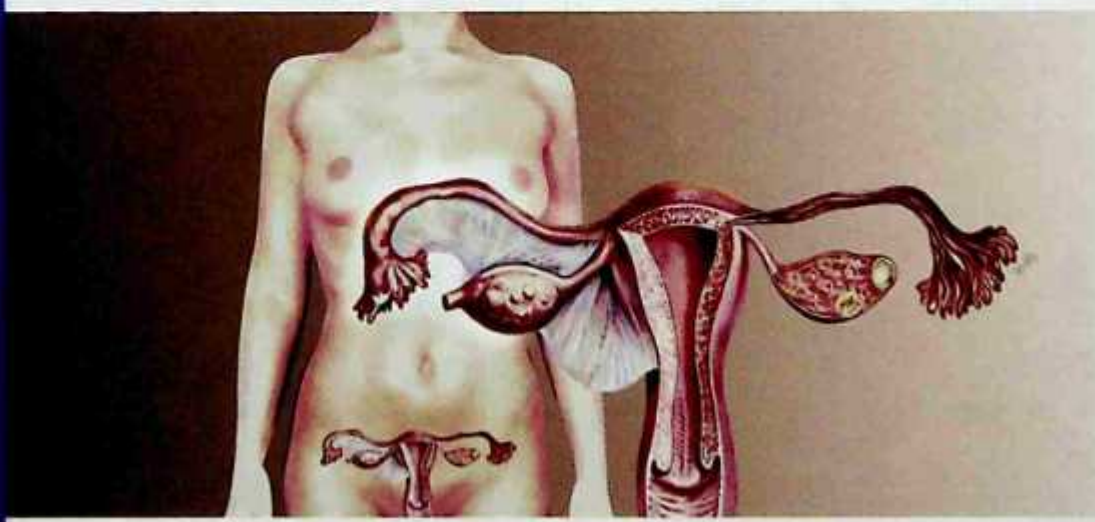
Михель фон Вольфф
Петра Штуте

845171

Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина



МЕДпресс

Michael von Wolff ■ Petra Stute

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Das Praxisbuch

Mit 42 Abbildungen und 95 Tabellen

Schattauer

845171

Михель фон Вольфф ■ Петра Штуте

Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина

Перевод с немецкого

Под общей редакцией
докт. мед. наук, профессора ***Е.Н.Андреевой***

ILMIY-TIBBIY
ADABIYOTLAR

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI
№ 42919

Москва
«МЕДпресс-информ»
2017

УДК 618.1:616.4 + 612.663.5
ББК 57.125
В72

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Перевод с немецкого: ***В.Ю.Халатов***

Вольфф М. фон

В72 Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Михель фон Вольфф, Петра Штуте; пер. с нем. под общ. ред. докт. мед. наук, проф. Е.Н.Андреевой. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-463-1

Выход в свет «Гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины» весьма актуален, ведь наиболее часто причинами обращения женщин к гинекологу бывают функциональные расстройства, которые прямо или косвенно связаны с эндокринной системой, а бесплодный брак, который является важной медико-социальной и демографической проблемой, примерно в 30% случаев и даже чаще обусловлен эндокринной патологией.

Книга написана двумя авторами, признанными специалистами в области гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины, с привлечением отдельных узких специалистов при написании некоторых глав, и потому выдержана в едином стиле и концепции. Авторы последовали традиционному делению неоперативной гинекологии и составили книгу из двух примерно равных разделов: гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины. Книга охватывает практически все разделы этих дисциплин. В ней 40 глав, которые отличаются довольно строгой структурированностью и новизной представления материала. Ее предваряет глава об основных гормональных препаратах (эстрогенных, гестагенных и андрогенных), которые применяются в настоящее время в гинекологической практике и репродуктивной медицине. В клинической части книги рассмотрены все основные эндокринные расстройства, встречающиеся в гинекологической практике; они объединены в синдромы (например, синдромы выделений из сосков, андрогенизации, аменореи, постменопаузальный остеопороз и др.) или обсуждаются отдельно (например, эндометриоз), в некоторых главах обсуждаются еще недостаточно изученные аспекты гинекологической эндокринологии (например, патология щитовидной железы). Много нового и интересного во втором разделе, посвященном репродуктивной медицине (различные варианты экстракорпорального оплодотворения, криоконсервация яйцеклеток, донорство яйцеклеток и суррогатное материнство). Полезным будет также знакомство врачей с законами, регулирующими вопросы лечения бесплодия в немецкоязычных странах: Германии, Австрии и Швейцарии.

Книга предназначена врачам-гинекологам и репродуктологам, которые почерпнут в ней много нового по репродуктивным технологиям при эндокринном бесплодии, а также семейным врачам и врачам первичного звена, учитывая, что именно к ним обращаются многие женщины в связи с эндокринными нарушениями, и, конечно, студентам-медикам старших курсов, интернам и всем тем, кто желает восполнить дефицит знаний по этим недавно выделившимся в самостоятельные дисциплины областям гинекологии.

УДК 618.1:616.4 + 612.663.5
ББК 57.125

ISBN 978-3-7945-2792-2

© Authorized translation of the first German language edition M. von Wolff, P. Stute "Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin – Das Praxisbuch". 2013 by Schattauer GmbH, Stuttgart/Germany

ISBN 978-5-00030-463-1

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2017

Содержание

Предисловие 20
Благодарность 21
Сокращения 22

Гинекологическая эндокринология

1 **Введение** 27

2 **Классификация гормонов** 29
2.1 Определения 29
2.2 Эстрогены, гестагены и андрогены 30
2.2.1 Метаболизм половых стероидных гормонов 30
2.2.2 Рецепторы стероидных половых гормонов 30
2.2.3 Клиническое применение эстрогенов 31
2.2.4 Клиническое применение гестагенов 35
2.2.5 Клиническое применение андрогенов 40
2.3 Антиэстрогены 40
2.4 Антигестагены 41
2.5 Антиандрогены 41
Литература 43

3 **Эндокринная диагностика и функциональные пробы** 44
3.1 Определения 44
3.2 Введение 44
3.3 Основные принципы эндокринной диагностики 44
3.4 Параметры отдельных гормонов 45
3.5 Эндокринологические функциональные пробы 47
3.5.1 Гестагеновая проба 47
3.5.2 Эстроген-гестагеновая проба 48
3.5.3 Гонадолиберинова проба 49
3.5.4 Импульсная гонадолиберинова проба («тренировка» гипофиза) 50
3.5.5 Проба с АКТГ 51
3.5.6 Супрессионная проба с дексаметазоном 52
3.5.7 Проба на толерантность к глюкозе 54
Литература 57

4 **Нарушения полового развития** 58
4.1 Определения и распространенность 58
4.2 Введение 60
4.3 Этиология 60
4.4 Диагностика 60
4.4.1 Клиническое обследование 62
4.4.2 Лабораторное исследование 62
4.4.3 Генетический анализ 62

4.4.4	Другие методы диагностики	62
4.5	Лечение	63
Литература		63
5	**Эндокринология юного возраста**	64
5.1	Определения и распространенность	64
5.2	Введение	64
5.3	Нормальный пубертатный период	65
5.3.1	Адренархе	66
5.3.2	Гонадархе	67
5.3.3	Рост тела в длину	69
5.4	Преждевременное половое созревание	69
5.4.1	ППС, зависящее от секреции ГТГ	69
5.4.2	ППС, не зависящее от секреции ГТГ	70
5.4.3	Неполное ППС	70
5.4.4	Диагностика	73
5.4.5	Лечение	74
5.5	Задержка полового созревания	74
5.5.1	Диагностика	77
5.5.2	Лечение	77
5.6	Гигантизм	79
5.6.1	Диагностика	80
5.6.2	Лечение	80
5.7	Гормональная контрацепция в подростковом и юношеском возрасте	81
Литература		81
6	**Аменорея**	83
6.1	Определения и распространенность	83
6.2	Введение	83
6.3	Этиология	83
6.3.1	Врожденные аномалии развития нижних отделов полового тракта	86
6.3.2	Приобретенные поражения нижнего отдела полового тракта (IV категория по классификации ВОЗ)	87
6.3.3	Поражение яичников	87
6.3.4	Поражение гипофиза	87
6.3.5	Поражение гипоталамуса	89
6.3.6	Прочие эндокринные заболевания	91
6.4	Клиническая картина	91
6.5	Диагностика	91
6.5.1	Анамнез	91
6.5.2	Клиническое обследование	91
6.5.3	Диагностическое значение уровня ФСГ	92
6.5.4	Дальнейшее обследование в зависимости от полученных лабораторных результатов	92
6.5.5	Оценка эстрогении и дальнейшая диагностика	93

6.5.6 Денситометрия костей ... 94
6.5.7 Особые ситуации: аменорея при приеме КОК ... 94
6.6 Лечение ... 94
Литература ... 95

7 Дисменорея ... 96
7.1 Определения и распространенность ... 96
7.2 Введение ... 96
7.3 Этиология ... 96
7.3.1 Первичная дисменорея ... 96
7.3.2 Вторичная дисменорея ... 98
7.4 Клиническая картина ... 98
7.5 Диагностика ... 98
7.6 Лечение ... 99
7.6.1 Немедикаментозная терапия ... 99
7.6.2 Фармакотерапия ... 99
7.6.3 Прочие препараты и методы: токолитики, агонисты ГнРГ и хирургическое лечение ... 100
7.7 Контроль эффективности лечения ... 100
Литература ... 101

8 Аномальное маточное кровотечение ... 102
8.1 Определения и распространенность ... 102
8.2 Введение ... 104
8.3 Этиология ... 104
8.3.1 Кровотечение из половых путей ... 104
8.3.2 Аномальное маточное кровотечение в пременопаузе ... 110
8.3.3 Постклимактерическое кровотечение ... 113
8.3.4 Аномальное маточное кровотечение при применении гормональных контрацептивов ... 114
8.3.5 Кровотечение, ассоциированное с химиотерапией ... 115
8.3.6 Посткоитальное кровотечение ... 115
8.4 Клиническая картина ... 115
8.5 Диагностика ... 116
8.5.1 Аномальное маточное кровотечение в пременопаузе ... 116
8.5.2 Постклимактерическое кровотечение ... 120
8.5.3 Аномальное маточное кровотечение, связанное с приемом гормональных контрацептивов ... 122
8.5.4 Аномальное маточное кровотечение, связанное с химиотерапией ... 123
8.5.5 Посткоитальное кровотечение ... 123
8.6 Лечение ... 124
8.6.1 Острое аномальное маточное кровотечение ... 124
8.6.2 Хроническое аномальное маточное кровотечение в пременопаузе ... 127
8.6.3 Постклимактерическое кровотечение ... 130

