруг основания полового члена может быть наложен жгут и требуемый ген может быть введен непосредственно в пещеристые тела без проникновения в системный кровоток. Это особое преимущество по сравнению с другими методиками, при которых вектор, кодирующий требуемый ген, вводят в системный кровоток. Системный подход может спровоцировать системные побочные эффекты, включая введение гена в неверный орган или сосудистое ложе. Однако потенциальные побочные эффекты минимизируются, когда векторы для генной терапии применяют для лечения ЭД, поскольку половой член имеет свою собственную наружную систему циркуляции, позволяющую перенести и локализовать ген в одном органе, тем самым снижая риск системного переизбытка.

Медицинские книги
@medknigi

Кроме того, число клеток, которые могут быть трансфектированы для терапевтического воздействия, часто бывает трудно вычислить. Однако в половом члене только небольшое число клеток нуждается в том, чтобы быть трансфектированными, потому что гладкомышечные клетки пещеристых тел взаимосвязаны посредством щелевидных соединений, которые переносят молекулы вторичных мессенджеров и ионов к ряду взаимодействующих гладкомышечных клеток [465–467]. Кроме того, низкий уровень кругооборота сосудистых гладкомышечных клеток в половом органе позволяет требуемому гену экспрессироваться на протяжении длительного времени.

Современные стратегии генной терапии для лечения ЭД сфокусированы на молекулах, которые регулируют релаксацию гладкой мускулатуры тел или увеличивают неоваскуляризацию (табл. 4.12) [465–467]. Было исследовано несколько генов-кандидатов, в том числе ген индуцируемой половым членом NOS, ген синтазы

Таблица 4.12. Физиологические мишени для генной терапии

Ген-мишень	Вектор и механизм	Ссылка
Изоформы оксида азота	Увеличение активности eNOS, nNOS и iNOS в пещеристых гладких мышцах	Champion, 1999; Bivalacqua, 2000, 2003, 2005; Gonzalez-Cadavid, 2004; Kendirci, 2005; Wessels, 2006
Протеиновый ингибитор NOS (PIN)	Антисмысловые и короткие шпилечные конструкции РНК, направленные на PIN (протеиновый ингибитор NOS)	Magee et al., 2007
Макси-K^+-канал	Перенос макси-K^+-каналов с использованием плазмидного вектора, который несет hSlo/кальций-активируемый канал-ген, кодирующий α-субъединицу макси-K^+-канала. В первом клиническом исследовании показана безопасность и эффективность генной терапии	Christ et al., 2002, 2004, 2004; Melman 2003, 2005, 2006, 2007, 2008; So et al., 2007
PKG-1α	Рекомбинантные репликационно-дефицитные аденовирусы, несущие PKG-1α	Bivalacqua et al., 2007
VEGF	Перенос кДНК VEGF в крысиные пещеристые тела для обеспечения неоваскуляризации	Rogers et al., 2003; Buchardt et al., 2005; Dall'Era et al., 2008
Angiopoietin-1	Аденовирусный перенос человеческого ангиопоэтина-1	Ryu et al 2006; Jin et al., 2010
BDNF	Аденовирусный перенос нейротрофического фактора, производного головного мозга	Rogers et al., 2005; Gholami et al., 2003
Ген нейротрофина 3	Перенос гена нейротрофина 3 с использованием вектора ВПГ	Bennett et al., 2005
Неутурин	Неутурин (NTN), член семейства нейротрофических факторов, производных линии глиальных клеток (GDNF)	Kato et al., 2009
ВИП	Трансфекция/трансформация пещеристых тел крыс с сахарным диабетом, получающих лечение стрептозотоцином с применением pcDNA3/рекомбинантной плазмиды pcDNA3, несущих кДНК ВИП	Shen et al., 2005
CGRP	Аденовирусный перенос CGRP у крыс старшего возраста	Bivalacqua et al., 2001; Deng, 2004
Супероксиддисмутаза	Аденовирусный перенос гена внеклеточной супероксиддисмутазы, введенного в кавернозные тела	Bivalacqua 2003; Brown, 2006; Lund, 2007
Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)	Аденовирусный перенос гена ИФР-1	Pu et al., 2007

Примечание. CGRP — кальцитонин-ген родственный пептид; eNOS — синтаза эндотелиального оксида азота; ВПГ — вирус простого герпеса; iNOS — индуцируемая синтаза оксида азота; nNOS — нейрональная синтаза оксида азота; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; ВИП — вазоактивный интестинальный полипептид.

Воспроизведено с разрешения из Christ G.J., Hodges S. Molecular mechanisms of detrusor and corporal myocyte contraction: identifying targets for pharmacotherapy of bladder and erectile dysfunction // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147. Suppl 2. S41–S55.

Медицинские книги
@medknigi

эндотелиального оксида азота (*eNOS*), вазоактивный интестинальный полипептид (*VIP*), кальцитонин-ген родственный пептид (*CGRP*), ген макси-K^+-канала, *VEGF* и ген нейротрофического фактора головного мозга ангиопоэтин-1, неутурин (член семейства нейротрофических факторов, производных линии глиальных клеток), супероксиддисмутаза, ИФР-1, протеинкиназа G (PKG-1α) и Rho A/ Rho-киназа [465–475] (см. табл. 4.12). Для переноса экзогенных генов используются различные векторы, включая аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, ретровирусы, вирусы Синдбис, репликационно-дефицитные частицы ретровирусов, липосомы, «голую ДНК» и золотые наночастицы [465–481].

Группа Garban [468] впервые продемонстрировала, что генная терапия может быть проведена в половом члене путем использования депротеинизированной ДНК, кодирующей ген синтазы индуцируемого половым членом оксида азота, приводя к физиологическому улучшению у стареющих крыс. Christ и соавт. позднее показали, что инъекция hSlo цДНК, которая кодирует макси-K^+-каналы человеческих гладких мышц, в крысиные пещеристые тела может усилить формирование щелевидных соединений и облегчить эректильные реакции на стимуляцию нервов у стареющих крыс [469].

Было продемонстрировано, что аденовирусные конструкции, кодирующие *eNOS* и *CGRP*, возвращают вспять связанную со старением ЭД у крыс [470, 471]. В ходе этих исследований экспрессия обоих *eNOS* и *CGRP* поддерживается на протяжении, как минимум, 1 мес в пещеристых телах крысиного полового члена. Через 5 дней после трансфекции вирусами AdCMVeNOS или AdRSVeNOS у стареющих крыс отмечается увеличение эректильной функции, которое определяется стимуляцией пещеристых нервов и фармакологической инъекцией эндотелий-зависимого вазодилататора ацетилхолина и ингибиторов ФДЭ-5 зaприната™ и силденафила [470, 471].

В процессе одного из исследований внутривенная инъекция аденосателлитного вируса, несущего ген производимого головным мозгом нейротрофического фактора, улучшила эректильную функцию после повреждения пещеристого нерва [475]. Этот нейротрофический фактор предположительно восстановил нейрональную *NOS* в большом тазовом ганглии, таким образом облегчая восстановление эректильной функции после билатерального повреждения пещеристого нерва [475].

Анализ других исследований свидетельствует о том, что внутрипещеристая инъекция сосудистого эндотелиального фактора роста и опосредованная аденосателлитным вирусом терапия геном сосудистого эндотелиального фактора роста обращают вспять вазогенную ЭД у крыс [472, 473].

Эти ранние, но инновационные исследования мишеней для генной терапии, включая CGRP, супероксиддисмутазу и Rho-A/Rho-киназу, предоставили экспериментально доказанные данные о технической выполнимости переноса гена *in vivo*. Переход доклинических результатов в клинические исследования происходит медленно, и к настоящему времени не получено успешных результатов.

Ion Channel Innovations, Inc. завершило исследование медленных калиевых каналов у мужчин с ЭД [95, 477, 478]. В этом исследовании выполняли прямые инъекции в половой член 11 пациентов с ЭД макси-K^+-канала, «голой ДНК», несущей кДНК человека, кодирующую гены α-субъединицы макси-K^+-канала гладких мышц человека. У больных, которые получили максимальную дозу макси-K^+-канала, отмечалось статистически значимое улучшение эректильной функции, которое сохранялось в течение 24 недель. В этом исследовании показана эффективность и безопасность инъекции «голой ДНК» в половой член [477, 478]. В настоящее время продолжаются исследования макси-K^+-канала у больных с гиперактивным мочевым пузырем. Кроме того, проводились исследования I фазы по генной терапии с использованием эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста гепатоцитов у пациентов с заболеваниями периферических сосудов и хронической ишемией

Медицинские книги
@medknigi

конечностей и для профилактики рестеноза стента. Результаты показывают низкую частоту серьезных нежелательных явлений. Однако в исследованиях II фазы не подтверждена эффективность лечения. Таким образом, ранние результаты генной терапии еще далеки от клинической практики. Успешная генная терапия может потребовать введения нескольких продуктов генов с использованием векторов с более высокой эффективностью трансфекции, большим числом клеток-мишеней и более длительным действием, которое затем можно реализовать с современным поколением векторов.

Потенциал терапии стволовыми клетками

За прошедшее десятилетие значительно возрос интерес к трансплантации стволовых клеток костного мозга, жировой ткани или скелетных мышц в кавернозные тела [482–490]. Однако становится очевидным, что стволовые клетки, даже при инъекциях в кавернозные тела, быстро выводятся из полового члена и попадают в костный мозг [482–490]. Механизм описанного улучшения интракавернозного давления после введения стволовых клеток в кавернозные тела остается неизученным [485]. Безопасность и эффективность терапии стволовыми клетками у людей также не подтверждена. Мы не знаем, могут ли человеческие мезенхимальные стволовые клетки (чМСК) дифференцироваться в функциональные гладкомышечные клетки кавернозных тел и восстанавливать эректильную функцию. Также неизвестны отдаленные результаты, включая опухолегенный потенциал трансплантированных клеток-предшественников.

чМСК — привлекательные переносчики генов для многих целей, поскольку они могут реплицироваться *in vitro*, а также *in vivo*, обеспечивая обширный пул клеток [486, 487]. В ходе первоначальных исследований было продемонстрировано, что крысиные МСК, культивированные *ex vivo* и трансформированные [486, 487], а затем имплантированные в кавернозные тела, способны к экспрессии интересующего генного продукта [482–487]. В настоящее время также изучается терапия стволовыми клетками, которые несут ангиогенные или нейротрофические гены или белки. Хотя в ряде исследований на животных описано улучшение эректильной функции после трансплантации чМСК, в литературе опубликовано мало данных относительно длительной выживаемости стволовых клеток в гладких мышцах кавернозных тел или подтверждений дифференцировки трансплантированных стволовых клеток в эндотелиальные клетки или гладкомышечные клетки кавернозных тел [482–490].

Лечение ретроградной эякуляции

В сериях случаев описано положительно влияние метоксамина, имипрамина, мидодрина и эфедрина, хотя к настоящему времени не проводилось РКИ [491–493]. Для восстановления фертильности у мужчин с ретроградной эякуляцией может потребоваться выделение сперматозоидов из мочевого пузыря после сексуальной стимуляции или электростимуляции и ВРТ, включая внутриматочную инсеминацию или фертилизацию *in vitro* с инъекцией сперматозоидов в цитоплазму или без нее [494–497].

ЛЕЧЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

Психотерапевтические методы представляют собой краеугольный камень лечения женской сексуальной дисфункции; в 2013 г. Frühauf и соавт. [498] провели систематический обзор и метаанализ этих методов. На экспериментальной основе в ряде исследований изучали небольшое число препаратов (см. табл. 4.13).

Медицинские книги
@medknigi

Лечение снижения сексуального влечения и возбуждения у женщин

Лечение расстройств сексуального влечения и возбуждения начинается с объяснения циркулярной модели сексуального ответа (см. рис. 4.1, Б) в качестве основы для обсуждения проблемных областей с одним или, предпочтительно, обоими партнерами. При выявлении недостаточной эмоциональной близости следует уточнить нормальность низкого интереса к сексуальности; показано направление пар на консультирование. Когда причина заключается в отсутствии сексуального контекста и стимулов, как правило, достаточно простого указания на необходимость адекватного окружения и эротических стимулов, но в ряде случаев следует направлять женщину к секс-терапевту. Несексуальные раздражители, страхи о результатах сексуальной функции, самостоятельное наблюдение за сексуальным ответом, тревожность, низкая самооценка и депрессия прерывают ментальную оценку стимулов. Важно учитывать и разъяснять эти проблемы. Основные методы лечения включают когнитивную терапию, секс-терапию и психообучение.

ПСИХООБУЧЕНИЕ

Психообучение включает предоставление информации и одновременное побуждение женщины к участию в обмене мыслями и чувствами, возникающими во время сеанса, которые затем рассматриваются и оцениваются. Оно включает в себя обучение когнитивным методам и помогает развеять широко распространенные мифы о сексуальности у женщин (например, о том, что отсутствие желания перед сексуальной активностью свидетельствует о сексуальной дисфункции). Кроме того, можно использовать библиографический справочник с материалами для самостоятельного чтения или видео. Некоторым женщинам необходимо предоставлять информацию по анатомии и физиологии.

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) помогает женщине понять, подвергнуть сомнению и со временем изменить свою негативную и зачастую катастрофическую самооценку, связанную с сопутствующими заболеваниями, включая эндокринные расстройства или бесплодие. Некоторые из преувеличенных или катастрофических мыслей, поддающихся когнитивной терапии, включают «Секс только для хороших женщин», «Я больше не могу иметь детей, поэтому я больше не привлекательна в сексуальном плане» и «Если половой акт слишком болезненный, никто не захочет совершать его со мной». Первый шаг включает выявление этих искаженных/неадекватных мыслей: после этого проводится изменение этих мыслей на другие, более обоснованные. Развивается эмпирическая поддержка преимущества от таргетного познания и эмоций во время полового акта для повышения физического и субъективного возбуждения [42, 499].

ОСНОВАННАЯ НА ОСОЗНАННОСТИ КОГНИТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Новым для западной медицины является добавление основанной на осознанности терапии, которая эффективна у женщин с сексуальной дисфункцией без сопутствующей патологии [500, 501], онкологическими заболеваниями тазовых органов [503] и провоцируемой вестибулодинией [503]. Основанная на осознанности терапия — это медитация в восточной медицине: познаваемый навык заключается в полном восприятии и принятии всего, что ощущается в данный момент. Внимание усиливается постепенной возможностью выявлять мысли, возникающие в этот момент, вне зависимости от того, ориентированы они на будущее или прошлое, но не участвовать в них, смотреть на отрицательные или положительные мысли более отдаленно, как

Медицинские книги
@medknigi

будто это просто ощущения, но не похожие на физические. Практика когнитивной терапии, основанной на осознанности, нацеливает внимание на сексуальные ощущения, а не на самооценку. Функциональные исследования головного мозга до и после терапии поддерживают клинические данные о уменьшении самонацеливания ощущений и эмоций, включая боль и тревожность [504–506]. Кроме того, можно предоставить общественные ресурсы или материалы в сети Интернет для практики когнитивной терапии.

Недавно предложена адаптивная форма КПТ, совмещенная с основанной на осознанности терапией – метод называется когнитивной терапией, основанной на осознанности. Регулярные занятия являются важнейшим компонентом лечения. Как и для КПТ, познается навык выявления неправильных мыслей, включая критические или оценивающие, но с простым осознанием их наличия и пониманием того, что они просто представляют собой ментальные явления, необязательно правду; нет акцента на изменение мыслей. Такой вид психотерапии используется для профилактики тревожных расстройств и депрессии и адаптирован для лечения расстройств возбуждения и влечения и хронической боли при провоцируемой вульводинии [500, 501, 503, 507].

Современные клинические исследования включали использование подробных руководств по лечению для врачей и отдельную версию для пациентов. Целью является предоставить достаточно подробную информацию для врачей, не психиатров, и специалистов, не занимающихся сексуальной медициной, чтобы проводить КПТ и основанную на осознанности когнитивную терапию в небольших группах женщин. Такой групповой формат всегда считается предпочтительным [508].

СЕКС-ТЕРАПИЯ

Секс-терапия, как правило, нацелена на технике концентрации на ощущениях, при которой каждый партнер по очереди дает и получает чувственное удовольствие и впоследствии сексуальные прикосновения, объятия и поцелуи. Вначале прикосновения к области гениталий и молочным железам запрещены. Идея любой цели или ожиданий отвергается. Пара вместе с врачом решает, когда можно прикасаться к области гениталий и молочным железам. В конечном итоге, можно включить сексуальный акт (вагинальную пенетрацию или фаллоимитатор), но не в качестве главного акцента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

В литературе представлены ограниченные данные по отдаленному влиянию психологической терапии при женской сексуальной дисфункции. Недавно проведен систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований по женской и мужской сексуальной дисфункции, опубликованных до 2009 г. [498]. Ни в одном из исследований не было сделано акцента на пациентах с эндокринными расстройствами. Общим выводом стало то, что психосоциальные вмешательства эффективны для коррекции сексуальной дисфункции. У женщин с сексуальной дисфункцией, связанной с гормональными изменениями на фоне лечения рака молочной железы, результаты систематического обзора свидетельствуют, что наиболее эффективным мероприятием являются парные психообразовательные вмешательства, включая элементы секс-терапии [509].