8.6.4 Кровотечение, связанное с химиотерапией 130
8.6.5 Кровотечение на фоне приема гормональных контрацептивов 132
8.6.6 Посткоитальное кровотечение 133
Литература 134

9 Предменструальный синдром 137
9.1 Определения и распространенность 137
9.2 Введение 137
9.3 Этиология 137
9.4 Клиническая картина 139
9.5 Диагностика 139
9.6 Лечение 139
9.6.1 Подавление овуляции 140
9.6.2 Антидепрессанты 142
9.6.3 Анксиолитики и другие препараты 142
Литература 143

10 Контрацепция 144
10.1 Определения и распространенность 144
10.2 Введение 144
10.3 Эффективность 145
10.4 Методы контрацепции 145
10.5 Негормональные контрацептивы 146
10.5.1 Контрацепция без применения контрацептивных средств 146
10.5.2 Медьсодержащие внутриматочные средства 147
10.5.3 Контрацепция с помощью диафрагмы 148
10.5.4 Контрацепция с помощью шеечных колпачков 148
10.5.5 Контрацепция с помощью презерватива 148
10.5.6 Контрацепция с помощью спермицидов 148
10.5.7 Трубная стерилизация 149
10.5.8 Стерилизация мужчин 149
10.6 Гормональная контрацепция 149
10.6.1 Общие сведения 149
10.6.2 Комбинированные препараты, подавляющие овуляцию 151
10.6.3 Гестагенные препараты 158
10.6.4 Посткоитальная экстренная контрацепция 164
10.7 Контрацепция в особых случаях 166
10.7.1 Репродуктивный анамнез 166
10.7.2 Образ жизни 168
10.7.3 Сердечно-сосудистые заболевания 168
10.7.4 Системная красная волчанка 171
10.7.5 Нервные болезни 171
10.7.6 Эндокринные заболевания 172
10.7.7 Заболевания печени и желчного пузыря 172
10.7.8 Гинекологические заболевания с доброкачественным течением и злокачественные опухоли 174

10.7.9 ВИЧ-инфекция и СПИД ... 176
Литература ... 177

11 Андрогенизация ... 178
11.1 Определения и распространенность ... 178
11.2 Введение ... 179
11.3 Этиология ... 181
11.3.1 Синдром поликистозных яичников ... 181
11.3.2 Метаболический синдром ... 183
11.3.3 Адреногенитальный синдром ... 183
11.3.4 Гипертрихоз ... 188
11.3.5 Гирсутизм ... 188
11.3.6 Резистентность к инсулину ... 188
11.3.7 Алопеция ... 189
11.3.8 Угри ... 190
11.3.9 Андрогенизация в период беременности ... 191
11.3.10 Андрогенпродуцирующие опухоли ... 191
11.3.11 Гипертекоз яичника ... 192
11.4 Клиническая картина ... 192
11.5 Диагностика ... 193
11.5.1 Анамнез ... 193
11.5.2 Клиническое обследование ... 193
11.5.3 Лабораторная диагностика ... 195
11.5.4 Исследование методами визуализации ... 201
11.5.5 Интервенционные методы диагностики ... 202
11.5.6 Андрогенизация в период беременности ... 202
11.5.7 Подозрение на андрогенпродуцирующую опухоль ... 203
11.6 Лечение ... 204
11.6.1 Гирсутизм ... 205
11.6.2 Андрогенетическая алопеция ... 212
11.6.3 Обыкновенные угри ... 214
11.6.4 Желание иметь ребенка при адреногенитальном синдроме ... 215
11.6.5 Андрогенизация в период беременности ... 217
11.6.6 Андрогенпродуцирующие опухоли ... 217
11.6.7 Гипертекоз яичников ... 217
Литература ... 217

12 Гиперпролактинемия ... 220
12.1 Определения и распространенность ... 220
12.2 Введение ... 220
12.3 Этиология ... 220
12.3.1 Физиологическая гиперпролактинемия ... 224
12.3.2 Патологическая гиперпролактинемия ... 224
12.4 Клиническая картина ... 226
12.4.1 Симптомы гиперпролактинемии в пременопаузе ... 226

12.4.2 Симптомы гиперпролактинемии у женщин в постклимактерическом периоде ... 226
12.4.3 Другие симптомы ... 226
12.5 Диагностика ... 226
12.6 Лечение ... 228
12.6.1 Показания ... 228
12.6.2 Возможности лечения ... 228
12.6.3 Мониторинг эффективности лечения ... 233
12.6.4 Особые случаи: беременность и желание пациентки иметь ребенка ... 235
Литература ... 237

13 Выделения из сосков ... 238
13.1 Определения и распространенность ... 238
13.2 Введение ... 238
13.3 Этиология ... 238
13.3.1 Физиологическая секреция молока, не связанная с беременностью ... 238
13.3.2 Патологические выделения из сосков ... 240
13.4 Клиническая картина ... 240
13.5 Диагностика ... 240
13.6 Лечение ... 241
13.6.1 Выделения из сосков ... 241
13.6.2 Индукция лактации ... 241
Литература ... 242

14 Половая дисфункция у женщин ... 243
14.1 Определения и распространенность ... 243
14.2 Введение ... 244
14.3 Этиология ... 244
14.3.1 Общее представление ... 244
14.3.2 Снижение полового влечения ... 246
14.3.3 Нарушение полового возбуждения ... 246
14.3.4 Нарушение оргазма ... 247
14.3.5 Болезненный половой акт (диспареуния) ... 247
14.4 Клиническая картина ... 248
14.4.1 Синдром андрогенной недостаточности у женщин ... 248
14.4.2 Болезненный половой акт ... 248
14.5 Диагностика ... 248
14.5.1 Сексуальный анамнез ... 252
14.5.2 Клиническое обследование ... 252
14.5.3 Исследование гормонального фона ... 253
14.5.4 Визуализирующие исследования ... 253
14.6 Лечение ... 253
14.6.1 Снижение полового влечения ... 253
14.6.2 Снижение полового возбуждения ... 257
14.6.3 Нарушение оргазма ... 257

14.6.4 Половая дисфункция, связанная с болезненным половым актом ... 257
Литература ... 260

15 Нарушение функции щитовидной железы ... 262
15.1 Определения и распространенность ... 262
15.2 Введение ... 263
15.3 Этиология ... 263
15.3.1 Синтез гормонов щитовидной железы ... 263
15.3.2 Гипотиреоз ... 265
15.3.3 Гипертиреоз ... 266
15.3.4 Зоб ... 266
15.3.5 Беременность ... 266
15.4 Клиническая картина ... 268
15.4.1 Гипотиреоз ... 268
15.4.2 Гипертиреоз ... 269
15.4.3 Зоб ... 269
15.4.4 Послеродовой тиреоидит ... 269
15.5 Диагностика ... 270
15.5.1 Анамнез ... 270
15.5.2 Клиническое обследование ... 270
15.5.3 Лабораторное исследование ... 270
15.5.4 Визуализирующие исследования ... 273
15.5.5 Пункционная биопсия с цитологическим исследованием ... 273
15.5.6 Беременность ... 274
15.6 Лечение ... 274
15.6.1 Гипотиреоз ... 274
15.6.2 Гипертиреоз ... 277
15.6.3 Зоб ... 277
15.6.4 Эутиреоидный синдром ... 277
15.6.5 Беременность ... 277
Литература ... 279

16 Ранний период беременности ... 281
16.1 Определения и распространенность ... 281
16.2 Введение ... 281
16.3 Эндокринология раннего периода беременности ... 283
16.3.1 Хорионический гонадотропин человека ... 283
16.3.2 Эстрогены ... 283
16.3.3 Прогестерон ... 283
16.3.4 Щитовидная железа ... 286
16.3.5 ЛГ, ФСГ и пролактин ... 286
16.3.6 Андрогены ... 287
16.4 Угрожающий аборт в раннем периоде беременности ... 287
16.5 Аборт в раннем периоде беременности (I триместр) ... 287
16.5.1 Диагностика ... 287

16.5.2 Лечение ... 288
16.6 Внематочная беременность ... 289
16.6.1 Диагностика ... 289
16.6.2 Лечение ... 290
16.7 Изменение функции эндокринной системы в период беременности ... 293
Литература ... 293

17 Преждевременная овариальная недостаточность ... 295
17.1 Определения и распространенность ... 295
17.2 Введение ... 295
17.3 Этиология ... 295
17.3.1 Премутация FMR1 ... 295
17.3.2 Аутоиммунные заболевания ... 297
17.4 Клиническая картина ... 297
17.5 Диагностика ... 298
17.5.1 Базовая диагностика ... 298
17.5.2 Критерии постановки диагноза ... 298
17.5.3 Дальнейшее обследование пациенток, у которых диагностирована преждевременная овариальная недостаточность ... 298
17.6 Лечение ... 299
17.6.1 Психологическое консультирование ... 299
17.6.2 Гормональная терапия ... 300
17.6.3 Бесплодие ... 300
17.6.4 Контрацепция ... 300
Литература ... 300

18 Менопауза и климактерический синдром ... 301
18.1 Определения и распространенность ... 301
18.2 Введение ... 301
18.3 Этиология ... 304
18.4 Клиническая картина ... 304
18.5 Диагностика и дифференциальная диагностика менопаузальных расстройств ... 306
18.5.1 Приливы и появление испарины ... 306
18.5.2 Расстройства сна ... 309
18.5.3 Депрессивное расстройство ... 309
18.5.4 Вагинальные симптомы ... 310
18.5.5 Урологические симптомы ... 311
18.6 Лечение ... 311
18.6.1 Гормональная терапия ... 311
18.6.2 Методы комплементарной и альтернативной медицины ... 321
18.6.3 Негормональное медикаментозное лечение ... 323
Литература ... 324

19 Постменопаузальный остеопороз 326
19.1 Определения и распространенность 326
19.2 Введение 326
19.3 Этиология 326
19.4 Клиническая картина 329
19.5 Диагностика 329
19.5.1 Базовая диагностика 329
19.5.2 Лабораторная диагностика 332
19.6 Лечение 332
19.6.1 Базовая терапия 332
19.6.2 Специфическая терапия остеопороза 334
19.7 Контроль лечения 340
19.7.1 Пациентки, получающие только базовую терапию 340
19.7.2 Базовая терапия в сочетании со специфической медикаментозной терапией 340
Литература 341