Лечение оргазмических расстройств у женщин

Хотя в клинической практике для лечения женщин с оргазмическими расстройствами используются методы КПТ и обучение основанной на осознанности когнитивной терапии, в литературе опубликованы ограниченные данные. В метаанализе 2013 г. выявлено явное преимущество в уменьшении симптомов и повышении

Медицинские книги
@medknigi

сексуальной удовлетворенности у женщин с оргазмической дисфункцией, но в него включено всего 3 исследования [498]. К настоящему времени отсутствует фармакологическое лечение оргазмической дисфункции. В одном исследовании со строгими критериями включения силденафил уменьшал оргазмическую дисфункцию, связанную с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [510], а в недавно проведенном небольшом исследовании не показано эффективности трансдермального тестостерона в улучшении сексуальной функции по сравнению с плацебо, с показателем шкалы самооценки сексуальности Sabbatsberg в виде первичного оцениваемого критерия [511]. Однако терапия тестостероном была связана со статистически значимым повышением количества удачных сексуальных актов (SSEs) в месяц. В настоящее время ожидается подтверждение этих результатов и оценка их клинического значения (табл. 4.13).

Таблица 4.13. Применение препаратов для исследовательского лечения женской сексуальной дисфункции

Тип сексуальной дисфункции	Механизмы дисфункции	Тип препаратов	Использование препаратов не по одобренным показаниям или исследовательские лекарственные препараты	Комментарии
Расстройство сексуального интереса/влечения	Потеря возбудимости головного мозга в ответ на сексуальные стимулы	Препараты со специфическим профилем агонистической/антагонистической активности к различным подтипам серотониновых рецепторов	Флибансерин: агонист 5HT1A-рецепторов и антагонист 5HT2A, слабый частичный агонист D4-рецепторов	Препарат недавно одобрен FDA, несмотря на ограниченную эффективность и возможные серьезные побочные эффекты [521a]
		Агонисты меланокортина	Бремеланотид-синтетический пептид, аналог/агонист α-меланоцит-стимулирующего гормона, действующий на MCR1, MC3R и MC4R рецепторы	В небольших РКИ показана эффективность у пациентов с расстройством возбуждения при использовании назальной формы в домашних условиях за 45 мин до полового акта [73]. Спонсор приостановил исследование.
		Агонисты дофаминовых рецепторов	Бупропион	В одном небольшом 4-месячном исследовании отмечалось повышение возбудимости и сексуального ответа и не выявлено увеличения сексуального влечения у женщин пременопаузального возраста без депрессии
Расстройство генитального возбуждения: недостаток эстрогенов	Потеря генитального набухания в ответ на сексуальные стимулы	Обеспечивающие локальные субстраты для интракринного синтеза эстрогенов и тестостерона	Локальная вагинальная терапия ДГЭА	В недавно проведенном РКИ III фазы показано повышение степени созревания влагалищного эпителия, снижение pH и всех доменов сексуального ответа на фоне локальной терапии ДГЭА в течение 12 нед [558]

Медицинские книги
@medknigi

Окончание табл. 4.13

Тип сексуальной дисфункции	Механизмы дисфункции	Тип препаратов	Использование препаратов не по одобренным показаниям или исследовательские лекарственные препараты	Комментарии
	Потеря генитального набухания в ответ на сексуальные стимулы	Селективные тканевые регуляторы активности эстрогенов с андрогенными и гестагенными свойствами	Тиболон	В РКИ, включавшем женщин с нарушением сексуальной функции, обнаружено пограничное преимущество тиболона над комбинированной терапией 50 мкг эстрадиола и 140 мкг норэтистерона [112]
Расстройство генитального возбуждения, несмотря на восстановление уровня эстрогенов	Потеря генитального набухания в ответ на сексуальные стимулы	Усиливающие действие NO и ингибиторов ФДЭ-5	Силденафил, тадалафил, варденафил	Важной проблемой является дифференциация подгруппы женщин с расстройством генитального возбуждения, у которых снижено генитальное набухание. В небольших РКИ у пациентов с сахарным диабетом [146] и рассеянным склерозом [116] подтверждена умеренная эффективность силденафила
Расстройство оргазмической функции, связанное с серотонинергическими антидепрессантами	Раннее испытываемый оргазмический ответ отсутствует или значительно отсрочен	Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил	В недавно проведенном РКИ с очень строгими критериями включения показана эффективность дозы 50–100 мг [510]

* Включены только те РКИ, в которых тестостерон использовали для поднятия плазменного уровня до физиологических значений у молодых женщин.

Обратите внимание: перечислены только те препараты, о которых опубликовано хотя бы одно рандомизированное испытание.

Примечание. ДГЭА – дегидроэпиандростерон; ГТ – гормональная терапия; NO – оксид азота; ФДЭ – фосфодиэстераза; РКИ – рандомизированное клиническое испытание.

Адаптировано с разрешения из Basson R. Sexual dysfunction in women // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354 (14). P. 1497–1506. Copyright 2006. Massachusetts Medical Society. Все права защищены.

Генитально-тазовые боли/расстройство пенетрации (диспареуния и вагинизм)

Наиболее частым типом диспареунии является провоцируемая вестибулодиния, которая встречается у 12–18% женщин [512]. Этот и другие типы диспареунии у женщин с вульвовагинальной атрофией, как правило, вызваны гипертонусом мышц таза и рефлекторными непроизвольными сокращениями при ожидании пенетрации. По этой причине в DSM-5 объединены термины диспареунии и вагинизма. Безболезненное четырехмерное УЗИ промежностным доступом для морфометрии мышц тазового дна у женщин с провоцируемой вульводинией подтвердило изменения в покое (небольшая площадь щели мышцы, поднимающей задний проход, небольшой

Медицинские книги
@medknigi

аноректальный угол, свидетельствующие о повышенном тонусе) и при максимальном сокращении. Эти результаты соответствуют слабости и плохому контролю над тазовыми мышцами [513]. В план лечения боли при половом акте часто входит физиотерапия мышц тазового дна.

ЛЕЧЕНИЕ ПРОВОЦИРУЕМОЙ ВЕСТИБУЛОДИНИИ

В настоящее время не выявлено связи между провоцируемой вестибулодинией и эндокринными нарушениями, но представляет интерес недавнее открытие полиморфизма в гене гуанозинтрифосфат-циклогидролазы (*GCH1*). Специфический полиморфизм одного нуклеотида (SNP) в гене *GCHI* связан с повышением болевого порога. Хотя отсутствует корреляция между провоцируемой вестибулодинией и больпротективной комбинацией GCH1 SNP, у пациентов со специфической комбинацией SNP, принимающих ОК, снижен болевой порог [514]. Эти результаты соответствует клиническим данным о том, что в ряде случаев при провоцируемой вестибулодинии эффективна отмена ОК [515].

В РКИ оральных и местных препаратов для лечения провоцируемой вестибулодинии оценивали трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, лидокаин, флуконазол, кромоглициевая кислота (Кромолин*) и нифедипин. В них показан сопоставимый анальгетический эффект по сравнению с плацебо [516]. Экспериментальный ботулотоксин уступает по эффективности плацебо в снижении сексуального стресса [516]. Поскольку медикаментозное лечение провоцируемой вестибулодинии дает неудовлетворительные результаты, в настоящее время рекомендуется междисциплинарный биопсихосексуальный подход [517, 518].

Хотя женщины редко предпочитают этот метод, в ряде случаев эффективна хирургическая вестибулэктомия. Однако она имеет много исключающих факторов [519] и, как правило, помогает в основном женщинам с приобретенной, а не пожизненной вестибулодинией. Другие частые отрицательные прогностические факторы для эффективности вестибулэктомии включают сопутствующее напряжение мышц, диффузную аллодинию краев интроитуса, вовлечение протоков желез Скене, отказ от секс-терапии, если она предлагается, а также депрессию и тревожность. Отрицательные прогностические факторы для всех методов лечения включают брезгливость и страх загрязнения, эротофобию (тенденция к отрицательной оценке сексуальных стимулов), сопутствующую депрессию и тревожность [520].

В последних исследованиях предложена расширенная модель стресса при хронической боли [520, 521], с акцентом на аллостаз, который представляет собой физиологическое состояние, поддерживаемое различными механизмами, обеспечивающее адаптацию к стрессу в отдаленной перспективе. Аллостатическая нагрузка/перегрузка [522] отражает изнашивание систем организма, включая головной мозг, при избыточном стрессе. Учитывая истощение и отрицательные последствия рецидивирующей боли, стресс, вызванный болевыми расстройствами, поддерживает порочный круг. Он особенно применим к боли при провоцируемой вестибулодинии: недавно описана стресс-вызванная и поддерживающая модель боли [516], аналогично порочному кругу, предложенному для мигрени [521]. Личностные особенности женщин с провоцируемой вестибулодинией, включая негативную самооценку и страх негативной оценки другими лицами, предрасполагают к осознанию своей сексуальности как сниженной или даже неадекватной. Стрессовая модель боли подразумевает, что сексуальный стресс не только вносит вклад в хронический гипертонус мышц тазового дна, но также поддерживает усиленную реактивность болевых реакций от нисходящей модуляции, связанной с нейропластичностью. Причина сенситизации в нервной системе точно не установлена, но, вероятно, относится к внутреннему стрессу. По сравнению с лицами контрольной группы у женщин с провоцируемой вестибулодинией выше исходный уровень депрессии и тревожности, а также перфекционизм, зависимость от

Медицинские книги
@medknigi

вознаграждения, страх отрицательной оценки, повышена частота личности типа D, самолюбия, избегания вреда, гиперчувствительности к боли и застенчивости [523–527].

Учитывая, что расстройства настроения встречаются так же часто, как и провоцируемая вестибулодиния, лечение должно быть направлено на коррекцию боли и депрессии/тревожности. Получены данные об эффективности КПТ с сохранением результатов в течение более 2 лет наблюдения [528]. У женщин с провоцируемой вестибулодинией часто встречается катастрофический тип мышления, который корректируется методами КБТ [529]. У них также наглядно выражено отсутствие самопринятия, которое считается стрессом, поддерживающим боль, и для его коррекции проводится основанная на осознанности когнитивная терапия, учитывая, что ее ключевым компонентом является принятие. В группе вмешательств, основанных на осознанности, у пациентов, находящихся в листе ожидания, подтверждено краткосрочное статистически значимое уменьшение вестибулярной боли, вызванной марлевым тампоном, и улучшение психологических критериев боли [503, 508].

ЛЕЧЕНИЕ ФОБИЧЕСКОГО РЕФЛЕКТОРНОГО СОКРАЩЕНИЯ МЫШЦ (ВАГИНИЗМА)

Повышенный тонус тазовых мышц, часто в сочетании с напряжением других мышц, может быть единственным изменением при физикальном исследовании у женщин с диспареунией или болезненными, но безуспешными попытками совершить пенетрацию. Лечение, как правило, под контролем врачей, занимающихся физиотерапией тазового дна, включает постепенную десенситизацию и расширение влагалища с помощью различных методов релаксации и введения предметов [530]. Предпочтительно избегать термина бужирование, поскольку женщины боятся, что лечение приведет к растяжению (болезненному) влагалища. Для снижения тревожности часто проводится психотерапия, включая основанную на осознанности когнитивную терапию и КПТ [531]. В контролируемом исследовании пациентов, находящихся в листе ожидания 2013 г. по физиотерапии в клинике, показаны более высокие результаты, чем при стандартных рекомендациях по проведению ее в домашних условиях [532].

Терапия тестостероном при сексуальной дисфункции у женщин

Как обсуждалось выше, у женщин с сексуальной дисфункцией определяется дефицит тестостерона или в виде снижения уровня самого тестостерона, или его метаболитов. Проведен ряд РКИ терапии тестостероном, большинство из которых включало женщин постменопаузального возраста. В эти исследования преимущественно вошли женщины со снижением сексуального влечения после менопаузы, у которых оно вызывает стресс. Критерии включения в эти исследования не соответствовали диагностическим критериям DSM-IV, гипоактивному снижению сексуального влечения или новому определению расстройства сексуального влечения/возбуждения в классификации DSM-5.

В первой серии РКИ показано статистически значимое улучшение числа SSEs от 2–3 до 5 в месяц в группе активного препарата и до 4 в месяц в группе плацебо. Тестостерон вводили трансдермально в виде пластыря с номинальным всасыванием 300 мкг/сут. Доза 150 или 450 мкг/сут была неэффективной [533]. У значительно количества женщин уровень тестостерона и ДГТ превышал верхнюю границу нормы [534]. Активный препарат превосходил плацебо по улучшению возбуждения, удовольствия, оргазма, самооценки внешнего вида и восприимчивости.

Медицинские книги
@medknigi

Эти исследования по тестостерону преимущественно включали женщин с хирургической менопаузой, но в одно исследование пластыря также вошли пациентки с естественной менопаузой [535]; их результаты были сопоставимы. В два исследования входили женщины с естественной и хирургической менопаузой, которые не получали эстрогены. В одном из них показано статистически значимое повышение числа SSEs в группе естественной менопаузы, чего не наблюдалось в небольшой группе больных с хирургической менопаузой [536]. Только 464 из 814 женщин завершили лечение, с аналогично высокой частотой отказа во всех 3 группах. Во втором исследовании 272 женщин с естественной менопаузой, из которых 73% не получали системной терапии эстрогенами, отмечалось статистически значимое увеличение SSEs [537].

На основании этих исследований, проведенных одним спонсором, трансдермальный тестостерон зарегистрирован в Европе (но не в Северной Америке и других странах) для лечения женщин с хирургической менопаузой и сохраняющимся снижением сексуального влечения, вызывающим стресс, несмотря на адекватную терапию эстрогенами, за исключением конъюгированных лошадиных эстрогенов. Хотя также зарегистрирован пластырь, он больше не доступен в Европе из-за низких продаж.

ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ

В отличие от предыдущих результатов, в двух крупных РКИ III фазы, проведенных разными спонсорами, включавших 1172 женщины постменопаузального возраста, примерно половина из которых получали системную терапию эстрогенами, не выявлено преимущества трансдермального тестостерона в виде геля перед плацебо [538]. Подробности исследований не доступны, поскольку они не были опубликованы. Критерий включения, снижение сексуального влечения, вызывающее стресс, в постменопаузальном возрасте, не отличался от ранее проведенных РКИ; конечными точками было число SSEs в месяц и уровень сексуального влечения по данным ежедневных дневников.

В литературе представлено мало информации по влиянию тестостерона у женщин пременопаузального возраста. В исследовании 261 пациентки с потерей сексуальной удовлетворенности выявлена минимальная эффективность тестостерона [539].

ТЕСТОСТЕРОН В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

В одном небольшом исследовании оценивали фармакологическую дозу тестостерона (0,5 мг под язык) для повышения внимания к эротическим стимулам у женщин со сниженным влечением [540]. Тестостерон комбинировали с силденафилом, ингибитором ФДЭ, для увеличения генитального набухания. У женщин с исходно высоким уровнем подсознательного внимания к эротическим стимулам (измерялся по маскированной версии эмоционального теста Струпа) комбинированное лечение не оказывало никакого влияния, и фактически монотерапия тестостероном снижала внимание к эротическим стимулам. Однако у женщин с исходным снижением возбудимости или чувствительности к эротическим стимулам наблюдалось увеличение физиологического генитального набухания и повышение восприятия генитальных ощущений и сексуального влечения при просмотре эротического видео. Безопасность периодического использования доз тестостерона, значительно превышающих физиологические, остается неизученной.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ У ЖЕНЩИН

Основным ограничением исследований по терапии тестостероном в настоящее время являются характеристики популяции. В исследования включают женщин со снижением сексуального влечения после менопаузы, большинство из которых сохраняют способность к возбуждению и сексуальному удовлетворению, по

Медицинские книги
@medknigi

крайней мере, в части случаев (в среднем 50%). Таким образом, акцент сделан на отсутствии сексуального влечения между сексуальными контактами. Однако в исследованиях подтверждено, что это соответствует нормальной сексуальной реакции у женщин. Хотя у большинства из 3250 женщин различной этнической принадлежности среднего возраста в исследовании SWAN отмечалось умеренное или крайнее сексуальное удовлетворение, они никогда или очень редко испытывали влечение [541]. В онлайн-опросе 3687 молодых женщин 1865 рассматривались как не имеющие сексуальной дисфункции, что подтверждалось легким сексуальным возбуждением, почти одна треть этой группы редко или никогда не начинали сексуальный контакт с ощущением сексуального влечения [542]. Как отмечалось выше, считается, что модель сексуального ответа у человека, основанная на стимулах и мотивации, более точно отражает сексуальный опыт, а влечение является одной из многих причин или мотиваций к сексу. Если влечение отсутствует в начале сексуального события, эффективная стимуляция может быть триггером как влечения, так и возбуждения.

В клинические исследования включали преимущественно женщин с удовлетворительным сексуальным опытом в 50% случаев, что вызвало критику, поскольку у них, возможно, не было биологической причины или стойкой сексуальной дисфункции, которая бы требовала гормональной терапии [543–545]. В исследованиях женщин постменопаузального возраста показано улучшение показателя домена влечения и ответа по валидированным опросникам; однако повышение частоты и степени удовольствия и возбуждения, испытываемого женщиной, необязательно означает, что терапия будет эффективна у лиц с постоянным отсутствием удовольствия и возбуждения [543].

Кроме того, подвергается критике использование только статистической значимости для оценки различий между мощным эффектом плацебо и активным лечением при женской сексуальной дисфункции — особенно при низком влечении [546, 547]. Считается, что влияние лучше описывать в процентах участников, которые больше не соответствуют критериям сексуальной дисфункции [546]. Как отмечалось выше, женщин в исследования терапии тестостероном включали не на основании клинического диагноза сексуальной дисфункции, а скорее при подтверждении низкого влечения после менопаузы, которое вызывает стресс.

РИСКИ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

Данные по безопасности при длительном применении отсутствуют: доступны только результаты исследований с наблюдением до 12 мес [547]. Имеются теоретические причины считать экзогенный тестостерон фактором риска или протективным фактором против развития рака молочной железы; высокий уровень эндогенного тестостерона может быть связан с повышением риска [545, 548]. Высокое отношение эндогенного тестостерона к эстрогенам повышает риск метаболического синдрома и ССЗ [549]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что низкий уровень ГСПГ связан с риском СД, метаболического синдрома и ССЗ [550]. В исследовании Melbourne Women's Midlife Health Project набор веса и индекс свободных андрогенов были сильными прогностическими факторами риска ССЗ, в отличие от уровня общего тестостерона [551]. Аналогичные результаты получены в исследовании SWAN с 9-летним наблюдением [552]. В нем индекс свободных андрогенов положительно коррелировал с развитием ожирения, а уровень ГСПГ — отрицательно. Изменению индекса свободных андрогенов и ГСПГ предшествовал набор веса. Рабочая группа Американского общества эндокринологов отметила, что связь между индексом свободных андрогенов, факторами риска ССЗ и метаболическим синдромом больше зависит от ожирения и низкого уровня ГСПГ, чем от тестостерона [548].

Медицинские книги
@medknigi

В большинстве РКИ проводили комбинированную терапию тестостероном и эстрогенами [548]. Однако по современным рекомендациям, особенно в США, желательно ограничивать длительность терапии эстрогенами. Группа экспертов Американского общества эндокринологов отмечали ограниченные данные по безопасности (медиана наблюдения 4 мес, от 6 нед до 2 лет). Кроме того, при описании эффективности сделан акцент на сексуально активных женщинах без сопутствующей патологии, включая депрессию или прием антидепрессантов. Рабочая группа сделала запрос на проведение метаанализа РКИ по трансдермальному тестостерону; исследования по гелю исключены, поскольку их результаты опубликованы только в виде тезисов. Во всех исследованиях тестостерон, применяемый преимущественно у сексуально активных женщин, статистически значимо повышал удовлетворенность, удовольствие, оргазм и либидо [553]. Рекомендации Американского общества эндокринологов включают следующее [548].

1. В большинство исследований по терапии тестостероном входили женщины с низким влечением, но сохраненным возбуждением и сексуальной удовлетворенностью, по крайней мере, в ряде случаев (в среднем 50%). В настоящее время считается, что модель сексуального ответа у человека, основанная на стимулах/мотивации, более точно отражает сексуальный опыт, а влечение к сексу является всего лишь одной из многих причин или стимулов для секса. Для изучения распространенной клинической ситуации необходимо провести исследования женщин с низким сексуальным интересом/стимулами и низким возбуждением (как правило, сопровождающимся уменьшением количества оргазмов).

2. Рабочая группа не рекомендует широкое назначение препаратов тестостерона женщинам с бесплодием или сексуальной дисфункцией (но с учетом предыдущих данных его можно использовать при диагнозе гипоактивного снижения сексуального влечения по классификации DSM-IV).

3. Рабочая группа не рекомендует проводить на рутинной основе лечение пациенток с низким уровнем андрогенов при гипопитуитаризме, надпочечниковой недостаточности, после двустороннего удаления яичников или при других состояниях, поскольку в литературе отсутствуют данные об эффективности и безопасности длительной терапии.

4. Рабочая группа предлагает назначать тестостерон на 3–6 мес для возвращения его уровня к средненормальным пременопаузальным показателям женщинам, которым необходимо лечение правильного диагностированного гипоактивного снижения сексуального влечения и у которых нет противопоказаний.

НЕОБХОДИМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

В настоящее время требуется провести исследования женщин с низким сексуальным интересом/влечением и возбуждением (как правило, со снижением оргазмической функции) для оценки распространенной клинической ситуации, соответствующей диагнозу снижения сексуального влечения/возбуждения. Однако следует отметить, что в исследовании 125 женщин с гипоактивным снижением сексуального влечения и 125 лиц контрольной группы, у которых не было различий в активности андрогенов, у 55% больных первой группы симптомы соответствовали критериям снижения сексуального влечения/возбуждения [554].

Другой клинической ситуацией является женщина с диагнозом снижения сексуального влечения/возбуждения и депрессией в стадии ремиссии, которая принимает антидепрессанты, и женщина, у которой сохраняется депрессия, несмотря на лечение. Учитывая, что депрессия, как правило, притупляет сексуальные реакции, она была критерием исключения во многих исследованиях, как и прием антидепрессантов, но в клинической практике часто встречаются женщины с низким сексуальным влече-

Медицинские книги
@medknigi

нием и расстройствами настроения, которые получают антидепрессанты [554–556]. Депрессия не только является фактором, наиболее тесно связанным с низким влечением у практически здоровых женщин, но также она часто определяет наличие сексуальной дисфункции, даже при других сопутствующих заболеваниях, например СД [20].

Оральный дегидроэпиандростерон при сексуальной дисфункции у здоровых женщин

К настоящему времени проводился ряд исследований ДГЭА у практически здоровых возрастных женщин. В последний систематический обзор и метаанализ, в которых оценивали преимущества и риски системной терапии ДГЭА у женщин постменопаузального возраста [557], включено 15 РКИ с высокой вероятностью искажений и небольшим периодом наблюдения. Статистически ДГЭА имеет пограничную эффективность в отношении сексуального влечения, но не дает статистически значимых улучшений других показателей. Качество данных было от низкого до среднего для преимуществ и очень низким для отдаленных рисков. Недавно рабочая группа Американского общества эндокринологов общества рекомендовала не использовать ДГЭА по этим показаниям [548].

Местная терапия дегидроэпиандростероном при сексуальной дисфункции у здоровых женщин

В недавно проведенном РКИ III фазы местной вагинальной терапии ДГЭА у женщин постменопаузального возраста с вульвовагинальной атрофией показаны уменьшение вагинальных симптомов сухости и диспареунии и улучшение показателей всех доменов сексуальной функции [558]. Кроме того, уровень всех стероидов, измеренный методом масс-спектрометрии, оставался в постменопаузальных пределах. Кроме того, оставался стабильным уровень ADT-G. Такой метод доставки предшественников гормонов в ткани-мишени обеспечивает более точное местное действие эстрогенов и андрогенов и может стать предпочтительным выбором у женщин, для которых нежелательна системная терапия эстрогенами, например при приеме ингибиторов ароматазы по поводу рака молочной железы, вызывающих тяжелую вульвовагинальную атрофию. В исследованиях на грызунах показано, что положительное местное влияние ДГЭА на сексуальную чувствительность половых органов может быть связано с его мощным стимулирующим эффектом на плотность вагинальных нервных волокон [559].

Эстрогены у женщин с сексуальной дисфункцией

При диспареунии, связанной с вульвовагинальной атрофией, рекомендуется местная терапия. Низкие дозы эстрогенов вводятся в виде вагинального кольца, покрытого силастиком, или в форме слизисто-адгезивных вагинальных таблеток с сопоставимым эффектом и очень низким всасыванием в системный кровоток. При использовании эстрадиола 10 мкг 2 раза в неделю и Estring (кольцо, покрытое силастиком, которое содержит эстрадиол и устанавливается высоко во влагалище), уровень эстрадиола в крови составляет 4,6 и 8,0 пг/мл соответственно. Как правило, местная терапия эстрогенами на требует использования прогестерона для защиты эндометрия. В настоящее время изучаются более низкие дозы препаратов эстрогенов (эстрадиол в виде крема 10 мкг вместо 100 мкг, вагинальный пессарий с эстрадиолом 0,03 мг вместо 0,2 мг), а другие препараты уже одобрены (вагинальные таблетки с 10 мкг вместо 25 мкг

Медицинские книги
@medknigi

эстриола). Если местная терапия не помогает устранить диспареунию, связанную с вульвовагинальной атрофией, можно установить диагноз сопутствующей провоцируемой вульводинии [560].

Вызывает беспокойство небольшое повышение уровня эстрадиола в крови у женщин, принимающих ингибиторы ароматазы и вагинальные эстрогены [561]: сейчас проводится проспективное исследование этой комбинации. Хотя экспериментальная вагинальная форма ДГЭА, которая, возможно, не повышает уровень тестостерона или эстрогенов, не изучалась у больных раком молочной железы, она выглядит многообещающей [558]. Для купирования симптомов эффективен вагинальный тестостерон [558], но при всасывании в системный кровоток может происходить повышение уровня эстрогенов за счет ароматизации. Особое внимание при раке молочной железы следует уделить тому факту, что, по данным публикации 2013 г., вагинальный гель с гиалуроновой кислотой уменьшает диспареунию у 85% женщин, что сравнимо с показателями для вагинального эстриола [563].

Когда требуется системная терапия эстрогенами, необходимо назначать дополнительный эстроген местно. Напротив, некоторым женщинам достаточно ультранизких доз (0,014 мг/сут) трансдермального эстрадиола для снятия всех менопаузальных симптомов, включая диспареунию [564].

Когда эстрогеновая добавка оказала положительное воздействие на инсомнию или диспареунию, можно ожидать возрастание мотивации быть сексуальной, однако это не изучено досконально. Не было установлено значительных различий между группами эстрогена и плацебо у тех, кто сообщал о сексуальном удовлетворении в исследовании группы инициативы женского здоровья. Однако сексуальная дисфункция не была основным фокусом: в частности, были исключены женщины с выраженными менопаузальными синдромами, да и исследовательский опросник был неадекватным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhasin S., Enzlin P., Coviello A., Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders // Lancet. 2007. Vol. 369, N 9561. P. 597–611.
2. Mercer C.H., Fenton K.A., Johnson A.M. et al. Sexual function problems and help seeking behaviour in Britain: national probability sample survey // BMJ. 2003. Vol. 327. P. 426–427.
3. Kinsey A.C., Pomeroy W.B., Martin C.E. Sexual Behavior in the Human Male. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 1948.
4. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 1994. Vol. 151. P. 54–61.
5. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey // Int. J. Impot. Res. 1999. Vol. 11, suppl. 1. P. S60–S64.
6. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors // JAMA. 1999. Vol. 281. P. 537–544.
7. Lewis R.W., Fugl-Meyer K.S., Bosch R. et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction // J. Sex. Med. 2004. Vol. 1, N 1. P. 35–39.
8. Masters E.H., Johnson V. Human Sexual Response. Boston, MA : Little, Brown, 1966.
9. Lue T.F., Tanagho E.A. Hemodynamics of erection // Contemporary Management of Impotence and Infertility / eds E.A. Tanagho, T.F. Lue, R.D. McClure. Baltimore, MD : Williams and Wilkins, 1988. P. 28–38.
10. Lue T.F. Erectile dysfunction // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1802–1813.
11. Bhasin S., Benson G.S. Male sexual function // Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3rd ed. / ed. D. De Kretser. Boston, MA : Academic Press, 2006. P. 1173–1194.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association, 1994.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., text revision. Washington, DC : American Psychiatric Association, 2000.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA : American Psychiatric Association, 2013.

Медицинские книги
@medknigi

15. Sungur M.Z., Gündüz A. A comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 definitions for sexual dysfunctions: critiques and challenges // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. N 2. P. 364–373.
16. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence // JAMA. 1993. Vol. 270. P. 83–90.
17. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 1999. Vol. 11. P. 59–70, discussion 70–74.
18. Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B. et al. Sexual problems among women and men aged 40–80y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors // Int. J. Impot. Res. 2005. Vol. 17. P. 39–57.
19. Blumentals W.A., Gome-Camninero A., Joo S., Bannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study // Int. J. Impot. Res. 2004. Vol. 16. P. 350–353.
20. Basson R., Schulz W.W. Sexual sequelae of general medical disorders // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 409–424.
21. Cyranowski J.M., Bromberger J., Youk A. et al. Lifetime depression history and sexual function in women at midlife // Arch. Sex. Behav. 2004. Vol. 33. P. 539–548.
22. Hartmann U., Philippsohn S., Heiser K., Ruffer-Hesse C. Low sexual desire in midlife and older women: personality factors, psychosocial development, present sexuality // Menopause. 2004. Vol. 11. P. 726–740.
23. King M., Holt V., Nazareth I. Women's view of their sexual difficulties: agreement and disagreement for the clinical diagnoses // Arch. Sex. Behav. 2007. Vol. 36. P. 281–288.
24. Basson R. Human sex response cycles // J. Sex Marital Ther. 2001. Vol. 27, N 1. P. 33–43.
25. Basson R. The female sexual response: a different model // J. Sex Marital Ther. 2000. Vol. 26. P. 51–65.
26. Goldhammer D.L., McCabe M.P. A qualitative exploration of the meaning and experience of sexual desire among partnered women // Can. J. Hum. Sex. 2011. Vol. 20, N 1–2. P. 19–34.
27. Both S., Everaerd W., Laan E. Desire emerges from excitement: a psychophysiological perspective on sexual motivation // The Psychophysiology of Sex / ed. E. Janssen. Bloomington, IN : Indiana University Press, 2007. P. 327–339.
28. Laan E., Both S. What makes women experience desire? // Feminine Psychol. 2008. Vol. 18, N 4. P. 505–514.
29. Balercia G., Boscaro M., Lombardo F. et al. Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives // Psychother. Psychosom. 2007. Vol. 76, N 3. P. 134–140.
30. Enzlin P., Rosen R., Wiegel M. et al. Sexual dysfunction in women with type-1 diabetes: long-term findings from the DCCT/EDIC study cohort // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. P. 780–783.
31. El-Sakka A.I. Association of risk factors and medical comorbidities with male sexual dysfunctions // J. Sex. Med. 2007. Vol. 4. P. 1691–1700.
32. Vannier S.A., O'Sullivan L.F. Sex without desire: characteristics of occasions of sexual compliance in young adults' committed relationships // J. Sex Res. 2010. Vol. 47. P. 429–439.
33. Hayes R. Circular and linear modeling of female sexual desire and arousal // J. Sex Res. 2011. Vol. 48. P. 130–141.
34. Janssen E., McBride K.R., Yarber W. et al. Factors that influence sexual arousal in men: a focus group study // Arch. Sex. Behav. 2008. Vol. 37. P. 252–265.
35. Brotto L.A., Heiman J.R., Tolman D. Narratives of desire in mid-age women with and without arousal difficulties // J. Sex Res. 2009. Vol. 16. P. 1–12.
36. Mitchell K.R., Wellings K.A., Graham C. How do men and women define sexual desire and sexual arousal? // J. Sex Marital Ther. 2014. Vol. 40, N 1. P. 17–32.
37. Stoléru S., Fonteille V., Cornélis C. et al. Functional neuroimaging studies of sexual arousal and orgasm in healthy men and women: a review and meta-analysis // Neurosci. Biobehav. Rev. 2012. Vol. 36. P. 1481–1509.
38. Meston C.M., Buss D.M. Why humans have sex // Arch. Sex. Behav. 2007. Vol. 36. P. 477–507.
39. Carpenter L.M., Nathanson C.A., Kim J.Y. Physical women, emotional men: gender and sexual satisfaction in midlife // Arch. Sex. Behav. 2009. Vol. 38. P. 87–107.
40. Heiman J.R., Long J.S., Smith S.N. et al. Sexual behaviour and relationship satisfaction in midlife and older couples in five countries // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6, suppl. 2. P.72.
41. de Jong D.C. The role of attention in sexual arousal: implications for treatment of sexual dysfunction // J. Sex Res. 2009. Vol. 46, N 2–3. P. 237–248.