20 Эндометриоз 343
20.1 Определения и распространенность 343
20.2 Введение 344
20.3 Этиология 344
20.4 Диагностика 346
20.4.1 Анамнез 347
20.4.2 Клиническое обследование 347
20.4.3 Исследование методами визуализации 347
20.4.4 Оперативная диагностика 348
20.4.5 Биохимическая диагностика 348
20.5 Лечение 348
20.5.1 Хирургическое лечение 348
20.5.2 Медикаментозное лечение 348
20.5.3 Дополнительная терапия 352
20.5.4 Аденомиоз матки 352
20.6 Эндометриоз и бесплодие 352
Литература 353

Репродуктивная медицина

21 Введение 357
Литература 358

22 Бесплодие 359
22.1 Определения и распространенность 359
22.2 Введение 360
22.3 Эндокринные причины бесплодия 362
22.3.1 Роль в развитии бесплодия 362
22.3.2 Диагностика 362
22.3.3 Лечение 362
22.4 Патология матки 362

22.4.1 Роль в развитии бесплодия ... 362
22.4.2 Диагностика ... 363
22.4.3 Лечение ... 363
22.5 Патология шейки матки ... 364
22.5.1 Роль в развитии бесплодия ... 364
22.5.2 Диагностика ... 364
22.5.3 Лечение ... 365
22.6 Патология яичников ... 365
22.6.1 Роль в развитии бесплодия ... 365
22.6.2 Диагностика ... 365
22.6.3 Лечение ... 366
22.7 Патология маточных труб ... 366
22.7.1 Роль в развитии бесплодия ... 366
22.7.2 Диагностика ... 366
22.7.3 Лечение ... 366
22.8 Поражение эндометрия ... 367
22.8.1 Роль в развитии бесплодия ... 367
22.8.2 Диагностика ... 367
22.8.3 Лечение ... 368
22.9 Андрологические причины ... 368
22.10 Эндометриоз ... 368
22.10.1 Роль в развитии бесплодия ... 368
22.10.2 Диагностика ... 369
22.10.3 Лечение ... 369
22.11 Генетические причины ... 369
22.12 Психические заболевания ... 370
22.13 Идиопатическое бесплодие ... 370
Литература ... 370

23 Овуляция ... 371
23.1 Определения и распространенность ... 371
23.2 Введение ... 371
23.3 Физиология и патофизиология овуляции ... 371
23.4 Индукция овуляции ... 373
23.5 Подавление овуляции ... 375
23.6 Синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула ... 376
23.7 Синдром пустого фолликула ... 376
Литература ... 376

24 Ановуляция ... 378
24.1 Определения и распространенность ... 378
24.2 Введение ... 379
24.3 Причины ... 379
24.4 Показания к стимуляции овуляции ... 379
24.5 Стимуляционная терапия ... 381
24.5.1 Кломифен ... 381
24.5.2 ФСГ и МПГ ... 382

24.5.3 ГнРГ ... 383
24.5.4 Кортикостероиды ... 383
24.5.5 Стимуляция при синдроме поликистозных яичников ... 383
Литература ... 384

25 Лютеиновая фаза ... 386
25.1 Определения и распространенность ... 386
25.2 Введение ... 386
25.3 Физиология желтого тела ... 388
25.4 Патология ... 389
25.5 Поддержка лютеиновой фазы при ЭКО ... 389
25.6 Поддержка лютеиновой фазы при других методах лечения ... 391
25.7 Дополнительные меры поддержки лютеиновой фазы ... 391
Литература ... 393

26 Бесплодие у мужчин ... 394
26.1 Определения и распространенность ... 394
26.2 Введение ... 394
26.3 Диагностика ... 396
26.4 Причины ... 396
26.5 Лечение ... 398
26.5.1 Незначительное снижение показателей спермограммы ... 398
26.5.2 Значительное снижение показателей спермограммы ... 399
26.5.3 Азооспермия ... 400
Литература ... 401

27 Экстракорпоральное оплодотворение и стимуляция яичников ... 402
27.1 Определения ... 402
27.2 Введение ... 403
27.3 Показания ... 403
27.4 Терапия ... 407
27.4.1 Синхронизация процессов ... 407
27.4.2 Стимуляция гонадотропинами ... 408
27.4.3 Подавление секреции эндогенного ЛГ ... 409
27.4.4 Индукция овуляции ... 410
27.4.5 Пункция фолликула ... 410
27.4.6 Поддержка лютеиновой фазы ... 410
27.4.7 Определение уровня ХГЧ ... 411
27.5 Цикл с переносом размороженных ооцитов/эмбрионов («криоцикл») ... 411
27.6 Эффективность терапии ... 412
Литература ... 412

28 Экстракорпоральное оплодотворение в естественном цикле и с минимальной стимуляцией ... 414
28.1 Определения ... 414

28.2 Введение ... 414
28.2.1 Преимущества и недостатки ... 415
28.3 Показания ... 415
28.4 Методы ... 415
28.4.1 ЭКО в естественном цикле и ЭКО в контролируемом естественном цикле ... 416
28.4.2 ЭКО с минимальной стимуляцией ... 418
28.4.3 Модифицированное контролируемое ЭКО в естественном цикле ... 418
28.5 Эффективность ... 418
Литература ... 419

29 Созревание *in vitro* ... 421
29.1 Определения ... 421
29.2 Введение ... 421
29.2.1 Преимущества и недостатки ... 421
29.3 Показания ... 422
29.4 Методика ... 422
29.5 Эффективность ... 423
Литература ... 424

30 Дополнительные методы, улучшающие результаты ЭКО 425
30.1 Определения ... 425
30.2 Введение ... 426
30.3 Описание методов ... 426
30.3.1 Культивирование бластоцист ... 426
30.3.2 Селекция эмбрионов ... 426
30.3.3 Поляризационная микроскопия ооцита ... 429
30.3.4 Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов с морфологическим отбором ... 430
30.3.5 Вспомогательный хэтчинг ... 430
30.3.6 Генетическое исследование полярных телец ... 430
30.3.7 Преимплантационная диагностика и преимплантационный скрининг ... 431
30.3.8 Улучшение функции эндометрия ... 432
Литература ... 433

31 Комплементарная и альтернативная медицина ... 434
31.1 Определения ... 434
31.2 Введение ... 434
31.3 Лечение ... 436
Литература ... 437

32 Риск, связанный с вспомогательными репродуктивными технологиями ... 439
32.1 Определения и распространенность ... 439
32.2 Введение ... 440
32.3 Внематочная беременность ... 440

32.3.1 Патогенез ... 440
32.3.2 Профилактика ... 440
32.3.3 Лечение ... 441
32.4 Многоплодная беременность ... 441
32.4.1 Патогенез ... 441
32.4.2 Профилактика ... 441
32.4.3 Лечение ... 441
32.5 Перекрут яичника ... 441
32.5.1 Патогенез ... 441
32.5.2 Профилактика ... 442
32.5.3 Лечение ... 442
32.6 Аномалии развития ... 442
32.6.1 Патогенез ... 442
32.6.2 Профилактика ... 443
32.6.3 Лечение ... 443
32.7 Нарушение генетического импринтинга ... 443
32.7.1 Патогенез ... 443
32.7.2 Профилактика ... 444
32.7.3 Лечение ... 444
Литература ... 444

33 Синдром гиперстимуляции яичников ... 445
33.1 Определения и распространенность ... 445
33.2 Введение ... 445
33.3 Физиология синдрома гиперстимуляции яичников ... 445
33.4 Диагностика ... 447
33.5 Лечение и профилактика ... 448
Литература ... 449

34 Лечение бесплодия у женщин старше 40 лет ... 450
34.1 Определения и распространенность ... 450
34.2 Введение ... 450
34.3 Физиология низкого овариального резерва ... 451
34.4 Диагностика ... 452
34.5 Лечение ... 452
Литература ... 455

35 Стимуляция яичников и онкологический риск ... 456
35.1 Введение ... 456
35.2 Риск рака яичника ... 456
35.3 Риск рака молочной железы ... 456
35.4 Риск рака эндометрия ... 456
Литература ... 457

36 Защита фертильной функции при терапии цитотоксическими препаратами ... 458
36.1 Определения и распространенность ... 458
36.2 Введение ... 458

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI KUTUBXONASI № 42919
ILMIY-TIBBIY ADABIYOTLAR

36.3 Показания ... 458
36.4 Методы и эффективность ... 461
36.4.1 Транспозиция яичников ... 461
36.4.2 Криоконсервация оплодотворенных и неоплодотворенных ооцитов ... 461
36.4.3 Криоконсервация ткани яичника ... 462
36.4.4 Медикаментозные методы защиты фертильной функции ... 462
36.4.5 Сочетанное применение различных методов ... 463
36.5 Ассоциация FertiPROTEKT ... 463
Литература ... 464

37 Привычное невынашивание беременности с прерыванием на раннем сроке ... 466
37.1 Определения и распространенность ... 466
37.2 Введение ... 466
37.3 Причины ... 466
37.4 Диагностика ... 473
37.5 Лечение ... 473
Литература ... 474

38 Криоконсервация яйцеклеток по социальным показаниям ... 475
38.1 Определение ... 475
38.2 Введение ... 475
38.3 Законодательное регулирование и стоимость лечения ... 476
38.4 Методика ... 476
38.5 Позиция ассоциации FertiPROTEKT ... 477
Литература ... 478

39 Донорство яйцеклеток и суррогатное материнство ... 480
39.1 Определения и распространенность ... 480
39.2 Введение ... 480
39.3 Показания ... 481
39.4 Законодательное регулирование ... 481
39.4.1 Донорство яйцеклеток ... 481
39.4.2 Суррогатное материнство ... 482
39.5 Методика и оценка ... 483
39.5.1 Донорство яйцеклеток ... 483
39.5.2 Суррогатное материнство ... 483
Литература ... 484

40 Директивы и законы, регулирующие вопросы лечения бесплодия в Германии, Швейцарии и Австрии ... 485
40.1 Законы ... 485
40.2 Регистрация лечебных циклов в национальных регистрах ... 486
40.3 Возмещение расходов ... 487

Алфавитный указатель ... 489

Дорогие друзья!

Перед вами одно из фундаментальных изданий по проблеме эндокринной гинекологии, появившееся в последние годы.

Авторы М. фон Вольф и П.Штуте реализовали задачу пошагово коротко и точно описать современные подходы к диагностике и лечению распространенной эндокринной патологии в гинекологии.

В данной книге, написанной немецкими авторами в 2013 году, представлены фундаментальные показатели на все времена, что очень важно знать российским врачам. Однако должна отметить, что некоторые схемы лечения, принятые в Европе, не применяются у нас (ввиду отсутствия зарегистрированных препаратов или оборудования). Это касается цикломата для проведения пробы дифдиагностики гонадотропной недостаточности, нет препарата короткого АКТГ для проведения пробы при гиперандрогении и др.

Эндокринология – одна из наиболее активно и бурно развивающихся наук из когорты внутренних болезней. В последние годы появляются все новые и новые данные по этиологии и патогенезу заболеваний, меняются тактики ведения больных.

Помните, что у нас появился еще один эстроген, четвертый, – эстетрол (выделен у беременных, сейчас его научились синтезировать), который в Европе уже начали использовать в составе комбинированных оральных контрацептивов, и у него большое будущее в связи с имеющимся антиэстрогеновым воздействием на молочные железы. За это время поменялась тактика ведения больных гиперпролактинемией, вышли новые международные и российские клинические рекомендации. Так, например, каберголин сегодня можно использовать до момента наступления беременности и только потом отменить. В сентябре 2015 года ВОЗ опубликовала новые критерии по контрацепции, написанные на основе данных 2009 года, приведенных в книге. Ежегодно появляются новые клинические рекомендации по тактике ведения, подготовке к беременности, ведению беременности и кормлению у женщин с заболеваниями щитовидной железы (последние – в 2017 году).

Однако, я считаю, что это издание, переведенное на русский язык, – одно из немногих, которое действительно будет полезно с практической точки зрения для практикующих эндокринологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики, терапевтов, ординаторов и студентов.

С уважением,
Е.Н. Андреева

Предисловие

Гинекологическая эндокринология, и с некоторыми оговорками также репродуктивная медицина, играют важную роль в повседневной работе гинекологов. Значительная часть жалоб пациенток на приеме у гинеколога бывает обусловлена нарушениями эндокринной сферы.

При подготовке гинекологов этим узким специализациям уделяется пока недостаточно внимания, так как на первом плане находятся оперативная гинекология и акушерство. Указанный недостаток еще больше заметен, по крайней мере в Германии, на фоне наблюдающегося во многих местах сокращения университетских центров, что обусловлено экономическими и политическими причинами.

В результате по окончании учебного заведения в гинекологическом образовании врача обнаруживаются существенные пробелы, которые приходится затем восполнять всевозможными дополнительными программами обучения. Данная книга может существенно помочь восполнить недостающие знания в области гинекологической эндокринологии. Оба ее автора, признанные специалисты как в области гинекологической эндокринологии, так и репродуктивной медицины, объединили свои усилия, создав практическое руководство, широко охватывающее тематику этих дисциплин в совершенно новой форме.

С одной стороны, авторы последовали принятому на практике делению рассматриваемой области гинекологии на два самостоятельных раздела: гинекологическую эндокринологию и репродуктивную медицину. Материал обоих разделов четко структурирован, обстоятельно изложен и взаимосвязан. С другой стороны, тематика разделов представлена в практическом ключе и ориентирована на симптомы, что позволяет черпать информацию в условиях недостатка времени при приеме пациентки. Поэтому почти для каждой темы приводится также блок-схема, позволяющая быстро сориентироваться в диагностике и лечении сложных эндокринных расстройств.

Наконец, в книге уделено достаточное внимание также вопросам, относящимся к смежным областям, которые, хотя и требуют направления пациенток к узким специалистам, тем не менее, часто возникают в повседневной консультативной работе.

Материал издания имеет практическую направленность и легко усваивается. Мы надеемся, что книга послужит для вас богатым источником знаний и откроет вам широкую область гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины.

Благодарность

Одна из целей при создании данной книги состояла в разработке единой концепции. Это оказалось возможным лишь благодаря тому, что написана она только двумя авторами. А поскольку рассматриваемые темы в области гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины носят отчасти междисциплинарный характер, потребовался дополнительный критический обзор нескольких глав и подразделов признанными специалистами. В связи с этим выражаем сердечную благодарность:

- Prof. Dr. Christa Flück (Берн) – за обзор главы 5 «Эндокринология юного возраста»;
- Dr. Pierre de Viragh (Цюрих) – за обзор отдельных разделов главы 11 «Андрогенизация»;
- Dr. Florian Beiglböck (Карлсруэ) – за обзор главы 15 «Нарушение функции щитовидной железы»;
- Dr. Albrecht Popp (Берн) – за обзор главы 19 «Постменопаузальный остеопороз»;
- Prof. Dr. Markus Montag (Гейдельберг) – за обзор части главы 30 «Дополнительные методы, улучшающие результаты ЭКО»;
- Prof. Dr. Ludwig Wildt (Инсбрук) и профессору Frank Nawroth (Гамбург) – за обзор части главы 40 «Директивы и законы, регулирующие вопросы лечения бесплодия в Германии, Швейцарии и Австрии».

Мы выражаем сердечную благодарность также издательству Schattauer, особенно руководителю проекта госпоже Alina Piasny за проявленное терпение и поддержку в течение всех трех лет, пока книга готовилась к изданию, редактору издательства госпоже Frauke Bahle за тщательное редактирование рукописи.

Берн, лето 2013 г.

Michael von Wolff,
Petra Stute

Сокращения

17-ОНР	17-гидроксипрогестерон
СРБ	С-реактивный белок
E_1	эстрон
E_2	эстрадиол
E_3	эстриол
E_2V	эстрадиола валерат
fT_3	свободный трийодтиронин
fT_4	свободный тироксин
Hb	гемоглобин
IVM	(*in vitro* maturation) – созревание *in vitro*
TESE	(testicular sperm extraction) – экстракция сперматозоидов из яичка
APGO	(Association of Professors of Gynecology and Obstetrics) – Ассоциация преподавателей акушерства и гинекологии
ASRM	(American Society for Reproductive Medicine) – Американское общество по практическим вопросам репродуктивной медицины
DGGG	(Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) – Немецкое общество акушеров и гинекологов
DVO	(Dachverband Osteologie) – Немецкое научное общество остеологии
EMA	(European Medicines Agency) – Европейское агентство по лекарственным препаратам
ESHRE	(European Society of Human Reproduction and Embryology) – Европейское общество репродукции и эмбриологии человека
FIGO	(Federation Internationale de Gynecologie Obstetrique) – Международная федерация акушеров и гинекологов
NAMS	(North American Menopause Society) – Североамериканское общество по изучению менопаузы
АГС	адреногенитальный синдром
АД	артериальное давление
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АМГ	антимюллеров гормон
АМК	аномальное маточное кровотечение
АТ	антитела
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВМИ	внутриматочная инсеминация
ВМС	внутриматочное средство
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии

ВТЭ	венозная тромбоэмболия
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСД	гидроксистероиддегидрогеназа
ГСПГ	глобулин, связывающий половые гормоны
ГТГ	гонадотропные гормоны, или гонадотропины
ДГТ	дигидротестостерон
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ДГЭАС	дегидроэпиандростерона сульфат
ДМПА	депо медроксипрогестерона ацетата
ДРА	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКСИ	инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИПФР	инсулиноподобный фактор роста
КГК	комбинированные гормональные контрацептивы (контрацепция)
КЛЭ	конъюгированный лошадиный эстроген
КОК	комбинированные (пер)оральные контрацептивы (контрацепция)
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛНГ	левоноргестрел
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МПГ	менопаузальный гонадотропин
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ПМС	предменструальный синдром
ПОН	преждевременная овариальная недостаточность
ППС	преждевременное половое созревание
ПТГ	проба на толерантность к глюкозе
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СЛНФ	синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула
СМПР	селективные модуляторы прогестероновых рецепторов
СМЭР	селективные модуляторы эстрогенных рецепторов
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПЯ	синдром поликистозных яичников
СТГ	соматотропный гормон (син.: соматотропин, или гормон роста)

ТВУЗИ	трансвагинальное ультразвуковое исследование
ТСГ	тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	тиреотропный гормон, или тиреотропин
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ЦМВ	цитомегаловирус
ЧПТ	чисто прогестиновые таблетки
ЩЖ	щитовидная железа
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭР	эстрогенный рецептор
ЭхоКГ	эхокардиография
ЭЭ	этинилэстрадиол

Гинекологическая эндокринология

1 Введение

Наиболее частыми причинами обращения женщин к гинекологу бывают функциональные расстройства, которые прямо или косвенно связаны с эндокринной системой (табл. 1-1). А если учесть, что многие женщины в связи с эндокринными нарушениями посещают также врача общей практики, то становится очевидным, насколько важно гинекологам и семейным врачам иметь солидные знания в области гинекологической эндокринологии.

Чтобы по возможности помочь лечащим врачам в практической работе, в следующих 20 главах мы обобщили материал по гинекологической эндокринологии с преимущественным освещением симптомов, позволяющий быстро получить представление об этиологии, диагностике и терапии различных заболеваний и расстройств.

Таблица 1-1 Примерная частота встречаемости эндокринологических симптомов и функциональных расстройств

Функциональные нарушения	Частота
Нарушение развития в пубертатном периоде	
• Преждевременное половое созревание	0,5‰
• Задержка полового созревания	2%
Первичная дисменорея у подростков	60–90%
Аномальные маточные кровотечения	
• Кровотечение на фоне приема гормональных контрацептивов	10–50%
• Кровотечение в постменопаузе	10%
Предменструальный синдром	20–30%
Андрогенизация	10%
Нарушение секреции пролактина	1‰
Половая дисфункция	25–60%
Гипотиреоз с субклиническим течением	4–10%
Преждевременная овариальная недостаточность (<40 лет)	1%
Климактерический синдром	
• Перименопауза	35–50%
• Постменопауза	30–80%
Остеопороз	
• 55 лет	7%
• 80 лет	19%
Эндометриоз	
• Боли внизу живота	50%
• Бесплодие	20–50%

Почти в каждой главе приводится блок-схема. На основании блок-схем можно быстро ознакомиться со структурированным по разделам текстом и избежать необходимости долгого чтения, что важно в повседневной работе, когда постоянно ощущается нехватка времени. Более подробная информация раскрывает блок-схемы и позволяет глубже узнать тему.