Медицинские книги
@medknigi

42. Nobre P.J., Pinto-Gouveia J. Cognitions, emotions, and sexual response: analysis of the relationship among automatic thoughts, emotional responses, and sexual arousal // Arch. Sex. Behav. 2008. Vol. 37. P. 652–661.

43. Barlow D.H. Causes of sexual dysfunction: the role of anxiety and cognitive interference // J. Consult. Clin. Psychol. 1986. Vol. 54. P. 140–148.

44. Nelson A.L., Purdon C. Non-erotic thoughts, attentional focus, and sexual problems in a community sample // Arch. Sex. Behav. 2011. Vol. 40. P. 395–406.

45. Carvalho J., Vieira A.I., Nobre P. Latent structures of male sexual functioning // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. P. 2501–2511.

46. Pfaus J.G. Pathways of sexual desire // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. P. 1506–1533.

47. Bancroft J., Graham C., Janssen E. et al. The dual control model: current status and future directions // J. Sex Res. 2009. Vol. 46. P. 121–142.

48. Takahashi H., Yahata N., Koeda M. et al. Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study // Neuroimage. 2004. Vol. 23, N 3. P. 967–974.

49. Archer J.S., Love-Geffen T.E., Herbst-Damm K.L. et al. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brain activation patterns in postmenopausal women // Menopause. 2006. Vol. 13. P. 528–537.

50. Georgiadis J.R., Reinders A.A., Paans A.M.J. et al. Men versus women on sexual brain function: prominent differences during tactile genital stimulation, but not during orgasm // Hum. Brain MapP. 2009. Vol. 30. P. 3089–3101.

51. Arnow B.A., Millheiser L., Garrett A. et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study // J. Neurosci. 2009. Vol. 158. P. 484–502.

52. Bloemers J., Scholte S., van Rooij K. et al. Reduced gray matter volume and increased white matter fractional anisotropy in women with hypoactive sexual desire disorder // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. P. 753–767.

53. Seminowicz D.A., Wideman T.H., Naso L. et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function // J. Neurosci. 2011. Vol. 31, N 20. P. 7540–7550.

54. Redouté J., Stoléru S., Pugeat M. et al. Brain processing of visual sexual stimuli in treated and untreated hypogonadal patients // Psychoneuroendocrinology. 2005. Vol. 30. P. 461–482.

55. Berridge K.C. Food reward: brain substrates of wanting and liking // Neurosci. Biobehav. Rev. 1996. Vol. 20. P. 1–25.

56. Miller B., Cummings J., McIntyre H. et al. Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1986. Vol. 49. P. 867–873.

57. Devinsky J., Sacks O., Devinsky O. Kluver-Bucy syndrome, hypersexuality, and the law // Neurocase. 2010. Vol. 16, N 2. P. 140–145.

58. Richfield E., Twyman R., Berent S. Neurological syndrome following bilateral damage to the head of the caudate nuclei // Ann. Neurol. 1987. Vol. 22. P. 768–771.

59. Paredes R.G., Agmo A. Has dopamine a physiological role in the control of sexual behavior? A critical review of the evidence // Prog. Neurobiol. 2004. Vol. 73. P. 179–226.

60. Hull E.M., Muschamp J.W., Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior // Physiol. Behav. 2004. Vol. 83. P. 291–307.

61. Stahl S.M. The psychopharmacology of sex: part 2. Effects of drugs and disease on the 3 phases of human sexual response // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 62. P. 147–148.

62. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al.; Task Force Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 6. P. 2536–2559.

63. Wierman M.E., Basson R., Davis S.R. et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 1. P. 3697–3710.

64. Santoro N., Torrens J., Crawford S. et al. Correlates of circulating androgens in midlife women: the study of women's health across the nation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 8. P. 4836–4845.

65. Davis S.R., Davison S.L., Donath S., Bell R.J. Circulating androgen levels in self-reported sexual function in women // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 91–96.

66. Basson R., Brotto L.A., Petkau J., Labrie F. Role of androgens in women's sexual dysfunction // Menopause. 2010. Vol. 17, N 5. P. 962–971.

Медицинские книги
@medknigi

67. Labrie F., Bélanger A., Tusan L. et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 2396–2402.

68. Stahl S.M. The psychopharmacology of sex: part 1. Neurotransmitters and the 3 phases of the human sexual response // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 62. P. 80–81.

69. Halaris A. Neurochemical aspects of the sexual response cycle // CNS Spectr. 2003. Vol. 8. N 3. P. 211–216.

70. van Furth W.R., Wolterink G., van Ree J.M. Regulation of masculine sexual behavior: involvement of brain opioids and dopamine // Brain Res. Brain Res. Rev. 1995. Vol. 21, N 2. P. 162–184.

71. Chessick R.D. The «pharmacogenic orgasm» in the drug addict // Arch. Gen. Psychiatry. 1960. Vol. 3. P. 565–566.

72. Diamond L.E., Earle D.C., Rosen R.C. et al. Double-blind, placebocontrolled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties, and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2004. Vol. 16. P. 51–59.

73. Diamond L.E., Earle D.C., Heiman J.R. et al. An effect of the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist // J. Sex. Med. 2006. Vol. 3. P. 628–638.

74. Krüger T.H., Hartmann U., Schedlowski M. Prolactinergic and dopaminergic mechanisms underlying sexual arousal and orgasm in humans // World J. Urol. 2005. Vol. 23. P. 130–138.

75. Corona G., Mannucci E., Fisher A.D. et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction // J. Sex. Med. 2007. Vol. 4. P. 1485–1493.

76. Kadioglu P., Yalin A.S., Tiryakioglu O. et al. Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 1921–1925.

77. Blaustein J.D. Progestin receptors: neuronal integrators of hormonal and environmental stimulation // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 1007. P. 238–250.

78. Pfaus J.G., Kippin T.E., Coria-Avila G.A. What can animal models tell us about human sexual response? // Ann. Rev. Sex Res. 2003. Vol. 14. P. 1–63.

79. Chivers M.L., Seto M.C., Lalumiere M.L. et al. Agreement of self-reported and genital measures of sexual arousal in men and women: a metaanalysis // Arch. Sex. Behav. 2010. Vol. 39, N 1. P. 5–56.

80. Janssen E., Vorst H., Finn P. et al. The Sexual Inhibition (SIS) and Sexual Excitation (SES) Scales: II. Predicting psychophysiological response patterns // J. Sex Res. 2002. Vol. 39. P. 127–132.

81. Janssen E., Goodrich D., Petrocelli J. et al. Psychophysiological response patterns and risky sexual behaviour in heterosexual and homosexual men // Arch. Sex. Behav. 2009. Vol. 38. P. 538–550.

82. Suschinsky K.D., Lalumière M.L. The relationship between sexual concordance and interoception in anxious and non-anxious women // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. P. 942–955.

83. Palace E.M., Gorzalka B.B. The enhancing effects of anxiety on arousal in sexually dysfunctional and functional women // J. Abnorm. Psychol. 1990. Vol. 99, N 4. P. 403–411.

84. Christ G.J. The penis as a vascular organ. The importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection // Urol. Clin. North Am. 1995. Vol. 22. P. 727–745.

85. Benson G.S., McConnell J., Lipshultz L.I. et al. Neuromorphology and neuropharmacology of the human penis: an in vitro study // J. Clin. Invest. 1980. Vol. 65. P. 506–513.

86. Christ G.J. Gap junctions and ion channels: relevance to erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12, suppl. 4. P. S15–S25.

87. Zeng X., Keyser B., Li M., Sikka S.C. T-type (alpha1G) low voltageactivated calcium channel interactions with nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway and regulation of calcium homeostasis in human cavernosal cells // J. Sex. Med. 2005. Vol. 2. P. 620–630, discussion 630–623.

88. Somlyo A.P., Somlyo A.V. Ca2+ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. P. 1325–1358.

89. O-Uchi J., Komukai K., Kusakari Y. et al. Alpha1-adrenoceptor stimulation potentiates L-type Ca2+ current through Ca2+/calmodulindependent PK II (CaMKII) activation in rat ventricular myocytes // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 9400–9405.

90. Krall J.F., Fittingoff M., Rajfer J. Characterization of cyclic nucleotide and inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive calcium-exchange activity of smooth muscle cells cultured from the human corpora cavernosa // Biol. Reprod. 1988. Vol. 39. P. 913–922.

91. Fittingoff M., Krall J.F. Changes in inositol polyphosphate-sensitive calcium exchange in aortic smooth muscle cells in vitro // J. Cell. Physiol. 1988. Vol. 134. P. 297–301.

Медицинские книги
@medknigi

92. Hewawasam P., Fan W., Ding M. et al. 4-Aryl-3-(hydroxyalkyl)quinolin-2-ones: novel maxi-K channel opening relaxants of corporal smooth muscle targeted for erectile dysfunction // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 2819–2822.

93. Christ G.J., Day N., Santizo C. et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA restores erectile capacity in STZ-diabetic F-344 rats in vivo // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 287, N 4. P. H1544–H1553.

94. Naylor A.M. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection // Br. J. Urol. 1998. Vol. 81. P. 424–431.

95. Melman A., Bar-Chama N., McCullough A. et al. The first human trial for gene transfer therapy for the treatment of erectile dysfunction: preliminary results // Eur. Urol. 2005. Vol. 48. P. 314–318.

96. Christ G.J., Moreno A.P., Melman A., Spray D.C. Gap junction-mediated intercellular diffusion of Ca2+ in cultured human corporal smooth muscle cells // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 263. P. C373–C383.

97. Ignarro L.J., Bush P.A., Buga G.M. et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990. Vol. 170. P. 843–850.

98. Mills T.M., Chitaley K., Lewis R.W., Webb R.C. Nitric oxide inhibits RhoA/Rho-kinase signaling to cause penile erection // Eur. J. Pharmacol. 2002. Vol. 439. P. 173–174.

99. Haning H., Niewohner U., Bischoff E. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors // Prog. Med. Chem. 2003. Vol. 41. P. 249–306.

100. Wallis R.M., Corbin J.D., Francis S.H., Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 3C–12C.

101. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition // Int. J. Impot. Res. 2004. Vol. 16, suppl. 1. P. S11–S14.

102. Boolell M., Allen M.J., Ballard S.A. et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 1996. Vol. 8. P. 47–52.

103. Taher A., Meyer M., Stief C.G. et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous smooth muscle // World J. Urol. 1997. Vol. 15. P. 32–35.

104. Jeremy J.Y., Ballard S.A., Naylor A.M. et al. Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro // Br. J. Urol. 1997. Vol. 79. P. 958–963.

105. Stief C.G., Uckert S., Becker A.J. et al. The effect of the specific phosphodiesterase (PDE) inhibitors on human and rabbit cavernous tissue in vitro and in vivo // J. Urol. 1998. Vol. 159. P. 1390–1393.

106. Carter A.J., Ballard S.A., Naylor A.M. Effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil on erectile dysfunction in the anesthetized dog // J. Urol. 1998. Vol. 160. P. 242–246.

107. Gong M.C., Iizuka K., Nixon G. et al. Role of guanine nucleotide-binding proteins — ras-family or trimeric proteins or both — in Ca2+ sensitization of smooth muscle // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 1340–1345.

108. Chikumi H., Fukuhara S., Gutkind J.S. Regulation of G protein-linked guanine nucleotide exchange factors for Rho, PDZ-RhoGEF, and LARG by tyrosine phosphorylation: evidence of a role for focal adhesion kinase // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 12 463–12 473.

109. Gong M.C., Fujihara H., Somlyo A.V., Somlyo A.P. Translocation of rhoA associated with Ca2+ sensitization of smooth muscle // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 10 704–10 709.

110. Segraves R.T. Bupropion sustained-release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women // J. Clin. Psychopharmacol. 2004. Vol. 24. P. 339–342.

111. Jin L., Liu T., Lagoda G.A. et al. Elevated RhoA/Rho-kinase activity in the aged rat penis: mechanism for age-associated erectile dysfunction // FASEB J. 2006. Vol. 20. P. 536–538.

112. Davis S.R., Nijland E.A., Weijmar-Schultz W. Tibolone vs transdermal continuous combined estrogen plus progestin in the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results from the NETA trial // Maturitas. 2006. Vol. 55S. P. S1–S112.

113. Lipshultz L.I., McConnell J., Benson G.S. Current concepts of the mechanisms of ejaculation. Normal and abnormal states // J. Reprod. Med. 1981. Vol. 26. P. 499–507.

114. McMahon C.G., Abdo C., Incrocci L. et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men // J. Sex. Med. 2004. Vol. 1. P. 58–65.

Медицинские книги
@medknigi

115. Gil-Vernet J.M. Jr, Alvarez-Vijande R., Gil-Vernet A., Gil-Vernet J.M. Ejaculation in men: a dynamic endorectal ultrasonographical study // Br. J. Urol. 1994. Vol. 73. P. 442–448.

116. Caruso S., Rugolo S., Agmello C. et al. Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type 1 diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study // Fertil. Steril. 2006. Vol. 85. P. 1496–1501.

117. Giuliano P., Clement P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. P. 454–466.

118. Waldinger M. The neurobiological approach to early ejaculation // J. Urol. 2002. Vol. 168. P. 2359–2366.

119. Olivier B., Van Oorschot R., Waldinger M. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behavior // Int. Clin. Psychopharmacol. 1998. Vol. 13, suppl. 6. P. 9.

120. Waldinger M.D., Olivier B. Utility of selective serotonin reuptake inhibitors in premature ejaculation // Curr. Opin. Investig. Drugs. 2004. Vol. 5. P. 743–747.

121. Kwan M., Greenleaf W.J., Mann J. et al. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983. Vol. 57. P. 557–562.

122. Alexander G.M., Sherwin B.B. The association between testosterone, sexual arousal, and selective attention for erotic stimuli in men // Horm. Behav. 1991. Vol. 25. P. 367–381.

123. Alexander G.M., Swerdloff R.S., Wang C. et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. I. Mood and response to auditory sexual stimuli // Horm. Behav. 1997. Vol. 31, N 2. P. 110–119.

124. Arver S., Dobs A.S., Meikle A.W. et al. Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for 1 year with a permeation enhanced testosterone transdermal system // J. Urol. 1996. Vol. 155. P. 1604–1608.

125. King B.E., Packard M.G., Alexander G.M. Affective properties of intramedial preoptic area injections of testosterone in male rats // Neurosci. Lett. 1999. Vol. 269. P. 149–152.

126. Bagatell C.J., Heiman J.R., Rivier J.E., Bremner W.J. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men [published erratum appears in J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78, N 6. P. 1520] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78, N 3. P. 711–716.

127. Carani C., Bancroft J., Granata A. et al. Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men // Psychoneuroendocrinology. 1992. Vol. 17. P. 647–654.

128. Cunningham G.R., Hirshkowitz M., Korenman S.G., Karacan I. Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 70, N 3. P. 792–797.

129. Mills T.M., Lewis R.W., Stopper V.S. Androgenic maintenance of inflow and veno-occlusion during erection in the rat // Biol. Reprod. 1998. Vol. 59, N 6. P. 1413–1418.

130. Reilly C.M., Zamorano P., Stopper V.S., Mills T.M. Androgenic regulation of NO availability in rat penile erection // J. Androl. 1997. Vol. 18, N 2. P. 110–115.

131. Lugg J.A., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.F. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat // Endocrinology. 1995. Vol. 136. P. 1495–1501.

132. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function // World J. Urol. 1997. Vol. 15. P. 21–26.

133. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 1995–2010.

134. Jain P., Rademaker A.W., McVary K.T. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis // J. Urol. 2000. Vol. 164. P. 371–375.

135. Buena F., Swerdloff R.S., Steiner B.S. et al. Sexual function does not change when serum testosterone levels are pharmacologically varied within the normal male range // Fertil. Steril. 1993. Vol. 59. P. 1118–1123.

136. Isidori A.M., Giannetta E., Gianfrilli D. et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 63, N 4. P. 381–394.

137. Bhasin S., Travison T.G., Storer T.W. et al. Effect of testosterone supplementation with and without a dual 5α-reductase inhibitor on fat-free mass in men with suppressed testosterone production: a randomized controlled trial // JAMA. 2012. Vol. 307, N 9. P. 931–939.