2 Классификация гормонов

2.1 Определения

Ниже приводятся определения важнейших гормональных веществ и их классов, а также некоторых специальных понятий.

- **Эстрогены (женские половые гормоны):** стероидные гормоны, которые способствуют развитию половых органов и пролиферации эндометрия.
- **Прогестерон (гормон желтого тела):** гестагенный гормон, который вырабатывается в основном желтым телом яичника, корой надпочечников и плацентой.
- **Гестагенные гормоны, или гестагены** (в англоязычной литературе их называют **прогестинами**): собирательное наименование стероидных гормонов, которые по своему действию близки к прогестерону, вызывают секреторную трансформацию эндометрия и способствуют сохранению беременности.
- **Поколение гестагенов:** в соответствии с ключевыми событиями в хронологии разработки производные 19-нортестостерона, применяемые в составе комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), делят на три поколения.
- **Антиэстрогены:** класс веществ, к которым относятся «чистые» антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР). СМЭР являются нестероидными веществами, обладающими свойством как агонистов, так и антагонистов эстрогенов.
- **Антигестагены:** класс веществ, к которому принадлежат «чистые» антигестагены и селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР). СМПР обладают свойством агонистов или антагонистов прогестерона.
- **Андрогенные гормоны, или андрогены (мужские половые гормоны):** стероидные гормоны, которые вырабатываются в яичниках, яичках, коре надпочечников и периферических тканях из гормонов-предшественников и регулируют развитие мужских половых признаков.
- **Антиандрогены:** применяемые в фармакологии вещества, которые оказывают угнетающее действие на образование мужских половых гормонов.
- **Частичный эффект:** гестагены, связываясь с различными рецепторами стероидных гормонов, оказывают выраженный в той или иной степени (анти)эстрогенный, (анти)андрогенный, глюкокортикоидный (способствуют задержке жидкости в организме) и (анти)минералокортикоидный (в меньшей степени способствуют задержке жидкости) эффект.
- **Трансформационная доза:** доза гестагена, которая вызывает полное секреторное превращение пролиферировавшего эндометрия.
- **Доза, блокирующая овуляцию:** минимальная доза, которая надежно подавляет овуляцию.

- **Период полувыведения ($T_{1/2}$)**: время, в течение которого из плазмы крови удаляется 50% введенного вещества. Под $T_{1/2}\alpha$ понимают промежуток времени, за который удаляется 50% гестагена из плазмы крови, а под $T_{1/2}\beta$ – время, в течение которого из организма в целом удаляется 50% гестагенов. Таким образом, $T_{1/2}\beta$ включает в себя время перераспределения гестагенов в плазме крови после начального, отчасти повышенного накопления их в различных физиологических пространствах организма (например, в жировой ткани).

2.2 Эстрогены, гестагены и андрогены

Эстрогены, гестагены и андрогены являются стероидными гормонами, молекулы которых построены на основе стероидного каркаса. Они образуются в основном в половых железах и коре надпочечников, но могут подвергаться также дальнейшим превращениям в мышцах, печени, коже и других органах и тем самым превращаться в другие стероидные гормоны (так называемая периферическая конверсия).

2.2.1 Метаболизм половых стероидных гормонов

К трем наиболее важным представителям эстрогенов относятся эстрон (E_1), эстрадиол (E_2) и эстриол (E_3). E_1 и E_2 синтезируются в яичниках, в то время как E_3 является конечным продуктом, образующимся из E_1 в процессе его превращения в периферических тканях. У женщин до наступления менопаузы преобладает образование E_2 (отношение $E_2/E_1 > 1$), в постменопаузе, наоборот, образуется больше эстрона ($E_2/E_1 < 1$).

Прогестерон (у небеременных женщин) образуется в основном в яичниках и в значительно меньшей степени в надпочечниках, в периферических тканях он не синтезируется.

Основными андрогенами являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ). Половина всего количества андростендиона образуется в яичниках и надпочечниках. 50% ДГЭА образуется в коре надпочечников, 25% – в яичниках и 25% – в периферических тканях. 50% тестостерона синтезируется в периферических тканях, остальное количество – в яичниках (25%) и коре надпочечников (25%). Из тестостерона в клетках под действием фермента 5α-редуктазы типов I и II образуется ДГТ (рис. 2-1).

2.2.2 Рецепторы стероидных половых гормонов

Биологическая функция стероидных гормонов реализуется опосредованно через рецепторы. Существуют α(a)- и β(b)-эстрогенные рецепторы (ЭР), A- и B-прогестероновые рецепторы (ПР) и A- и B-андрогенные рецепторы (АР).

Рецепторы стероидных гормонов ЭР, ПР и АР в виде гомодимеров (ЭРа/ЭРа или ЭРb/ЭРb, ПР-А/ПР-А или ПР-В/ПР-В, АР-А/АР-А или

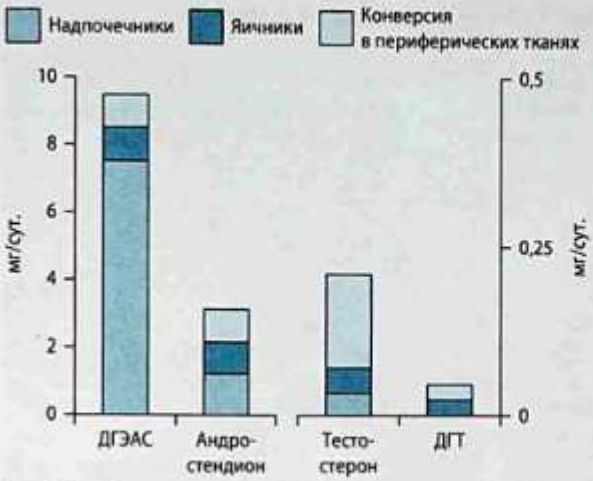


Рис. 2-1 Суточный синтез андрогенов.

AP-B/AP-B) или гетеродимеров (ЭРa/ЭРb, ПР-A/ПР-B или AP-A/AP-B) связываются со специфическими ДНК-последовательностями элементов, реагирующих на действие эстрогенов, прогестерона и андрогенов (ЭРэ, ПРэ и АРэ). А эстрогенные рецепторы связываются также в виде мономеров (ЭРa, ЭРb) с последовательностью генов, контролируемой AP1-элементом (активирующий протеин-1), и активируют транскрипцию.

Наряду с классическим (медленным) механизмом регуляции, который опосредуется ЭР, ПР, АР, существует также быстрый (негеномный) механизм, посредством которого активируется транскрипция определенных генных последовательностей без связывания ДНК с ЭР, ПР, АР.

2.2.3 Клиническое применение эстрогенов

Практическое применение нашли следующие эстрогены:
- микронизированный эстрадиол (E_2);
- эстрадиола валерат (E_2V);
- эстриол (E_3);
- конъюгированный лошадиный эстроген (КЛЭ);
- этинилэстрадиол (ЭЭ).

Сила действия эстрогенов зависит от органа-мишени, т.е. для того, чтобы достичь определенного действия на тот или иной орган, необходимы разные пороговые дозы эстрогенов (табл. 2-1).

В случае ЭЭ и КЛЭ влияние на функцию печени не зависит от способа введения этих гормонов. В отличие от них, метаболический эффект E_2 зависит от способа введения и при приеме внутрь более выражен, чем при

Таблица 2-1 Относительная сила действия эстрогенов в зависимости от органа-мишени (цит. по: Fritz, Speroff, 2011)

Тип эстрогенов	Гипофиз (подавление секреции ФСГ)	Печень (синтез печеночных белков)	Кости (метаболизм костей)
Микронизированный эстрадиол (E_2)	1,0 мг	1,0 мг	1,0 мг
Трансдермально введенный эстрадиол (E_2)	–	–	50 мкг
Эстрадиола валерат (E_2V)	–	–	1 мг
КЛЭ	1,0 мг	0,625 мг	0,625 мг
ЭЭ	5,0 мкг	2–10 мкг	5,0 мкг

трансдермальном применении. Кроме того, схемы гормональной терапии в пери- и постменопаузе предусматривают различные дозы эстрогенных препаратов (табл. 2-2).

Эстрадиол

Микронизированный эстрадиол (E_2) и эстрадиола валерат (E_2V) при приеме внутрь оказывают примерно одинаковое действие. Оба вещества при приеме внутрь в значительной степени превращаются в слизистой оболочке тонкой кишки и при первичном прохождении через печень – в эстрон (E_1) и эстрона сульфат, и подвергаются дальнейшей метаболизации. Концентрация циркулирующего в крови эстрона (E_1) в 4–5 раз превышает таковую эстрадиола, а эстрона сульфата – в 200 раз (отношение $E_1/E_2 \approx 4–5$). Поскольку E_2 под действием фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17β-ГСД) постоянно образуется из резервуара, концентрация E_2 в сыворотке крови сохраняется достаточно стабильной.

Максимальная концентрация E_2 в системном кровотоке достигается через 2–8 ч, после чего в течение 24 ч постепенно снижается. Медленное снижение концентрации E_2 в сыворотке обусловливает постепенное накопление его при ежедневном приеме, и через несколько дней достигается равновесная концентрация.

При трансдермальном применении метаболизация E_2 в тонкой кишке и печени происходит в значительно меньшей степени. Поэтому концентрация E_1 в сыворотке крови оказывается сопоставимой с концентрацией E_2 или ниже ее (отношение $E_1/E_2 \approx 1$). Существуют три системы для трансдермального применения E_2:

- резервуарный пластырь, в котором эстрадиол растворен в водно-спиртовом геле (наносят на кожу 2 раза в неделю);
- матричный пластырь, в котором эстрадиол содержится в адгезивном полимерном слое (наносят на кожу 1 раз в неделю);

Таблица 2-2 Стандартные дозы эстрогенов (ср. с 18.6.1; при назначении внутрь пользуются модифицированной схемой Birkhäuser и соавт. [2008]; при применении *per vaginam* – градацией, предложенной авторами)

Тип эстрогенов	Доза			
	высокая	стандартная	низкая	очень низкая
Эстрадиол (E_2) *per vaginam*	50–100 мкг/сут. в виде вагинального кольца (следует остерегаться системного эффекта) или 200 мкг 2 раза в неделю в виде крема (возможен системный эффект)	–	25 мкг 2 раза в неделю в виде вагинальных таблеток или 7,5 мкг/сут. в виде вагинального кольца	10 мкг 2 раза в неделю в вагинальных таблетках
Эстрадиол (E_2) трансдермально (пластырь)	100 мкг	50 мкг	25 мкг	14 мкг
Эстрадиол (E_2) трансдермально (гель)	2–3 мг	1–1,5 мг	0,5 мг	<0,5 мг
Микронизированный эстрадиол (E_2) внутрь	4 мг	2 мг	1 мг	(0,25–)0,5 мг
Эстрадиола валерат (E_2V) внутрь	4 мг	2 мг	1 мг	(0,25–)0,5 мг
Эстриол (E_3) внутрь	4–8 мг	2–4 мг	1–2 мг	<1 мг
Эстриол (E_3) *per vaginam*	Ежедневно 0,5 мг в суппозиториях или в виде крема (возможен системный эффект!)	0,5 мг 2 раза в неделю в суппозиториях или в виде крема	–	30 мкг
КЛЭ внутрь	1,25 мг	0,625 мг	0,3/0,45 мг	–

* водно-спиртовой гель, из которого растворенный в нем эстрадиол диффундирует через роговой слой кожи (наносят на кожу 1 раз в день).

На пластыре указываются суточные дозы эстрогена (25–100 мкг). Пластырь, из которого выделяется 50–100 мкг E_2 в сутки, обеспечивает концентрацию E_2 в сыворотке крови 50–100 пг/мл. Сопоставимых концентраций E_2 в сыворотке можно достичь, принимая внутрь E_2 или E_2V в дозе, равной примерно 1–2 мг.

Ниже приводятся некоторые особенности эстрадиола, имеющие клиническое значение (Kuhl, 1998).

- Вопреки бытующему мнению, сывороточная концентрация E_2 при применении его в трансдермальной терапевтической форме (в виде пластыря) подвержена значительно большим колебаниям, чем при применении внутрь, что объясняется меньшим объемом резервуара эстрона (эстрона сульфата).
- Поскольку E_2 не накапливается в сыворотке крови, его концентрация при применении в виде трансдермального пластыря сильно зависит от внешних факторов и подвержена значительным колебаниям в течение нескольких часов.
- Доза эстрогена при доставке его с помощью трансдермальной системы ниже, так как он в меньшей степени подвергается метаболизации в печени, поэтому действие его на печень менее выражено и риск тромбоэмболии ниже.
- При смене трансдермальной системы доставки эстрогена его концентрация в сыворотке крови в случае применения резервуарного пластыря снижается существенно быстрее, чем при использовании матричного пластыря, и поэтому колебания концентрации оказываются заметно выше.
- Матричный пластырь, в отличие от резервуарного, можно делить на части, т.е. разрезать.
- В случае применения трансдермальных систем, например эстрадиолового геля, дозу эстрогенов лучше всего титровать, варьируя количество наносимого на кожу геля.

Эстриол

Эстриол (E_3), будучи гормоном, который быстрее диссоциирует из комплекса с эстрогенным рецептором, имеет более слабое эстрогенное действие по сравнению с E_2. Поэтому в малых дозах он оказывает эффект на влагалищный эпителий, кожу и сосудистую стенку, но не влияет на эндометрий. Однако при назначении в дозе 4 мг/сут. E_3 вызывает пролиферацию эндометрия (Kuhl, Taubert, 1987). В связи с этим доза E_3 не должна превышать 1–2 мг/сут., но при вагинальном применении E_3 действует в 10–20 раз сильнее.

При вагинальном применении E_3 в дозе 0,5 мг/сут. его концентрация в сыворотке крови достигает уровня, который наблюдается при пероральном назначении этого гормона в дозе 8–10 мг/сут. (Kuhl, Taubert, 1987). Поэтому на практике вагинальные препараты E_3 назначают в дозе 0,5 мг 2 раза в неделю.

Конъюгированные лошадиные эстрогены

КЛЭ получают из мочи жеребых кобыл. Они на 50% состоят из эстрона сульфата и других специфических лошадиных эстрогена сульфатов. Эти препараты хорошо переносятся, но на практике играют второстепенную роль.

Этинилэстрадиол

ЭЭ является синтетическим эстрадиолом. Этинильная группа в молекуле ЭЭ блокирует его окисление до эстрона, что существенно замедляет его распад. Поэтому назначают ЭЭ в очень низких дозах, примерно 5–10 мкг/сут. внутрь. Тем не менее он в большей степени, чем принимаемый внутрь эстрадиол, повышает концентрацию различных печеночных белков в сыворотке (факторов свертывания; глобулина, связывающего половые гормоны [ГСПГ]; тироксинсвязывающего глобулина [ТСГ]) и тем самым – риск тромбоэмболии. При трансдермальном применении ЭЭ риск тромбоэмболических осложнений по сравнению с применением пероральной формы эстрадиола повышается в еще большей степени из-за высокой концентрации действующего вещества. Из-за этого побочного эффекта ЭЭ при гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе не применяют.

Тем не менее назначение ЭЭ в качестве гормонального контрацептива обоснованно, учитывая, что он вызывает снижение секреции гонадотропных гормонов (гонадотропинов, ГТГ) гипофизом и тем самым дополняет эффект блокирования овуляции, оказываемый гестагенами. Кроме того, ЭЭ идеально подходит для регуляции менструального цикла. Это связано с тем, что ЭЭ не подвергается метаболизации 17β-ГСД и поэтому адекватно стимулирует эндометрий, в то время как гестагенные компоненты гормональных контрацептивов в той или иной степени повышают активность этого фермента. В результате такой активации повышается переход эстрадиола в эстрон, и стимуляция эндометрия оказывается недостаточной, что может вызвать межменструальные кровотечения.

Появление новых пероральных контрацептивов, содержащих E_2 и E_2V, дало возможность достигать достаточной стабильности менструального цикла. Это связано с применением, с одной стороны, гестагенов диеногеста и номегэстрола ацетата, которые оказывают выраженное стабилизирующее действие на цикл, с другой стороны – отчасти с повышением дозы эстрогенов в первые дни цикла и дозы гестагенов в последние дни.

2.2.4 Клиническое применение гестагенов

Помимо натурального прогестерона существуют многочисленные синтетические гестагены (табл. 2-3). В соответствии с хронологией разработки эти вещества в свете применения их в составе комбинированных (пер)оральных контрацептивов (КОК) делят на четыре поколения:

- 1-е поколение: КОК, содержащие норэтистерона ацетат;
- 2-е поколение: КОК, содержащие левоноргестрел;
- 3-е поколение: КОК, содержащие дезогестрел, гестоден или норгестимат;
- 4-е поколение: КОК, содержащие дроспиренон.

В таблице 2-4 представлены эквивалентные дозы гестагенов.

Таблица 2-3 Синтетические гестагены (ср. с 10.6.1)

Производные нортестостерона	Производные прогестерона	Производные спиронолактона
• Производные норэтистерона: – норэтистерон (NET, 1-е поколение) – норэтистерона ацетат (NETA, 1-е поколение) – линестренол (LYN, 1-е поколение) – диеногест	• Производные непосредственно прогестерона: – дидрогестерон	• Дроспиренон (DRSP, 4-е поколение)
• Производные норгестрела: – левоноргестрел (LNG, 2-е поколение) – норгестимат (NGM, 3-е поколение) – гестоден (GSD, 3-е поколение) – дезогестрел (DSG, 3-е поколение)	• Производные 17α-OHP: – ципротерона ацетат (CPA) – мегестрола ацетат (MGA) – медроксипрогестерона ацетат (MPA) – хлормадинона ацетат (CMA) – номегэстрола ацетат (NOMAC)	

Таблица 2-4 Эквивалентные дозы гестагенов (цит. по: Fritz, Speroff, 2011)

Гестаген	Эквивалентные дозы, мг
Прогестерон (*per os*)	200
Производные прогестерона	
Медроксипрогестерона ацетат	5,0
Мегестрола ацетат	5,0
Ципротерона ацетат	1,0
Дидрогестерон	10,0
Хлормадинона ацетат	5,0–10,0
Медрогестон	10,0
Номегэстрола ацетат	3,75–5,0
Производные нортестостерона	
Норэтистерон	0,7–1,0
Норэтистерона ацетат	1,0
Левоноргестрел	0,075
Дезогестрел	0,15
Норгестимат	0,09
Гестоден	0,2
Диеногест	2,0
Производные спиронолактона	
Дроспиренон	2,0

Парциальные эффекты гестагенов

Гестагены связываются не только с прогестероновыми рецепторами, но и с различными другими рецепторами стероидных гормонов и поэтому могут оказывать так называемые парциальные эффекты, например андрогенный и антиандрогенный, минерало- и глюкокортикоидный и антиминерало- и антиглюкокортикоидный. Результирующий парциальный эффект (эффекты), который распознается в эксперименте на животных или устанавливается в клинических исследованиях, зависит от того, из какого исходного вещества синтезированы гестагены: 17α-гидроксипрогестерона (17-ОНР), 19-нортестостерона или спиронолактона (табл. 2-5). Особенно важен с практической точки зрения антиандрогенный парциальный эффект гестагена, так как его можно использовать для лечения пациенток с признаками андрогенизации.

Гестагенные препараты, относящиеся к разным поколениям, отличаются и по профилю риска. Так, у гестагенов 3-го поколения по сравнению с гестагенами 2-го поколения риск венозного тромбоза и эмболические осложнений вдвое выше (Manzoli et al., 2012). Вопрос о том, превосходит ли дроспиренон (препарат 4-го поколения) по риску тромбоэмболии гестагены 3-го поколения, в настоящее время является предметом дискуссии.

Доза, блокирующая овуляцию

Доза, блокирующая овуляцию (ДБО), соответствует минимальной дозе гестагена, при которой надежно подавляется овуляция (см. табл. 2-5). Эту дозу определяют, назначая гестагены с 5-го по 25-й день менструального цикла женщинам с нормальной овуляцией. В контрацептивах обычно содержится двойная ДБО.

Трансформационная доза

Под влиянием эстрогенов, поступающих в первой половине менструального цикла, происходит пролиферация эндометрия. Одновременно индуцируется экспрессия его прогестероновых рецепторов. Гестаген, поступающий во второй половине менструального цикла, вызывает секреторную трансформацию эндометрия. В то же время подавляется экспрессия эстрогенных рецепторов эндометрия и тем самым – его постовуляторная пролиферация.