Медицинские книги
@medknigi

138. Carani C., Rochira V., Faustini-Fustini M. et al. Role of oestrogen in male sexual behaviour: insights from the natural model of aromatase deficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. Vol. 51, N 4. P. 517–524.

139. Carani C., Granata A.R., Rochira V. et al. Sex steroids and sexual desire in a man with a novel mutation of aromatase gene and hypogonadism // Psychoneuroendocrinology. 2005. Vol. 30, N 5. P. 413–417.

140. Finkelstein J.S., Lee H., Burnett-Bowie S.A. et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, N 11. P. 1011–1022.

141. Korenman S.G., Morley J.E., Mooradian A.D. et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 963–969.

142. Corona G., Isidori A.M., Buvat J. et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11, N 6. P. 1577–1592.

143. Kohler T.S., Kim J., Feia K. et al. Prevalence of androgen deficiency in men with erectile dysfunction // Urology. 2008. Vol. 71, N 4. P. 693–697.

144. Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone // J. Urol. 2004. Vol. 172. P. 658–663.

145. Aversa A., Isidori A.M., Spera G. et al. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2003. Vol. 58, N 5. P. 632–638.

146. Dasgupta R., Wiseman O.J., Kanabar G. et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis // J. Urol. 2004. Vol. 171. P. 1189–1193.

147. Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcharov N.P., Katsiya G.V. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone // Aging Male. 2003. Vol. 6. P. 94–99.

148. Spitzer M., Basaria S., Travison T.G. et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 157, N 10. P. 681–691.

149. Buvat J., Montorsi F., Maggi M. et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study) // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8, N 1. P. 284–293.

150. Spitzer M., Bhasin S., Travison T.G. et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes // Andrology. 2013. Vol. 1, N 6. P. 913–918.

151. Buisson O., Jannini A. Pilot echographic study of the differences in clitoral involvement following clitoral or vaginal sexual stimulation // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. P. 2734–2740.

152. Oakley S.H., Vaccaro C.M., Crisp C.C. et al. Clitoral size and location in relation to sexual function using pelvic MRI // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11, N 4. P. 1013–1022.

153. Samimi D., Allam A., Devereaux R. et al. Advantages of nerve-sparing intrastromal total abdominal hysterectomy // Int. J. Womens Health. 2013. Vol. 5. P. 37–42.

154. Bekker M.D., Hogewoning C.R., Wallner C. et al. The somatic and autonomic innervation of the clitoris; preliminary evidence of sexual dysfunction after inimally invasive slings // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. P. 1566–1578.

155. Salonia A., Giraldi A., Chivers M.L. et al. Physiology of women's sexual function: basic knowledge and new findings // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. P. 2637–2660.

156. Uckert S., Albrecht K., Kuczyk M.A. et al. Phosphodiesterase type 1, calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide are involved in the control of human vaginal arterial vessels // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Vol. 169, N 2. P. 283–286.

157. Shih C., Cold C.J., Yang C.C. Cutaneous corpuscular receptors of the human glans clitoris: descriptive characteristics and comparison with the glans penis // J. Sex Med. 2013. Vol. 10. P. 1783–1789.

158. van Netten J.J., Georgiadis J.R., Nieuwenburg A. et al. 8-13 Hz fluctuations in rectal pressure are an objective marker of clitorally-induced orgasm in women // Arch. Sex. Behav. 2008. Vol. 37. P. 279–285.

159. Hamann S., Herman R.A., Nolan C.L. et al. Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli // Nat. Neurosci. 2004. Vol. 7, N 4. P. 411–416.

160. Georgiadis J.R., Kringelbach M.L. The human sexual response cycle: brain imaging evidence linking sex to other pleasures // Prog. Neurobiol. 2012. Vol. 98, N 1. P. 49–81.

Медицинские книги
@medknigi

161. Huynh H.K., Willemsen A.T.M., Lovick T.A. et al. Pontine control of ejaculation and female orgasm // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. P. 3038–3048.
162. Huynh H.K., Willemsen A.T., Holstege G. Female orgasm but not male ejaculation activates the pituitary. A PET-neuro-imaging study // Neuroimage. 2013. Vol. 76. P. 178–182.
163. Beck J.G. Hypoactive sexual desire disorder: an overview // J. Consult. Clin. Psychol. 1995. Vol. 63. P. 919–927.
164. Rosen R.C., Leiblum S.R. Hypoactive sexual desire // Psychiatr. Clin. North Am. 1995. Vol. 18. P. 107–121.
165. Segraves K.B., Segraves R.T. Hypoactive sexual desire disorder: prevalence and comorbidity in 906 subjects // J. Sex Marital Ther. 1991. Vol. 17. P. 55–58.
166. LoPiccolo J. Diagnosis and treatment of male sexual dysfunction // J. Sex Marital Ther. 1985. Vol. 11. P. 215–232.
167. Panser L.A., Rhodes T., Girman C.J. et al. Sexual function of men ages 40 to 79 years: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men // J. Am. Geriatr. Soc. 1995. Vol. 43, N 10. P. 1107–1111.
168. Chevret M., Jaudinot E., Sullivan K. et al. Impact of erectile dysfunction (ED) on sexual life of female partners: assessment with the Index of Sexual Life (ISL) questionnaire // J. Sex Marital Ther. 2004. Vol. 30. P. 157–172.
169. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // J. Urol. 2000. Vol. 163. P. 460–463.
170. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction // Urol. Clin. North Am. 1995. Vol. 22. P. 699–709.
171. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the «Cologne Male Survey» // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12. P. 305–311.
172. McKinlay J.B., Digruttolo L., Glasser D. et al. International differences in the epidemiology of male erectile dysfunction // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 1999. Vol. 102. P. 35.
173. McKinlay J.B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12, suppl. 4. P. S6–S11.
174. Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences // BJU Int. 1999. Vol. 84. P. 50–56.
175. Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US // Am. J. Med. 2007. Vol. 120, N 2. P. 151–157.
176. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27, N 22. P. 2632–2639.
177. Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease // JAMA. 2005. Vol. 294, N 23. P. 2996–3002.
178. Araujo A.B., Travison T.G., Ganz P. et al. Erectile dysfunction and mortality // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6, N 9. P. 2445–2454.
179. Araujo A.B., Hall S.A., Ganz P. et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55, N 4. P. 350–356.
180. Schouten B.W., Bohnen A.M., Bosch J.L. et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study // Int. J. Impot. Res. 2008. Vol. 20, N 1. P. 92–99.
181. Jackson G., Boon N., Eardley I. et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus // Int. J. Clin. Pract. 2007. Vol. 61, N 12. P. 2019–2025.
182. Hodges L.D., Kirby M., Solanki J., O'Donnell J. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64, N 7. P. 848–857.
183. Feldman H.A., Johannes C.B., Derby C.A. et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study // Prev. Med. 2000. Vol. 30. P. 328–338.
184. Derby C.A., Mohr B.A., Goldstein I. et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? // Urology. 2000. Vol. 56. P. 302–306.
185. Rosen R., Altwein J., Boyle P. et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. P. 637–649.

Медицинские книги
@medknigi

186. Braun M.H., Sommer F., Haupt G. et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical «aging male» symptoms? Results of the «Cologne Male Survey» // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. P. 588–594.

187. Barqawi A., O'Donnell C., Kumar R. et al. Correlation between LUTS (AUA-SS) and erectile dysfunction (SHIM) in an age-matched racially diverse male population: data from the Prostate Cancer Awareness Week (PCAW) // Int. J. Impot. Res. 2005. Vol. 17. P. 370–374.

188. Glina S., Santana A.W., Azank F. et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction are highly prevalent in ageing men // BJU Int. 2006. Vol. 97. P. 763–765.

189. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology // BJU Int. 2006. Vol. 97, suppl. 2. P. 23–28, discussion 44–45.

190. Paick S.H., Meehan A., Lee M. et al. The relationship among lower urinary tract symptoms, prostate specific antigen and erectile dysfunction in men with benign prostatic hyperplasia: results from the PROSCAR long-term efficacy and safety study // J. Urol. 2005. Vol. 173. P. 903–907.

191. McVary K.T. Interrelation of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms // Drugs Today (Barc). 2005. Vol. 41. P. 527–536.

192. Christ G.J., Hodges S. Molecular mechanisms of detrusor and corporal myocyte contraction: identifying targets for pharmacotherapy of bladder and erectile dysfunction // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147, suppl. 2. P. S41–S55.

193. Carson C.C. Combination of phosphodiesterase-5 inhibitors and alpha-blockers in patients with benign prostatic hyperplasia: treatments of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, or both? // BJU Int. 2006. Vol. 97, suppl. 2. P. 39–43, discussion 44–45.

194. Liguori G., Trombetta C., De Giorgi G. et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6, N 2. P. 544–545.

195. Kaplan S.A., Gonzalez R.R., Te A.E. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction // Eur. Urol. 2007. Vol. 51, N 6. P. 1717–1723.

196. Buvat J., Glasser D., Neves R.C. et al. Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours (GSSAB) Investigators' GrouP. Sexual problems and associated help-seeking behavior patterns: results of a population-based survey in France // Int J. Urol. 2009. Vol. 16, N 7. P. 632–638.

197. Laumann E.O., Glasser D.B., Neves R.C., Moreira E.D. Jr. Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours Investigators' GrouP. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated helpseeking behavior patterns in mature adults in the United States of America // Int. J. Impot. Res. 2009. Vol. 21, N 3. P. 171–178.

198. Porst H., Montorsi F., Rosen R. et al. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. P. 816–824.

199. Brotto L. The DSM diagnostic criteria for hypoactive sexual desire disorder in women // Arch. Sex. Behav. 2010. Vol. 39. P. 221–239.

200. Graham C. The DSM diagnostic criteria for female sexual arousal disorder // Arch. Sex. Behav. 2010. Vol. 39. P. 240–255.

201. Carvalho J. Sexual desire in women: an integrative approach regarding psychological, medical, and relationship dimensions // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. P. 1807–1815.

202. Althof S.E., Dean J., Derogates L.R. et al. Current perspectives on the aclinical assessment and diagnosis of female sexual dysfunction and clinical studies of potential therapies: a statement of concern // J. Sex. Med. 2005. Vol. 2. P. 146–153.

203. Sidi H., Naing L., Midin M., Nik Jaafar N.R. The female sexual response cycle: do Malaysian women conform to the circular model? // J. Sex. Med. 2008. Vol. 5. P. 2359–2366.

204. Basson R. Women's sexual desire and arousal disorders // Prim. Psychiatry. 2008. Vol. 15. P. 72–81.

205. van Lankveld J.J., Granot M., Weijmar Schultz W.C. et al. Women's sexual pain disorders // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 1. Pt 2. P. 615–631.

206. Basson R., Leiblum S., Brotto L. et al. Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: advocating expansion and revision // J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2003. Vol. 24. P. 221–229.

207. Bancroft J., Loftus J., Long J.S. Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships // Arch. Sex. Behav. 2003. Vol. 32. P. 193–208.

Медицинские книги
@medknigi

208. Tiefer L., Hall M., Tavris C. Beyond dysfunction: a new view of women's sexual problems // J. Sex Marital Ther. 2002. Vol. 28, suppl. 1. P. 225–232.
209. DeLamater J.D., Sill M. Sexual desire in later life // J. Sex Res. 2005. Vol. 42. P. 138–149.
210. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O. et al. The study of sexuality and health among older adults in the United States // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 762–774.
211. Öberg K., Sjögern Fugl-Myer K. On Swedish women's distressing sexual dysfunctions: some concomitant conditions and life satisfaction // J. Sex. Med. 2005. Vol. 2. P. 169–180.
212. Valadares A.L.R., Pinto Neto A.M., Osis M.J.D. et al. Dyspareunia: a population based study with Brazilian women between 40 and 65 years old // Menopause. 2006. Vol. 13. P. P-98–P-1016.
213. Mishra G., Kuh D. Sexual functioning throughout menopause: the perceptions of women in a British cohort // Menopause. 2006. Vol. 13. P. 880–890.
214. Levine K.B., Williams R.E., Hartmann K.E. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women // Menopause. 2008. Vol. 15. P. 661–666.
215. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N 11. P. 4335–4343.
216. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al.; EMAS GrouP. Identification of lateonset hypogonadism in middle-aged and elderly men // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363, N 2. P. 123–135.
217. Kelleher S., Conway A.J., Handelsman D.J. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 8. P. 3813–3817.
218. El-Sakka A.I., Tayeb K.A. Peyronie's disease in diabetic patients being screened for erectile dysfunction // J. Urol. 2005. Vol. 174, N 3. P. 1026–1030.
219. Corona G., Mannucci E., Mansani R. et al. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus // Eur. Urol. 2004. Vol. 46, N 2. P. 222–228.
220. De Berardis G., Pellegrini F., Franciosi M. et al.; QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study GrouP. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, N 11. P. 2637–2643.
221. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Ten-year incidence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term type 1 diabetes // J Diabetes Complications. 2005. Vol. 19, N 1. P. 35–41.
222. Rhoden E.L., Ribeiro E.P., Riedner C.E. et al. Glycosylated haemoglobin levels and the severity of erectile function in diabetic men // BJU Int. 2005. Vol. 95, N 4. P. 615–617.
223. Kalter-Leibovici O., Wainstein J., Ziv A. et al. Israel Diabetes Research Group (IDRG) Investigators. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, N 7. P. 1739–1744.
224. Xin Z., Yuan S.Y., Wang Z.P. et al. Influencing factors of erectile function in male patients with type 2 diabetes mellitus // Zhongguo Linchyuang Kangfu. 2004. Vol. 8, N 21. P. 4136–4137.
225. Zheng H., Fan W., Li G., Tam T. Predictors for erectile dysfunction among diabetics // Diabetes Res. Clin. Pract. 2006. Vol. 71. P. 313–319.
226. Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risks of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 1288–1299.
227. Yeap B.B., Chubb S.A., Hyde Z. et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health in Men Study // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161, N 4. P. 591–598.
228. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men // Diabetes Care. 2004. Vol. 27, N 5. P. 1036–1041.
229. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 11. P. 5462–5468.
230. Lakshman K.M., Bhasin S., Araujo A.B. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2010. Vol. 65, N 5. P. 503–509.
231. Bhasin S., Jasjua G.K., Pencina M. et al. Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: the Framingham Heart Study // Diabetes Care. 2011. Vol. 34, N 11. P. 2464–2470.
232. Gazzaruso C., Giordanetti S., De Amici E. et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients // Circulation. 2004. Vol. 110, N 1. P. 22–26.

Медицинские книги
@medknigi

233. Basu A., Ryder R.E. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus [review] // Drugs. 2004. Vol. 64, N 23. P. 2667–2688.

234. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J. et al. Endothelial dysfunction in diabetes // Br. J. Pharmacol. 2000. Vol. 130. P. 963–974.

235. Saenz de Tejada I., Angulo J., Cellek S. et al. Pathophysiology of erectile dysfunction // J. Sex. Med. 2005. Vol. 2. P. 26–39.

236. Seftel A.D., Vasin N.D., Ni Z. et al. Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition and possible effect through iNOS or eNOS // Urology. 1997. Vol. 50. P. 1016–1026.

237. Bivalacqua T.J., Champion H.C., Usta M.F. et al. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101, N 24. P. 9121–9126.

238. Boulton A.J.M., Vinik A.J., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, N 4. P. 956–962.

239. Bivalacqua T.J., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J., Champion H.C. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum: in diabetic-associated erectile dysfunction // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001. Vol. 283, N 4. P. 923–927.

240. El-Sakka A.I., Lin C.S., Chui R.M. et al. Effects of diabetes on nitric oxide synthase and growth factor genes and protein expression in an animal model // Int. J. Impot. Res. 1999. Vol. 11, N 3. P. 123–132.

241. Ellenberg M., Weber H. Retrograde ejaculation in diabetic neuropathy // Ann. Intern. Med. 1966. Vol. 65, N 6. P. 1237–1246.

242. Seftel A.D., Rosen R.C., Rosenberg M.T., Sadovsky R. Benign prostatic hyperplasia evaluation, treatment and association with sexual dysfunction: practice patterns according to physician specialty // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62, N 4. P. 614–622.

243. Wilt T.J., Mac Donald R., Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 1. CD002081.

244. Edwards J.E., Moore R.A. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials // BMC Urol. 2002. Vol. 2. P. 14.

245. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function // BJU Int. 2006. Vol. 97, suppl. 2. P. 34–38, discussion 44–45.

246. Ganzer C.A., Jacobs A.R., Iqbal F. Persistent sexual, emotional, and cognitive impairment post-finasteride: a survey of men reporting symptoms // Am. J. Mens Health. 2015. Vol. 9, N 3. P. 222–228.

247. Irwig M.S., Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8, N 6. P. 1747–1753.

248. Di Loreto C., La Marra F., Mazzon G. et al. Immunohistochemical evaluation of androgen receptor and nerve structure density in human prepuce from patients with persistent sexual side effects after finasteride use for androgenetic alopecia // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 6. Article ID e100237.

249. Traish A.M., Hassani J., Guay A.T. et al. Adverse side effects of 5 -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8, N 3. P. 872–884.

250. Cecchin E., De Mattia E., Mazzon G. et al. A pharmacogenetic survey of androgen receptor (CAG)n and (GGN)n polymorphisms in patients experiencing long term side effects after finasteride discontinuation // Int. J. Biol. Markers. 2014. Vol. 29, N 4. P. e310–e316.

251. Buvat J., Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy // J. Urol. 1997. Vol. 158. P. 1764–1767.

252. Citron J.T., Ettinger B., Rubinoff H. et al. Prevalence of hypothalamicpituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism // J. Urol. 1996. Vol. 155. P. 529–533.

253. Carter J.N., Tyson J.E., Tolis G. et al. Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men // N. Engl. J. Med. 1978. Vol. 299, N 16. P. 847–852.

254. Franks S., Jacobs H.S., Martin N., Nabarro J.D. Hyperprolactinaemia and impotence // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1978. Vol. 8, N 4. P. 277–287.

255. Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 1704–1711.

256. Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopoulou F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 5. P. 1815–1819.

Медицинские книги
@medknigi

257. Carani C., Isidori A.M., Granata A. et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 6472–6479.
258. Dumoulin S.C., Perret B.P., Bennet A.P., Caron P.J. Opposite effects of thyroid hormones on binding proteins for steroid hormones (sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin) in humans // Eur. J. Endocrinol. 1995. Vol. 132, N 5. P. 594–598.
259. Donnelly P., White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism: reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2000. Vol. 52, N 2. P. 197–201.
260. Veronelli A., Masu A., Ranieri R. et al. Prevalence of erectile dysfunction in thyroid disorders: comparison with control subjects and with obese and diabetic patients // Int. J. Impot. Res. 2006. Vol. 18. P. 111–114.
261. Esposito K., Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2005. Vol. 17, N 5. P. 391–398.
262. Koca O., Calışkan S., Oztürk M.I. et al. Vasculogenic erectile dysfunction and metabolic syndrome // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 12. P. 3997–4002.
263. Demir O., Akgul K., Akar Z. et al. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome // Aging Male. 2009. Vol. 12, N 1. P. 29–34.
264. Demir T., Demir O., Kefi A. et al. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome // Int. J. Urol. 2006. Vol. 13, N 4. P. 385–388.
265. Oppo A., Franceschi E., Atzeni F. et al. Effects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid autoimmunity on female sexual function // J. Endocrinol. Invest. 2011. Vol. 34. P. 449–453.
266. Atis G., Dalkilinc A., Altuntas Y. et al. Hyperthyroidism: a risk factor for female sexual dysfunction // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8, N 8. P. 2327–2333.
267. Pasquali D., Maiorino M.I., Renzullo A. et al. Female sexual dysfunction in women with thyroid disorders // J. Endocrinol. Inv. 2013. Vol. 36, N 9. P. 729–733.
268. Wierman M., Nappi R., Avis N. et al. Endocrine aspects of women's sexual function // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 1. Pt 2. P. 561–585.
269. Esposito K., Maiorino M.I., Bellastella G. et al. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes // Int. J. Impot. Res. 2010. Vol. 22. P. 179–184.
270. Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2014. Vol. 7. P. 95–105.
271. Abu Ali R.M., Al Hajeri R.M., Khader Y.S. et al. Sexual dysfunction in Jordanian diabetic women // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. P. 1580–1581.
272. Olarinoye J., Olarinoye A. Determinants of sexual function among women with type 2 diabetes in a Nigerian population // J. Sex. Med. 2008. Vol. 5, N 4. P. 878–886.
273. Wallner L.P., Sarma A.V., Kim C. Sexual functioning among women with and without diabetes in the Boston Area Community Health Study // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. P. 881–887.
274. Tagliabue M., Gottero C., Zuffranieri M. et al. Sexual function in women with type 1 diabetes matched with a control group: depressive and psychosocial aspects // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. P. 1694–1700.
275. Leedom L., Feldman M., Procci W. et al. Symptoms of sexual dysfunction and depression in diabetic women // J. Diabetes Complications. 1991. Vol. 5. P. 38–41.
276. Ogbera A.O., Chinenye S., Akinlade A. et al. Frequency and correlates of sexual dysfunction in women with diabetes mellitus // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. P. 3401–3406.
277. Jensen S.B. Sexual dysfunction in younger insulin-treated diabetic females. A comparative study // Diabetes Metab. 1985. Vol. 11. P. 278–282.
278. Campbell L.V., Redelman M.J., Borkman M. et al. Factors in sexual dysfunction in diabetic female volunteer subjects // Med. J. Aust. 1989. Vol. 151. P. 550–552.
279. Salonia A., Lanzi R., Scavini M. et al. Sexual function and endocrine profile in fertile women with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 312–316.
280. Pontiroli A.E., Cortelazzi D., Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: a systematic review and meta-analysis // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. P. 1044–1051.
281. Veronelli A., Mauri C., Zecchini B. et al. Sexual dysfunction is frequent in premenopausal women with diabetes, obesity, and hypothyroidism, and correlates with markers of increased cardiovascular risk. A preliminary report // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. P. 1561–1568.
282. Esposito K., Ciotola M., Giugliano F. et al. Association of body weight with sexual function in women // Int. J. Impot. Res. 2007. Vol. 19, N 4. P. 353–357.

Медицинские книги
@medknigi

283. Castellini G., Mannucci E., Mazzei C. et al. Sexual function in obese women with and without binge eating disorder // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 12. P. 3969–3978.
284. Esposito K., Ciotola M., Marfella R. et al. The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women // Int. J. Impot. Res. 2005. Vol. 17. P. 224–226.
285. Martelli V., Valisella S., Moscatiello S. et al. Prevalence of sexual dysfunction among postmenopausal women with and without metabolic syndrome // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9, N 2. P. 434–441.
286. Basson R.J., Rucker B.M., Laird P.G. et al. Sexuality of women with diabetes // J. Sex. Reprod. Med. 2001. Vol. 1, N 1. P. 11–20.
287. Giraldi A., Persson K., Werkström V. et al. Effects of diabetes on neurotransmission in rat vaginal smooth muscle // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. P. 58–66.
288. Caruso S., Rugolo S., Mirabella D. et al. Changes in clitoral blood flow in premenopausal women affected by type 1 diabetes after single 100-mg administration of sildenafil // Urology. 2006. Vol. 68. P. 161–165.
289. Ponholzer A., Temml C., Rauchenwald M. et al. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? // Int. J. Impot. Res. 2008. Vol. 20. P. 100–104.
290. Kim Y.H., Kim S.M., Kim J.J. et al. Does metabolic syndrome impair sexual function in middle to old-aged women? // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. P. 112–1130.
291. Elsenbruch S., Hahn S., Kowalsky D. et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 5801–5807.
292. Hahn S., Janssen O.E., Tan S. et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 153. P. 853–860.
293. Janssen O.E., Hahn S., Tan S. et al. Mood and sexual function in polycystic ovary syndrome // Semin. Reprod. Med. 2008. Vol. 26. P. 45–52.
294. Ferraresi S.R., Lara L.A., Reis R.M. et al. Changes in sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10, N 2. P. 467–473.
295. Ercan C.M., Coksuer H., Aydogan U. et al. Sexual dysfunction assessment and hormonal correlations in patients with polycystic ovary syndrome // Int. J. Impot. Res. 2013. Vol. 25, N 4. P. 127–132.
296. Dewailly D., Vantyghem-Haudiquet M.C., Sainsard C. et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. P. 418–423.
297. Lobo R.A., Goebelsmann U. Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease // Am. J. Obstet. Gynecol. 1980. Vol. 138. P. 720–726.
298. Frisén L., Nordenström A., Falhammar H. et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 3432–3439.
299. Hines M., Brook C., Conway G.S. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH) // J. Sex. Res. 2004. Vol. 41. P. 75–81.
300. Miller K.K., Sesmilo G., Schiller A. et al. Androgen deficiency in women with hypopituitarism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 2. P. 561–567.
301. Wierman M., Arlt W., Basson R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 10. P. 3489–3510.
302. Miller K.K., Biller B.M., Beauregard C. et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 1683–1690.
303. Arlt W., Callies F., van Vlijmen J.C. et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 1013–1020.
304. Hunt P.J., Gurnell E.M., Huppert F.A. et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 4650–4656.
305. Gurnell E.M., Hunt P.J., Curran S.E. et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 400–409.
306. Libè R., Barbetta L., Dall'Asta C. et al. Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on hormonal, metabolic and behavioral status in patients with hypoadrenalism // J. Endocrinol. Invest. 2004. Vol. 27. P. 736–741.
307. Binder G., Weber S., Ehrismann M. et al. South German Working Group for Pediatric Endocrinology. Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological

Медицинские книги
@medknigi

331. Cui Y., Zong H., Yan H. et al. The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. P. 487–497.

332. Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2013. Vol. 18. P. 27–43.

333. Wisniewski A.B., Migeon C.J., Meyer-Bahlburg H.F.L. et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 2664–2669.

334. Minto C.L., Liao K.L., Conway G.S. et al. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. P. 157–164.

335. Hines M., Ahmed S.F., Hughes I.A. Psychological outcomes and genderrelated development in complete androgen insensitivity syndrome // Arch. Sex Behav. 2003. Vol. 32. P. 93–101.

336. Köhler B., Kleinemeier E., Lux A. et al. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German Clinical Evaluation Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 577–588.

337. Cappelleri J.C., Rosen R.C., Smith M.D. et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function // Urology. 1999. Vol. 54. P. 346–351.

338. Lue T.F., Giuliano F., Montorsi F. et al. Summary of recommendations on sexual dysfunctions in men // J. Sex. Med. 2004. Vol. 1. P. 6–23.

339. O'Leary M.P., Fowler F.J., Lenderking W.R. et al. A brief male sexual function inventory // Urology. 1995. Vol. 46. P. 697–706.

340. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 1999. Vol. 11. P. 319–326.

341. Montague D.K., Jarow J.P., Broderick G.A. et al. Erectile Dysfunction Guideline Update Panel // J. Urol. 2005. Vol. 174, N 1. P. 230–239.

342. Lobo J.R., Nehra A. Clinical evaluation of erectile dysfunction in the era of PDE-5 inhibitors // Urol. Clin. North Am. 2005. Vol. 32, N 4. P. 447–455.

343. Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K. et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, N 8. P. 2430–2439.

344. Rosner W., Vesper H. Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; American Society for Bone and Mineral Research; American Society for Reproductive Medicine; American Urological Association; Association of Public Health Laboratories; Endocrine Society; Laboratory Corporation of America; North American Menopause Society; Pediatric Endocrine Society. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 10. P. 4542–4548.

345. Vesper H.W., Botelho J.C. Standardization of testosterone measurements in humans // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010. Vol. 121, N 3–5. P. 513–519.

346. Bhasin S., Zhang A., Coviello A. et al. The impact of assay quality and reference ranges on clinical decision making in the diagnosis of androgen disorders // Steroids. 2008. Vol. 73, N 13. P. 1311–1317.

347. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R. et al. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, N 2. P. 405–413.

348. Zakharov M.N., Bhasin S., Travison T.G. et al. A multi-step, dynamic allosteric model of testosterone's binding to sex hormone binding globulin // Mol. Cell. Endocrinol. 2015. Vol. 399. P. 190–200.

349. Wu F.C., Tajar A., Pye S.R. et al.; European Male Aging Study GrouP. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 7. P. 2737–2745.

350. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al.; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N 2. P. 724–731.

351. Orwoll E., Lambert L.C., Marshall L.M. et al. Testosterone and estradiol among older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N 4. P. 1336–1344.

352. Mueller S.C., Wallenberg-Pachaly H., Voges G.E., Schild H.H. Comparison of selective internal iliac pharmaco-angiography, penile brachial index and duplex sonography with pulsed Doppler analysis for the evaluation of vasculogenic (arteriogenic) impotence // J. Urol. 1990. Vol. 143. P. 928–932.

Медицинские книги
@medknigi

353. Brock G. Tumescence monitoring devices: past and present // Handbook of Sexual Dysfunction / ed. W.J. Hellstrom. San Francisco, CA : The American Society of Andrology, 1999. P. 65–69.
354. Rosen R.C. Assessment of female sexual dysfunction: review of validated methods // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77, N S4. P. s89–s93.
355. Brotto L.A. The Female Sexual Function Index // J. Sex Marital Ther. 2009. Vol. 35. P. 161–163.
356. Mitchell K.R., Ploubidis G.B., Datta J. et al. The Natsal-SF: a validated measure of sexual function for use in community surveys // Eur. J. Epidemiol. 2012. Vol. 27. P. 409–418.
357. Dundon C.M., Rellini A.H. More than sexual function: predictors of sexual satisfaction in a sample of women aged 40–70 // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. P. 896–904.
358. Stephenson K.R., Ahrold T.K., Meston C.M. The association between sexual motives and sexual satisfaction: gender differences and categorical comparisons // Arch. Sex. Behav. 2011. Vol. 40. P. 607–618.
359. Steidle C., Schwartz S., Jacoby K. et al.; North American AA2500 T Gel Study GrouP. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 6. P. 2673–2681.
360. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. et al.; Testosterone Gel Study GrouP. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 8. P. 2839–2853.
361. Wang C., Cunningham G., Dobs A. et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 5. P. 2085–2098.
362. Bolona E.R., Uraga M.V., Haddad R.M. et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82, N 1. P. 20–28.
363. Snyder P.J., Ellenberg S.S., Cunningham G.R. et al. The Testosterone Trials: seven coordinated trials of testosterone treatment in elderly men // Clin. Trials. 2014. Vol. 11, N 3. P. 362–375.
364. Rosen R.C. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management // Urol. Clin. North Am. 2001. Vol. 28. P. 269–278.
365. Abrahamson D.J., Barlow D.H., Beck J.G. et al. The effects of attentional focus and partner responsiveness on sexual responding: replication and extension // Arch. Sex. Behav. 1985. Vol. 14. P. 361–371.
366. Kilmann P.R., Boland J.P., Norton S.P. et al. Perspectives of sex therapy outcome: a survey of AASECT providers // J. Sex Marital Ther. 1986. Vol. 12. P. 116–138.
367. Melnik T., Soares B.G., Nasselo A.G. Psychosocial interventions for erectile dysfunction // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 3. CD004825.
368. Melnik T., Soares B.G., Nasello A.G. The effectiveness of psychological interventions for the treatment of erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis, including comparisons to sildenafil treatment, intracavernosal injection, and vacuum devices // J. Sex. Med. 2008. Vol. 5, N 11. P. 2562–2574.
369. Schmidt H.M., Munder T., Gerger H. et al. Combination of psychological intervention and phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction: a narrative review and meta-analysis // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11, N 6. P. 1376–1391.
370. Hatzimouratidis K., Amar E., Eardley I. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation // Eur. Urol. 2010. Vol. 57, N 5. P. 804–814.
371. Qaseem A., Snow V., Denberg T.D. et al.; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 151, N 9. P. 639–649.
372. Nehra A., Jackson G., Miner M. et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease // Mayo Clin. Proc. 2012. Vol. 87, N 8. P. 766–778.
373. Saenz de Tejada I., Angulo J., Cuevas P. et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. P. 282–290.
374. Yu G., Mason H., Wu X. et al. Substituted pyrazolopyridopyridazines as orally bioavailable potent and selective PDE5 inhibitors: potential agents for treatment of erectile dysfunction // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 457–460.

Медицинские книги
@medknigi

375. Seftel A.D. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profiles // Clin. Cardiol. 2004. Vol. 27. P. 114–119.

376. Sussman D.O. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors // J. Am. Osteopath. Assoc. 2004. Vol. 104. P. S11–S15.

377. Kedia G.T., Uckert S., Assadi-Pour F. et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties // Ther. Adv. Urol. 2013. Vol. 5. N 1. P. 35–41.

378. Limin M., Johnsen N., Hellstrom W.J. Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction // Expert Opin. Investig. Drugs. 2010. Vol. 19, N 11. P. 1427–1437.

379. Katz E.G., Tan R.B., Rittenberg D., Hellstrom W.J. Avanafil for erectile dysfunction in elderly and younger adults: differential pharmacology and clinical utility // Ther. Clin. Risk Manag. 2014. Vol. 10. P. 701–711.

380. Cho M.C., Paick J.S. Udenafil for the treatment of erectile dysfunction // Ther. Clin. Risk Manag. 2014. Vol. 10. P. 341–354.