Доза гестагена, необходимая для индукции полной секреторной трансформации пролиферировавшего эндометрия, называется трансформационной дозой (ТД). Она была определена у женщин, перенесших овариэктомию, которым после двухнедельного приема ЭЭ дополнительно назначали гестаген в течение 10 дней.

ТД у различных гестагенов разная (см. табл. 2-5). Гестагены с низким отношением ТД/ДБО называются «усиленными» (gestagenbetont), т.е. они лучше стабилизируют эндометрий. Этот эффект гестагенов, антагонистичный по отношению к эстрогенам, отмечается не во всех органах. Например, в ткани молочной железы гестагены усиливают пролиферативный эффект эстрогенов.

Таблица 2-5 Свойства натуральных и синтетических гестагенов (цит. по: Kuhl, 2011; Göretzlehner et al., 2011)

Гестаген	ТД, мг/ 14 дней	ДБО, мг/сут.	Парциальные эффекты						$T_{1/2}\alpha$	$T_{1/2}\beta$
			эстрогенный	антиэстрогенный	андрогенный	антиандрогенный	глюкокортикоидный	антиминералокортикоидный		
Прогестерон	2000	>10	–	+	–	+	+	+	6 мин	42 мин
Производные 17-ОНР										
Хлормадинона ацетат	25	1,7	–	+	–	+	+	–	2,5 ч	38 ч
Ципротерона ацетат	12	1	–	+	–	+	+	–	2–8 ч	60 ч
Дидрогестерон	150	н/д	–	+	–	–	н/д	+	н/д	5–7 ч
Медроксипрогестерона ацетат	50	20	–	+	+	–	+	–	2 ч	33 ч
Номегэстрола ацетат	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+	н/д	н/д	н/д	46 ч
Производные 19-нортестостерона										
Дезогестрел	2	0,06	н/д	+	+	н/д	–	–	н/д	30 ч
Диеногест	6	1	–	+	–	–	–	–	н/д	9 ч
Гестоден	2–3	0,03	–	+	+	+	+	+	12–15 ч	17–20 ч
Левоноргестрел	5	0,05	–	+	+	–	–	–	1 ч	24 ч
Норгестимат	8	0,12	–	+	+	–	н/д	н/д	3 ч	17 ч
Норэтистерон	120	0,5	+	+	+	–	–	–	1,5 ч	9,5 ч

Гестаген	ТД, мг/ 14 дней	ДБО, мг/сут.	Парциальные эффекты						$T_{1/2}\alpha$	$T_{1/2}\beta$
			эстрогенный	антиэстрогенный	андрогенный	антиандрогенный	глюкокортикоидный	антиминералокортикоидный		
Норэтистерона ацетат	50	0,5	+	+	+	–	–	–	н/д	н/д
Тиболон	н/д	2,5	+	+	++	–	–	–	н/д	н/д
Производные спиронолактона										
Дроспиренон	50	2	–	+	–	+	–	+	1,6 ч	27 ч

ТД – трансформационная доза; ДБО – доза, блокирующая овуляцию; $T_{1/2}\alpha$ – время, в течение которого из плазмы крови выводится 50% содержащегося в ней гестагена; $T_{1/2}\beta$ – время, в течение которого выводится 50% всего количества гестагена, содержащегося в организме, т.е. происходит перераспределение гестагена в плазме крови после начального накопления его в различных физиологических пространствах; н/д – нет данных.

2.2.5 Клиническое применение андрогенов

Наиболее важными андрогенами являются (перечислены в порядке убывания силы действия) ДГТ, андростендион и ДГЭА.

ДГТ в клетках превращается в тестостерон, поэтому судить о концентрации андрогенов в сыворотке крови по ДГТ нецелесообразно. Сродство ДГТ к андрогенным рецепторам более сильное, чем тестостерона, комплекс андрогенный рецептор–ДГТ более стабильный, чем комплекс андрогенный рецептор–тестостерон. Это значит, что ДГТ по сравнению с тестостероном оказывает примерно в 2 раза более сильное андрогенное действие. Андростендион примерно в 10 раз, а ДГЭА – в 10 000 раз слабее тестостерона. Лабораторная диагностика основывается на определении суммарной дозы тестостерона, ДГЭАС и 17-ОНР. Говорить о принадлежности андрогенов к тому или иному секретирующему органу при определении их концентрации в сыворотке можно лишь условно, учитывая многообразные превращения, которым они подвергаются (см. рис. 2-1).

Особенно важное клиническое значение андрогенов проявляется в следующих трех случаях: при синдроме андрогенизации (см. гл. 11), при половой дисфункции у женщин (см. 14.4.1) и при лечении бесплодия (см. гл. 34.5). В то время как при лечении синдрома андрогенизации на первом плане стоит подавление функции андрогенов, нарушение половой функции в виде снижения полового влечения лечат тестостероном, ДГЭА и ДГТ. При экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) с помощью андрогенов можно улучшить фолликулогенез у пациенток с недостаточно эффективной индукцией овуляции (см. гл. 34.5).

2.3 Антиэстрогены

Различают «чистые» антиэстрогены и СМЭР. Антиэстрогены, связываясь с эстрогенными рецепторами, уменьшают их период полувыведения. СМЭР вызывают конформационные изменения молекулы рецепторов и тем самым влияют на транскрипцию эстрогензависимых генов (Fritz, Speroff, 2011). В результате достигается отчасти эстрогенный и отчасти антиэстрогенный эффект. Наиболее важное клиническое значение имеет «чистый» антиэстроген фулвестрант, назначаемый при метастазирующем раке молочной железы.

СМЭР не являются стероидными веществами. Среди них выделяют различные химические вещества, которые отличаются терапевтическим профилем:

- хлорэтилены: например, кломифен (при овариальной дисфункции; см. 24.5.1);
- трифенилэтилены: например, тамоксифен и торемифен (при раке молочной железы), оспемифен (при остеопорозе, атрофии вульвы и влагалища);
- бензотиофены: например, ралоксифен (при остеопении, остеопорозе, в профилактике рака молочной железы; см. 19.6.2);

- бензопираны: например, ормелоксифен (для контрацепции);
- индолы: например, базедоксифен (при остеопении, остеопорозе; см. 19.6.2);
- нафталины: например, лазофоксифен (при остеопорозе).

СМЭР, получившие широкое распространение в мире, применяются и по другим показаниям. Так, ралоксифен допущен к применению для лечения остеопении и остеопороза Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA), в то время как в США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) разрешило использовать этот препарат и для профилактики рака молочной железы у женщин с повышенным риском данного заболевания. Некоторые другие препараты, например лазофоксифен, хотя и разрешены EMA, на рынок пока не поступают. Перспективным является также применение комбинации СМЭР с эстрогенами, так называемого тканеселективного эстрогенного комплекса. Наиболее изученной является комбинация базедоксифена (СМЭР) с КЛЭ. Ее назначают пациенткам, которые жалуются на приливы и у которых отсутствуют изменения в матке. Эта комбинация позволяет избежать назначения гестагенов и в то же время использовать протективное действие СМЭР на эндометрий (Kagan et al., 2012).

2.4 Антигестагены

Различают «чистые» антигестагены и СМПР. Последние представляют собой лиганды прогестероновых рецепторов, которые, нарушая транскрипцию прогестеронзависимых генов, оказывают отчасти действие агонистов прогестерона, а отчасти действуют как антагонисты прогестерона. СМПР связываются не только с прогестероновыми рецепторами, но и с рецепторами других стероидных гормонов, оказывая соответствующие парциальные эффекты (Chabbert-Buffet et al., 2005). Практическое значение имеют СМПР мифепристон (RU-486) и улипристал. Показания к применению этих препаратов относительно ограниченны, однако сфера их применения, по-видимому, будет расширяться, так как в настоящее время в данном направлении проводятся клинические исследования (табл. 2-6).

2.5 Антиандрогены

Особенно важную роль антиандрогены играют в лечении синдрома андрогенизации (см. гл. 11.6). В настоящее время применяются следующие антиандрогены (Bachelot et al., 2010):

- Ципротерона ацетат: производное 17-ОНР, которое конкурирует с ДГТ за связывание с андрогенными рецепторами (конкурентное торможение) и вызывает слабое подавление активности 5α-редуктазы. При лечении синдрома андрогенизации ципротерона ацетат назначают только в комбинации с эстрогеном.

Таблица 2-6 Показания к применению СМПР (цит. по: Spitz, 2011)

Непродолжительное (в основном однократное) применение	• Прерывание беременности (I триместр)[1] • Прерывание беременности в более поздние сроки (перед приемом простагландинов)[1] • Регуляция менструального цикла • Дилатация шейки матки (перед хирургическим прерыванием беременности)[1] • Прерывание беременности на раннем и позднем сроке[1] • Экстренная контрацепция[2]
Длительное применение	• Контрацепция • Нарушение менструального цикла при контрацепции только гестагенами • Миоматоз матки[2] • Эндометриоз • Патологическое маточное кровотечение
Негинекологическое применение	• Синдром Кушинга* • В качестве антагонистов глюкокортикоидов (при артериальной гипертензии, индуцированной глюкокортикоидами, при артрите, глаукоме и т.д.) • Депрессия с психотическим компонентом • Биполярное расстройство • Опухоли, экспрессирующие гормональные рецепторы (например, менингиома, рак молочной железы, рак яичника, лейомиосаркома)

[1] Показание к применению мифепристона.
[2] Показание к применению улипристала.
* В русскоязычной литературе известен как синдром Иценко–Кушинга. – *Прим. ред.*

- Спиронолактон: является антагонистом альдостерона и андрогенных рецепторов и по структуре напоминает гестагены. Конкурирует с ДГТ за связывание с андрогенными рецепторами (конкурентное торможение) и подавляет активность 5α-редуктазы. Показан при первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна), а также при проявлениях вторичного гиперальдостеронизма; применяется также при синдроме андрогенизации, что, однако, не входит в перечень показаний, указанных в официальной инструкции к препарату.
- Финастерид: блокатор 5α-редуктазы II типа. Назначается при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
- Дутастерид: блокатор 5α-редуктазы I и II типа. Назначается при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
- Флутамид: нестероидный антагонист андрогенных рецепторов. Назначается при далеко зашедшем раке предстательной железы.