381. Rajagopalan P., Mazzu A., Xia C. et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. P. 260–267.

382. Nichols D.J., Muirhead G.J., Harness J.A. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality // Br. J. Clin. Pharmacol. 2002. Vol. 53, suppl. 1. P. 5S–12S.

383. Rendell M.S., Rajfer J., Wicker P.A., Smith M.D. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group // JAMA. 1999. Vol. 281. P. 421–426.

384. Blanker M.H., Thomas S., Bohnen A.M. Systematic review of Viagra RCTs // Br. J. Gen. Pract. 2002. Vol. 52. P. 329.

385. Burls A., Gold L., Clark W. Systematic review of randomised controlled trials of sildenafil (Viagra) in the treatment of male erectile dysfunction // Br. J. Gen. Pract. 2001. Vol. 51. P. 1004–1012.

386. Fink H.A., Mac Donald R., Rutks I.R. et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. P. 1349–1360.

387. Montorsi F., McCullough A. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data // J. Sex. Med. 2005. Vol. 2. P. 658–667.

388. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. Indirect comparison of interventions using published randomised trials: systematic review of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction // BMC Urol. 2005. Vol. 5. P. 18.

389. Jarow J.P., Burnett A.L., Geringer A.M. Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment // J. Urol. 1999. Vol. 162. P. 722–725.

390. Vardi M., Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 1. CD002187.

391. Markou S., Perimenis P., Gyftopoulos K. et al. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports // Int. J. Impot. Res. 2004. Vol. 16. P. 470–478.

392. Brock G., Nehra A., Lipshultz L.I. et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy // J. Urol. 2003. Vol. 170. P. 1278–1283.

393. Donatucci C., Eardley I., Buvat J. et al. Vardenafil improves erectile function in men with erectile dysfunction irrespective of disease severity and disease classification // J. Sex. Med. 2004. Vol. 1. P. 301–309.

394. Hatzichristou D., Montorsi F., Buvat J. et al. The efficacy and safety of flexible-dose vardenafil (Levitra) in a broad population of European men // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. P. 634–641, discussion 641.

395. Hellstrom W.J., Gittelman M., Karlin G. et al. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Androl. 2002. Vol. 23. P. 763–771.

396. Nehra A., Grantmyre J., Nadel A. et al. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy // J. Urol. 2005. Vol. 173. P. 2067–2071.

Медицинские книги
@medknigi

397. Rosen R., Shabsigh R., Berber M. et al. Efficacy and tolerability of vardenafil in men with mild depression and erectile dysfunction: the depression-related improvement with vardenafil for erectile response study // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 79–87.

398. Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // J. Urol. 2002. Vol. 168. P. 1332–1336.

399. Carson C., Shabsigh R., Segal S. et al. Efficacy, safety, and treatment satisfaction of tadalafil versus placebo in patients with erectile dysfunction evaluated at tertiary-care academic centers // Urology. 2005. Vol. 65. P. 353–359.

400. Padma-Nathan H., McMurray J.G., Pullman W.E. et al. On-demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. P. 2–9.

401. Porst H., Padma-Nathan H., Giuliano F. et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial // Urology. 2003. Vol. 62. P. 121–125, discussion 125–126.

402. Saenz de Tejada I., Anglin G., Knight J.R., Emmick J.T. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. P. 2159–2164.

403. Morales A., Gingell C., Collins M. et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 1998. Vol. 10. P. 69–73.

404. Coelho O.R. Tolerability and safety profile of sildenafil citrate (Viagra) in Latin American patient populations // Int. J. Impot. Res. 2002. Vol. 14, suppl. 2. P. S54–S59.

405. Giuliano F., Jackson G., Montorsi F. et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64, N 2. P. 240–255.

406. Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group [published erratum appears in N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339, N 1. P. 59] // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338, N 20. P. 1397–1404.

407. Aversa A., Mazzilli F., Rossi T. et al. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males // Hum. Reprod. 2000. Vol. 15. P. 131–134.

408. Hellstrom W.J.G., Gittelman M., Jarow J. et al. An evaluation of semen characteristics in men 45 years of age after daily dosing with tadalafil 20 mg: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 9-month study // Eur. Urol. 2008. Vol. 53. P. 1058–1065.

409. Hatzichristou D.G. Phosphodiesterase 5 inhibitors and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION): coincidence or causality // J. Sex. Med. 2004. Vol. 2. P. 751–758.

410. Buono L., Foroozan R., Sergott R.C., Savino P.J. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy // Curr. Opin. Ophthalmol. 2002. Vol. 13. P. 357–361.

411. Snodgrass A.J., Campbell H.M., Mace D.L. et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with vardenafil // Pharmacotherapy. 2010. Vol. 30, N 1. P. 112.

412. McGwin G. Jr. Phosphodiesterase type 5 inhibitor use and hearing impairment // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010. Vol. 136, N 5. P. 488–492.

413. Li W.Q., Qureshi A.A., Robinson K.C., Han J. Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. P. 964–970.

414. Feenstra J., Drie-Pierik R.J., Lacle C.F., Stricker B.H. Acute myocardial infarction associated with sildenafil [letter] // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 957–958.

415. Zusman R.M., Morales A., Glasser D.B., Osterloh I.H. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 35C–44C.

416. Herrmann H.C., Chang G., Klugherz B.D., Mahoney P.D. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1622–1626.

417. Thadani U., Smith W., Nash S. et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 2006–2012.

418. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 96. P. 32M–36M.

419. Cheitlin M.D., Hutter A.M. Jr, Brindis R.G. et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee [published erratum appears in Circulation. 1999. Vol. 100, N 23. P. 2389] // Circulation. 1999. Vol. 99, N 1. P. 168–177.

420. Muller J.E., Mittleman A., Maclure M. et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators // JAMA. 1996. Vol. 275. P. 1405–1409.

Медицинские книги
@medknigi

421. Conti C.R., Pepine C.J., Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 29C–34C.

422. Carson C.C. 3rd. Cardiac safety in clinical trials of phosphodiesterase 5 inhibitors // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 96. P. 37M-41M.

423. Kloner R.A. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters // Clin. Cardiol. 2004. Vol. 27. P. I20–I25.

424. Vlachopoulos C., Jackson G., Stefanadis C., Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, N 27. P. 2034–2046.

425. Highleyman L. Protease inhibitors and sildenafil (Viagra) should not be combined // BETA. 1999. Vol. 12, N 2. P. 3.

426. Bailey D.G., Dresser G.K. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2004. Vol. 4. P. 281–297.

427. McCullough A.R., Barada J.H., Fawzy A. et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction // Urology. 2002. Vol. 60. P. 28–38.

428. McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction // J. Sex Med. 2005. Vol. 2, N 3. P. 415–425, discussion 425–427.

429. Porst H., Rajfer J., Casabé A. et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction // J. Sex. Med. 2008. Vol. 5. P. 2160–2169.

430. Lau D.H.W., Kommu S., Mumtaz F.H. et al. The management of phosphodiesterase inhibitor failure // Curr. Vasc. Pharmacol. 2006. Vol. 4. P. 89–93.

431. Martinez J.M. Prognostic factors for response to sildenafil in patients with erectile dysfunction // Eur. Urol. 2001. Vol. 40. P. 641–646.

432. Wespes E., Rammal A., Garbar C. Sildenafil no-responders: hemodynamic and morphometric studies // Eur. Urol. 2005. Vol. 48. P. 136–139.

433. McGarvey M.R. Tough choices: the cost-effectiveness of sildenafil // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. P. 994–995.

434. Smith K.J., Roberts M.S. The cost-effectiveness of sildenafil // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. P. 933–937.

435. Tan H.L. Economic cost of male erectile dysfunction using a decision analytic model: for a hypothetical managed-care plan of 100,000 members // Pharmacoeconomics. 2000. Vol. 17. P. 77–107.

436. Sun P., Seftel A., Swindle R. et al. The costs of caring for erectile dysfunction in a managed care setting: evidence from a large national claims database // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 1948–1952.

437. Plumb J.M., Guest J.F. Annual cost of erectile dysfunction to UK Society // Pharmacoeconomics. 1999. Vol. 16. P. 699–709.

438. Vrijhof H.J., Delaere K.P. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology // Br. J. Urol. 1994. Vol. 74. P. 102–105.

439. Cookson M.S., Nadig P.W. Long-term results with vacuum constriction device // J. Urol. 1993. Vol. 149. P. 290–294.

440. Lewis J.H., Sidi A.A., Reddy P.K. A way to help your patients who use vacuum devices // ContemP. Urol. 1991. Vol. 3. P. 15–21.

441. Engelhardt P.F., Plas E., Hubner W.A., Pfluger H. Comparison of intraurethral liposomal and intracavernosal prostaglandin-E1 in the management of erectile dysfunction // Br. J. Urol. 1998. Vol. 81. P. 441–444.

442. Kim E.D., McVary K.T. Topical prostaglandin-E1 for the treatment of erectile dysfunction // J. Urol. 1995. Vol. 153. P. 1828–1830.

443. Peterson C.A., Bennett A.H., Hellstrom W.J. et al. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin and alprostadil-prazosin combinations // J. Urol. 1998. Vol. 159. P. 1523–1527.

444. Fulgham P.F., Cochran J.S., Denman J.L. et al. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting // J. Urol. 1998. Vol. 160. P. 2041–2046.

445. Linet O.I., Ogrinc F.G. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 873–877.

446. El-Sakka A.I. Intracavernosal prostaglandin E1 self vs office injection therapy in patients with erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2006. Vol. 18. P. 180–185.

Медицинские книги
@medknigi

447. Heaton J.P., Lording D., Liu S.N. et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. P. 317–321.

448. Tsai Y.S., Lin J.S., Lin Y.M. Safety and efficacy of alprostadil sterile powder (S. Po., CAVERJECT) in diabetic patients with erectile dysfunction // Eur. Urol. 2000. Vol. 38. P. 177–183.

449. Shabsigh R., Padma-Nathan H., Gittleman M. et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study // Urology. 2000. Vol. 55. P. 109–113.

450. Chew K.K. Intracavernosal injection therapy. Does it still have a role in erectile dysfunction? // Aust. Fam. Physician. 2001. Vol. 30. P. 43–46.

451. The European Alprostadil Study GrouP. The long-term safety of alprostadil (prostaglandin-E1) in patients with erectile dysfunction // Br. J. Urol. 1998. Vol. 82. P. 538–543.

452. Dinsmore W.W., Gingell C., Hackett G. et al. Treating men with predominantly nonpsychogenic erectile dysfunction with intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector system: a multicentre double-blind placebocontrolled study // BJU Int. 1999. Vol. 83. P. 274–279.

453. Mulhall J.P., Daller M., Traish A.M. et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy // J. Urol. 1997. Vol. 158. P. 1752–1758, discussion 1758–1759.

454. Hellstrom W.J., Usta M.F. Surgical approaches for advanced Peyronie's disease patients // Int. J. Impot. Res. 2003. Vol. 15, suppl. 5. P. S121–S124.

455. Carson C.C., Mulcahy J.J., Govier F.E. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group // J. Urol. 2000. Vol. 164. P. 376–380.

456. Wilson S.K., Cleves M.A., Delk J.R. 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis // J. Urol. 1999. Vol. 162. P. 715–718.

457. Usta M.F., Bivalacqua T.J., Sanabria J. et al. Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease // Urology. 2003. Vol. 62. P. 105–109.

458. Fink H.A., MacDonald R., Rutks I.R., Wilt T.J. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // BJU Int. 2003. Vol. 92. P. 441–446.

459. Lebret T., Herve J.M., Gorny P. et al. Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction // Eur. Urol. 2002. Vol. 41. P. 608–613, discussion 613.

460. Fleshner N., Harvey M., Adomat H. et al. Evidence for pharmacological contamination of herbal erectile function products with type 5 phosphodiesterase inhibitors (abstract) // J. Urol. 2004. Vol. 171. P. 314.

461. Hong B., Ji Y.H., Hong J.H. et al. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report // J. Urol. 2002. Vol. 168. P. 2070–2073.

462. Jang D.J., Lee M.S., Shin B.C. et al. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review // Br. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 66, N 4. P. 444–450.

463. Ho C.C., Tan H.M. Rise of herbal and traditional medicine in erectile dysfunction management // Curr. Urol. ReP. 2011. Vol. 12, N 6. P. 470–478.

464. Shindel A.W., Xin Z.C., Lin G. et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (Epimedium spp.) in vitro and in vivo // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 4 Pt 1. P. 1518–1528.

465. Harraz A., Shindel A.W., Lue T.F. Emerging gene and stem cell therapies for the treatment of erectile dysfunction // Nat. Rev. Urol. 2010. Vol. 7, N 3. P. 143–152.

466. Strong T.D., Gebska M.A., Burnett A.L. et al. Endothelium-specific gene and stem cell-based therapy for erectile dysfunction // Asian J. Androl. 2008. Vol. 10, N 1. P. 14–22.

467. Deng W., Bivalacqua T.J., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J. Gene and stem cell therapy for erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2005. Vol. 17, suppl. 1. P. S57–S63.

468. Garban H., Marquez D., Magee T. et al. Cloning of rat and human inducible penile nitric oxide synthase. Application for gene therapy of erectile dysfunction // Biol. Reprod. 1997. Vol. 56. P. 954–963.

469. Christ G.J., Rehman J., Day N. et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alterations in penile function // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 275. P. H600–H608.

Медицинские книги
@medknigi

470. Bivalacqua T.J., Champion H.C., Mehta Y.S. et al. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12, suppl. 3. P. S8–S17.

471. Champion H.C., Bivalacqua T.J., Hyman A.L. et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 11 648–11 652.

472. Burchardt M., Burchardt T., Anastasiadis A.G. et al. Application of angiogenic factors for therapy of erectile dysfunction: protein and DNA transfer of VEGF 165 into the rat penis // Urology. 2005. Vol. 66. P. 665–670.

473. Rogers R.S., Graziottin T.M., Lin C.S. et al. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virusmediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats // Int. J. Impot. Res. 2003. Vol. 15. P. 26–37.

474. Deng W., Bivalacqua T.J., Chattergoon N.N. et al. Adenoviral gene transfer of eNOS: high-level expression in ex vivo expanded marrow stromal cells // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2003. Vol. 285. P. C1322–C1329.

475. Gholami S.S., Rogers R., Chang J. et al. The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia // J. Urol. 2003. Vol. 169, N 4. P. 1577–1581.

476. Deng W., Bivalacqua T.J., Chattergoon N.N. et al. Engineering ex vivoexpanded marrow stromal cells to secrete calcitonin gene-related peptide using adenoviral vector // Stem Cells. 2004. Vol. 22. P. 1279–1291.

477. Melman A., Bar-Chama N., McCullough A. et al. Plasmid-based gene transfer for treatment of erectile dysfunction and overactive bladder: results of a phase I trial // Isr. Med. Assoc. J. 2007. Vol. 9, N 3. P. 143–146.

478. Melman A., Bar-Chama N., McCullough A. et al. hMaxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: results of the first human trial // Hum. Gene Ther. 2006. Vol. 17, N 12. P. 1165–1176.

479. Magee T.R., Kovanecz I., Davila H.H. et al. Antisense and short hairpin RNA (shRNA) constructs targeting PIN (Protein Inhibitor of NOS) ameliorate aging-related erectile dysfunction in the rat // J. Sex. Med. 2007. Vol. 4, N 3. P. 633–643.

480. Condorelli R.A., Calogero A.E., Vicari E. et al. Vascular regenerative therapies for the treatment of erectile dysfunction: current approaches // Andrology. 2013. Vol. 1, N 4. P. 533–540.

481. Melman A., Davies K. Gene therapy for erectile dysfunction: what is the future? // Curr. Urol. ReP. 2010. Vol. 11, N 6. P. 421–426.

482. Garcia M.M., Fandel T.M., Lin G. et al. Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7, N 1 Pt 1. P. 89–98.

483. Bivalacqua T.J., Deng W., Kendirci M. et al. Mesenchymal stem cells alone or ex vivo gene modified with endothelial nitric oxide synthase reverse age-associated erectile dysfunction // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007. Vol. 292, N 3. P. H1278–H1290.

484. Abdel Aziz M.T., El-Haggar S., Mostafa T. et al. Effect of mesenchymal stem cell penile transplantation on erectile signaling of aged rats // Andrologia. 2010. Vol. 42, N 3.P. 187–192.

485. Lin C.S., Xin Z., Dai J. et al. Stem-cell therapy for erectile dysfunction // Expert Opin. Biol. Ther. 2013. Vol. 13, N 11. P. 1585–1597.

486. Lin C.S., Xin Z.C., Wang Z. et al. Stem cell therapy for erectile dysfunction: a critical review // Stem Cells Dev. 2012. Vol. 21, N 3. P. 343–351.

487. Albersen M., Kendirci M., Van der Aa F. et al. Multipotent stromal cell therapy for cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9, N 2. P. 385–403.

488. Kim Y., de Miguel F., Usiene I. et al. Injection of skeletal muscle-derived cells into the penis improves erectile function // Int. J. Impot. Res. 2006. Vol. 18, N 4. P. 329–334.

489. Song Y.S., Lee H.J., Park I.H. et al. Potential differentiation of human mesenchymal stem cell transplanted in rat corpus cavernosum toward endothelial or smooth muscle cells // Int. J. Impot. Res. 2007. Vol. 19. P. 378–385.

490. Nolazco G., Kovanecz I., Vernet D. et al. Effect of muscle-derived stem cells on the restoration of corpora cavernosa smooth muscle and erectile function in the aged rat // BJU Int. 2008. Vol. 101. P. 1156–1164.

491. Tomasi P.A., Fanciulli G., Delitala G. Successful treatment of retrograde ejaculation with the alpha1-adrenergic agonist methoxamine: case study // Int. J. Impot. Res. 2005. Vol. 17, N 3. P. 297–299.

492. Ochsenkühn R., Kamischke A., Nieschlag E. Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery // Int. J. Androl. 1999. Vol. 22, N 3. P. 173–177.

Медицинские книги
@medknigi

493. Safarinejad M.R. Midodrine for the treatment of organic anejaculation but not spinal cord injury: a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study // Int. J. Impot. Res. 2009. Vol. 21, N 4. P. 213–220.
494. Kamischke A., Nieschlag E. Treatment of retrograde ejaculation and anejaculation // Hum. Reprod. Update. 1999. Vol. 5. P. 448–474.
495. Webster L. Management of sexual problems in diabetic patients // Br. J. HosP. Med. 1994. Vol. 51, N 9. P. 465–468.
496. Gerig N.E., Meacham R.B., Ohl D.A. Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus // Urology. 1997. Vol. 49, N 2. P. 239–242.
497. Zhao Y., Garcia J., Jarow J.P., Wallach E.E. Successful management of infertility due to retrograde ejaculation using assisted reproductive technologies: a report of two cases // Arch. Androl. 2004. Vol. 50, N 6. P. 391–394.
498. Frühauf S., Gerger H., Maren Schmidt H. et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and metaanalysis // Arch. Sex. Behav. 2013. Vol. 42. P. 915–933.
499. Middleton L.S., Kuffel S.W. Effects of experimentally adopted sexual schemas on vaginal response and subjective sexual arousal: a comparison between women with arousal disorder and sexually healthy women // Arch. Sex. Behav. 2008. Vol. 37. P. 950–961.
500. Brotto L.A., Basson R., Luria M. A mindfulness research group psychoeducational intervention targeting sexual arousal disorder in women // J. Sex. Med. 2008. Vol. 5. P. 1646–1659.
501. Brotto L.A., Basson R. Group mindfulness-based therapy significantly improves sexual desire in women // Behav. Res. Ther. 2014. Vol. 57. P. 43–54.
502. Brotto L., Heiman J., Goff B. et al. A psychoeducational intervention for sexual dysfunction in women with gynecologic cancer // Arch. Sex. Behav. 2008. Vol. 37, N 2. P. 317–329.
503. Brotto L.A., Basson R., Driscoll M. et al. Mindfulness-based group therapy for women with provoked vestibulodynia // Mindfulness. 2014. Vol. 6. P. 417–432.
504. Zeidan F., Gordon N.S., Merchant J. et al. The effects of brief mindfulness meditation training on experimentally induced pain // J. Pain. 2010. Vol. 11, N 3. P. 199–209.
505. Zeidan F., Martucci K.T., Kraft R.A. et al. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation // J. Neurosci. 2011. Vol. 31, N 14. P. 5540–5548.
506. Ives-Deliperi V.L., Solms M., Meintjes E.M. The neural substrates of mindfulness: an fMRI investigation // Soc. Neurosci. 2011. Vol. 6, N 3. P. 231–242.
507. Basson R., Smith K.B. Incorporating mindfulness meditation into the treatment of provoked vestibulodynia // Curr. Sex. Health ReP. 2014. Vol. 6, N 1. P. 20. doi: 10. 1007/s1 1930-013-008-0.
508. Brotto L.A., Basson R., Carlson M. et al. Impact of an integrated mindfulness and cognitive behavioural treatment for provoked vestibulodynia (IMPROVED): a qualitative study // Sex Relat. Ther. 2013. Vol. 28. P. 3–19.
509. Harley T.S. Interventions for sexual problems following treatment for breast cancer: a systematic review // Breast Cancer Res. Treat. 2011. Vol. 130. P. 711–724.
510. Nurnberg H.G., Hensley P.L., Heiman J.R. et al. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial // JAMA. 2008. Vol. 300. P. 395–404.
511. Fooladi E., Bell R.J., Jane F. et al. Testosterone improves antidepressantemergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. P. 831–839.
512. Danielsson I., Sjoberg I., Stelund H. et al. Prevalence and incidence of prolonged and severe dyspareunia in women: results from a population study // Scand. J. Public Health. 2003. Vol. 31. P. 113–118.
513. Morin M., Bergeron S., Khalifé S. et al. Morphometry of the pelvic floor muscles in women with and without provoked vestibulodynia using 4D ultrasound // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. P. 776–785.
514. Heddini U., Bohm-Starke N., Gronbladh A. et al. GCH1-polymorphism and pain sensitivity among women with provoked vestibulodynia // Mol. Pain. 2012. Vol. 8. P. 68.
515. Bouchard C., Brisson J., Fortier M. et al. Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case-control study // Am. J. Epidemiol. 2002. Vol. 156. P. 254–261.
516. Basson R. The recurrent pain and sexual sequelae of provoked vestibulodynia: a perpetuating cycle // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. P. 2077–2092.
517. Desrochers G., Bergeron S., Khalife S. et al. Provoked vestibulodynia: psychological predictors of topical and cognitive-behavioral treatment outcome // Behav. Res. Ther. 2010. Vol. 48. P. 106–115.

Медицинские книги
@medknigi

518. Spoelstra S.K., Dijkstra J.R., van Driel M.F. et al. Long-term results of an individualized, multifaceted, and multidisciplinary therapeutic approach to provoked vestibulodynia // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. P. 489–496.

519. Tommola P., Unkila-Kallio L., Paavonen J. Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010. Vol. 89. P. 1385–1395.

520. Vachon-Presseau E., Roy M., Martel M.O. et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans // Brain. 2013. Vol. 136. P. 815–827.

521. Borsook D., Maleki N., Becerra L. et al. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load // Neuron. 2012. Vol. 73, N 2. P. 219–234.

521a. Basson R., Driscoll M., Correia S. Flibanserin for low sexual desire in women: a molecule from bench to bed? // E BioMed. 2015. Vol. 2. P. 772–773.522. McEwen B.S., Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. P. 2903–3101.

523. Khandker M., Brady S.S., Vitonis A.F. et al. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodynia // J. Womens Health. 2011. Vol. 20. P. 1445–1451.

524. Brotto L.A., Basson R., Gehring D. Psychological profiles among women with vulvar vestibulitis syndrome: a chart review // J. Psychosom. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 24. P. 195–203.

525. Danielsson I., Sjoberg I., Wikman M. Vulvar vestibulitis: medical, psychosexual and psychosocial aspects, a case control study // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2000. Vol. 79. P. 872–878.

526. Jantos M., White G. The vestibulitis syndrome: medical and psychosexual assessment of a cohort of patients // J. Reprod. Med. 1997. Vol. 42. P. 145–152.

527. Ehrström S., Kornfeld D., Rylander E. et al. Chronic stress in women with localized provoked vulvodynia // J. Psychosom. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 30. P. 73–79.

528. Bergeron S., Khalifé S., Glazer H.I. et al. Surgical and behavioral treatments for vestibulodynia: two-and-one-half year follow-up and predictors of outcome // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111. P. 159–166.

529. Schweinhardt P., Kuchinad A., Pukall C.F. et al. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain // Pain. 2008. Vol. 140. P. 411–419.

530. van Lankveld J.J., ter Kuile M.M., de Groot H.E. et al. Cognitive behavioral therapy for women with lifelong vaginismus: a randomized waiting-list controlled trial of efficacy // J. Consult. Clin. Psychol. 2006. Vol. 74. P. 168–178.

531. Rosenbaum T.Y. An integrated mindfulness-based approach to the treatment of women with sexual pain and anxiety: promoting autonomy and mind/body connection // Sex Relat. Ther. 2013. Vol. 28. P. 20–28.

532. Ter Kuile M.M., Melles R., de Groot H.E. et al. Therapist-aided exposure for women with lifelong vaginismus: a randomized waiting-list control of efficacy // J. Consult. Clin. Psychol. 2013. Vol. 81, N 6. P. 1127–1136.

533. Braunstein G.D., Sundwall D.A., Katz M. et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 1582–1589.

534. Arlt W. Androgen therapy in women // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 154. P. 1–11.

535. Shifren J.L., Davis S.R., Moreau M. et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study // Menopause. 2006. Vol. 13. P. 770–779.

536. Davis S.R., Moreau M., Kroll R. et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 2005–2017.

537. Panay N., Al-Azzawi F., Bouchard C. et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study // Climacteric. 2010. Vol. 13, N 2. P. 121–131.

538. Snabes M.C., Zborowski J., Simes S. Libigel (testosterone gel) does not differentiate from placebo therapy in the treatment of hypoactive sexual desire in postmenopausal women // J. Sex. Med. 2012. Vol. S3. P. S171.

539. Davis S., Papalia M.A., Norman R.J. et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebo-controlled randomized, dose ranging study // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. P. 569–577.

540. Van der Nadem F., Bloemers J., Yassem W.E. et al. The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, effective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. P. 777–790.

541. Cain V.S., Johannes C.B., Avis N.E. et al. Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: baseline results from SWAN // J. Sex Res. 2003. Vol. 40. P. 266–276.

Медицинские книги
@medknigi

542. Carvalheira A.A., Brotto L.A., Leal I. Women's motivations for sex: exploring the diagnostic and statistical manual, fourth edition, text revision criteria for hypoactive sexual desire and female sexual arousal disorders // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. P. 1454–1463.

543. Basson R. Testosterone supplementation to improve women's sexual satisfaction: complexities and unknowns [editorial] // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. P. 620–621.

544. Padero M.C., Bhasin S., Friedman T.C. Androgen supplementation in older women: too much hype, not enough data // J. Am. Geriatr. Soc. 2002. Vol. 50. P. 1131–1140.

545. Schover L.R. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. P. 129–140.

546. Bradford A., Meston C.M. Placebo response in the treatment of women's sexual dysfunctions: a review and commentary // J. Sex Marital Ther. 2009. Vol. 35. P. 164–181.

547. Braunstein G.D. Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issues and controversies // J. Sex. Med. 2007. Vol. 4. N 4. Pt 1. P. 859–866.

548. Wierman M., Arlt W., Basson R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N 10. P. 3489–3510.

549. Wild R.A. Endogenous androgens and cardiovascular risk // Menopause. 2007. Vol. 14. P. 609–610.

550. Bell R.J., Davison S.L., Papalia M.A. et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span // Menopause. 2007. Vol. 14. P. 630–638.

551. Guthrie J.R., Dennerstein L., Taffe J.R. et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project // Climacteric. 2004. Vol. 7. P. 375–389.

552. Sutton-Tyrrell K., Zhao X., Santoro N. et al. Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation // Am. J. Epidemiol. 2010. Vol. 171. P. 1203–1213.

553. Elraiyah T., Sonbol M.B., Wang Z. et al. The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. 3543–3550.

554. Brotto L.A., Petkau A.J., Labrie F., Basson R. Predictors of sexual desire disorders in women // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. P. 742–753.

555. Dennerstein L., Dudley E., Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? // Fertil. Steril. 2011. Vol. 76. P. 456–460.

556. Woods N.F., Mitchell E.S., Smith-Di Julio K. Sexual desire during menopause transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study // J. Womens Health. 2010. Vol. 19. P. 209–218.

557. Elraiyah T., Sonbol M.B., Wang Z. et al. Clinical review: the benefits and harms of systemic *dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function. A systematic review and meta-analysis* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N 10. P. 3536–3542.

558. Labrie F., Archer D., Bouchard C. et al. Effect of intravaginal prasterone (DHEA) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women // Menopause. 2009. Vol. 16. P. 923–931.

559. Pelletier G., Ouillet J., Martel C. et al. Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal wall thickness and innervation // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. P. 2525–2533.

560. Kao A., Binik Y.M., Amsel R. et al. Challenging atrophied perspectives on postmenopausal dyspareunia: a systematic description and synthesis of clinical pain characteristics // J. Sex Marital Ther. 2012. Vol. 38. P. 128–150.

561. Kendal A., Dowsett M., Folkerd E. et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjunct aromatase inhibitors // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. P. 584–587.

562. Krychman M.L., Katz A. Breast cancer and sexuality: multi-modal treatment options // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. P. 5–13.

563. Chen J., Geng L., Song X. et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. P. 1575–1584.

564. Bachman G.A., Schaefers M., Uddin A. et al. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women // Menopause. 2009. Vol. 16. P. 877–882.

565. Hays J., Ockene J.K., Brunner R.L. et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 1839–1854.

Медицинские книги
@medknigi

Аденомиоз матки 187
Азооспермия 224
Акне 376
Андрогены 77
Анемия серповидно-клеточная 208, 347
Ановуляция хроническая 68
– вследствие избытка андрогенов 76
– гипоталамическая 69
– заболевания гипофиза 75
Аорхизм врожденный двусторонний 315
Антиген простатический специфический 375
Антитела антиспермальные 288
Апноэ сна обструктивное 348
Ароматизация тестостерона 255
Аспермия 266
Астенозоospермия 269
Атрофия урогенитальная 130
Барьер гемато-тестикулярный 227
Безопасность контрацепции 171
Бесплодие 266, 286
– мужское
– лечение 291
– обследование 289
– причины 286
Болезнь
– Виллебранда 116
– Кеннеди 259
– Кушинга 70
– Пейрони 278
Бромокриптин 336
Вазостомия 292
Варикоцеле 226, 324
Варфарин 207
Вирилизация 224
Влечение сексуальное гипоактивное 273
Гемохроматоз врожденный 330
Гестагены синтетические 118
Гидроцеле 234
Гинекомастия 266, 280
– лечение 285
– обследование 285
– патологическая 282
– физиологическая 281
Гиперплазия
– доброкачественная железы предстательной 250
– надпочечников врожденная 317
Гиперпролактинемия 283, 334
– причины 335
Гипертекоз яичников 99
Гипертензия артериальная 203
Гипогонадизм
– вторичный 263, 301
– гипогонадотропный идиопатический 331
– диагностика 292
– первичный 263, 269, 300
Гипопитуитаризм 339
– лечение 341
Гирсутизм 91
Гирсутизм идиопатический 81
Гонадотропин-рилизинг-гормон 236
Гонадотрофы 28
Гормон
– антимюллеров 224
– гонадотропин-рилизинг фактор 21
– аналоги, агонисты, антагонисты 27
– регуляция секреции 25
– лютеинизирующий 21, 28
– пептидный 53
– фолликулостимулирующий 21, 28
Грыжа паховая 234
Дезогестрел 179
Депрессия 209
Детерминанты дифференцировки яичника и фолликулогенеза 31
Дефицит андрогенный 292
Диабет сахарный 205
Диализ равновесный 297
Дигидротестостерон 255
Дисгенезия тестикулярная 313
Дискинезия цилиарная первичная 326
Дислипидемия 204
Дистрофия миотоническая 312
– типы 312
Дисфункция
– сексуальная 266
– эректильная 274
– обследование 278
Дисфункция коры надпочечников врожденная 84
Евнухоидизм 265, 270
Задержка эякуляции 279
Изменения гормональные во время овариального цикла 54
Имплант контрацептивный 189
Ингибин В 250, 251
Индекс Перля 168
Инсеминация внутриматочная 292
Инъекция сперматозоида интрацитоплазматическая 224
Истощение функции яичников преждевременное 107
Канлец семенной 226
Капацитация 231
Катаболизм тестостерона 257
Кисспептин 250
Клетки
– Лейдига 225, 232
– Сертоли 225, 226, 244
Климактерий 126
Кольцо вагинальное 176
Комплекс Карни 283
Контрацептив
– оральный комбинированный 165
– ряда прогестагенового 178
Контрацептивы оральные 87, 117
Контрацепция неотложная 192
– механизм 193
– показания 194
– препараты 192
– эффективность 193

Медицинские книги
@medknigi