Применение трех последних препаратов при синдроме андрогенизации выходит за рамки, указанные в инструкции.

Существуют и другие стероидные антиандрогены (дроспиренон и хлормадинона ацетат), которые, однако, в качестве средства гормональной контрацепции назначаются не в чистом виде, а в комбинации с ЭЭ (в Германии применяется только хлормадинона ацетат).

Литература

Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen treatments. Ann Endocrinol (Paris) 2010; 71: 19–24.

Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 2008; 11: 108–123.

Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. Hum Reprod Update 2005; 11: 293–307.

Fritz MA, Speroff F. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 8. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011.

Göretzlehner G, Laritzen C, Römer T, Rossmanith W. Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie, 6. Aufl. Berlin: de Gruyter 2011.

Kagan R. The tissue selective estrogen complex: a novel approach to the treatment of menopausal symptoms. J Womens Health (Larchmt) 2012; 21: 975–981.

Kuhl H. Pharmakologie von Sexualhormonen. Gynäkologe 1998; 31: 832–847.

Kuhl H. Pharmacology of Progestogens. J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (Special Issue 1)

Kuhl H, Taubert HD. Das Klimakterium. Stuttgart: Thieme 1987, 93–118.

Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2012; 35(3): 191–205. doi: 10.2165/11598050-000000000-00000.

Spitz IM. Therapeutic use and adverse effects of progesterone receptor antagonists and selective progesterone receptor modulators. 2011. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

3 Эндокринная диагностика и функциональные пробы

3.1 Определения

В диагностике эндокринных заболеваний находят применение следующие функциональные пробы.

- **Гестагеновая проба:** при подозрении на ановуляцию у пациенток с олиго- или аменореей проверяют, имеются ли в эндометрии изменения, обусловленные стимуляцией эстрогенами.
- **Эстроген-гестагеновая проба:** призвана установить, функционирует ли эндометрий при ранее отрицательной гестагеновой пробе.
- **Проба с ГнРГ:** проводится для дифференцирования гипоталамической и гипофизарной аменореи при гипогонадотропном гипогонадизме и задержке полового созревания. Существует и особая, импульсная проба с ГнРГ.
- **Проба с адренокортикотропным гормоном (АКТГ):** диагностика недостаточности коры надпочечников, выяснение типа (гомозиготный или гетерозиготный) нарушения биосинтеза стероидных гормонов корой надпочечников.
- **Дексаметазоновая супрессионная проба:** диагностика синдрома Кушинга и избыточной секреции андрогенов, дифференцирование надпочечниковой гиперандрогенемии от яичниковой.
- **Проба на толерантность к глюкозе (ПТГ):** позволяет выявить снижение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, а также резистентность к инсулину.

3.2 Введение

Эндокринная лабораторная диагностика наряду с анамнезом, клиническим обследованием и методами визуализации играет важную роль в выявлении эндокринных нарушений. Она включает как определение отдельных гормональных параметров, так и выполнение эндокринологических функциональных проб.

3.3 Основные принципы эндокринной диагностики

О функции эндокринной системы можно судить по уровню базальной, стимулированной или ингибированной секреции гормонов, циркулирующих в крови, а также по концентрации белков, связывающих эти гормоны.

Предпосылки для лабораторной диагностики неодинаковы и зависят от гормональной системы, которую предстоит исследовать. Так, на резуль-

таты исследования могут влиять стресс, положение пациентки, принимаемые ею лекарственные средства, особенности питания. Уровень гормонов, концентрация которых не претерпевает существенных суточных колебаний, определяют один раз в крови, взятой натощак (например, гормоны щитовидной железы [ЩЖ], пролактин). Если же секреция гормона подвержена значительным суточным колебаниям, то его уровень измеряют в определенное время суток (как, например, в случае кортизола).

Диагностика недостаточности эндокринных желез проводится с использованием стимулирующих проб. Для этого стимулируют секрецию гормона с помощью провоцирующего фактора. Таким фактором может быть гормон или определенный препарат. Диагностика избыточной секреции проводится с помощью супрессионных проб. При таких пробах подавляется физиологическая, но не автономная секреция гормона.

Часто бывает необходимо многократно определять уровень гормона, так как ни одна диагностическая проба не дает адекватного представления об эндокринном статусе при всех условиях. Концентрацию гормонов в крови определяют с помощью радиоиммунного анализа или твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), а для научных целей существуют более чувствительные, но и более дорогостоящие и трудоемкие методы исследования, такие как газовая хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией (Melmed et al., 2011; Wallach, 2007).

3.4 Параметры отдельных гормонов

В этом разделе приводится перечень гормонов, имеющих непосредственное отношение к гинекологической эндокринологии, и случаи повышения и снижения их секреции при различных физиологических и патологических состояниях.

- 17β-эстрадиол (E_2):
  - ↑: беременность, эстрогенная терапия (заместительная гормональная терапия – ЗГТ, средства для роста волос), гинекомастия, опухоли (редко);
  - ↓: первичная овариальная недостаточность, вторичная гипофункция яичников при нарушении функции оси гипоталамус–гипофиз–яичники.
- Прогестерон:
  - ↑: лютеиновая фаза менструального цикла (10–40 нг/сут.), беременность, киста желтого тела, опухоли яичника и коры надпочечника, пузырный занос;
  - ↓: аменорея, агенезия гонад, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, менопауза.
- Лютеинизирующий гормон (ЛГ):
  - ↑: первичная овариальная недостаточность, ГТГ-секретирующая опухоль, преждевременное половое созревание (ППС), лютеиновая фаза менструального цикла, синдром поликистозных яичников (СПЯ: ЛГ > ФСГ);

– ↓: гипоталамо-гипофизарная дисфункция (например, нервная анорексия, интенсивные спортивные тренировки, беременность, стресс, гипотиреоз), недостаточность ГТГ, прием препаратов, блокирующих овуляцию.

- ГСПГ:
  - ↑: гипертиреоз, опухоль яичника, беременность, препараты, блокирующие овуляцию, эстрогены;
  - ↓: гипотиреоз, болезнь Кушинга, гиперандрогения, гиперпролактинемия, лечение глюкокортикоидами, ожирение, СПЯ.
- Тестостерон:
  - ↑: адреногенитальный синдром (АГС), опухоли яичника и надпочечника, СПЯ, идиопатическое повышение, овариальный гипертекоз, прием анаболических гормонов;
  - ↓: эстрогенная терапия, прием КГК, глюкокортикоидная терапия, первичный и вторичный гипогонадизм, снижение уровня ГСПГ (см. соответствующий раздел), овариэктомия.
- Андростендион:
  - ↑: АГС, опухоли яичника, синдром Кушинга, СПЯ;
  - ↓: болезнь Аддисона.
- ДГЭАС:
  - ↑: АГС, опухоли или гиперплазия надпочечника, синдром Кушинга;
  - ↓: болезнь Аддисона, гипоплазия надпочечников.
- Пролактин:
  - ↑: аменорея/галакторея, опухоль гипофиза, поражение гипоталамуса, другие эндокринные расстройства (гипотиреоз, болезнь Аддисона, СПЯ, избыточная секреция глюкокортикоидов), эктопическая паранеопластическая секреция пролактина, нейрогенные причины, стресс, беременность, лактация, хроническая надпочечниковая недостаточность, печеночная недостаточность, идиопатическое повышение, прием некоторых лекарственных средств.
  - ↓: функциональные расстройства/опухоли гипофиза (редко), прием некоторых лекарственных средств (например, агонистов дофамина, леводопы, клонидина).
- Антимюллеров гормон (АМГ):
  - ↑: детский и юношеский возраст, СПЯ;
  - ↓: низкий овариальный резерв, первичная овариальная недостаточность.
- Тиреотропин (ТТГ):
  - ↑: первичный нелеченый гипертиреоз, тиреоидит Хашимото, прием некоторых лекарственных средств (например, соединений йода и лития, антагонистов дофамина, амиодарона), облучение ионизирующей радиацией, состояние после субтотальной резекции ЩЖ или тиреоидэктомии;
  - ↓: первичный гипертиреоз, вторичный или третичный гипотиреоз, острые психические заболевания, тяжелая дегидратация, прием неко-

торых лекарственных средств (например, глюкокортикоидов, агонистов дофамина), I триместр беременности, тиреостатическая терапия при тиреотоксикозе.

3.5 Эндокринологические функциональные пробы

В следующих главах подробно описываются отдельные параметры, которые приходится определять в клинической практике, поэтому здесь приведен обзор функциональных эндокринных проб, наиболее часто выполняемых в гинекологической эндокринологии (Немецкое общество эндокринологов, 2010; Leidenberger et al., 2005; Melmed et al., 2011).

3.5.1 Гестагеновая проба

Показания

Необходимость выяснить при подозрении на ановуляцию у пациенток с олиго- или аменореей, имеются ли в эндометрии изменения, обусловленные стимуляцией эстрогенами.

Суть пробы

Появление маточного кровотечения после приема гестагена говорит о том, что эндометрий испытывает стимулирующее действие эстрогенов и трансформирующее – гестагенов, что доказывает функционирование яичников (уровень эстрадиола в сыворотке крови >50 пг/мл = 180 пмоль/л).

Противопоказания

Повышенный риск тромбоэмболии, гормонально-чувствительная опухоль, беременность, тяжелые заболевания печени.

Методика

Специальной подготовки для проведения пробы не требуется. Пациентка принимает внутрь в течение 10–14 дней полную трансформационную дозу гестагена (см. табл. 2-5), например:

- дидрогестерона – 20 мг;
- микронизированного прогестерона – 200 мг (вагинальное введение препарата выходит за рамки, рекомендуемые в инструкции) *или*
- медроксипрогестерона ацетата – 5 мг.

Серьезные побочные эффекты обычно отсутствуют, иногда могут появляться усталость и эмоциональные расстройства.

Интерпретация результатов

Проба считается положительной, если через 3–5 дней после отмены гестагена возникает маточное кровотечение. Отрицательный результат пробы может быть обусловлен такими причинами, как низкий уровень эстрадиола

(<50 пг/мл, или <180 пмоль/л), дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы и патология матки (например, стеноз шейки матки, внутриматочные синехии). При отрицательной гестагеновой пробе показано проведение эстроген-гестагеновой пробы.

3.5.2 Эстроген-гестагеновая проба

Показания
Отрицательная гестагеновая проба (см. 3.5.1).

Суть пробы
Появление маточного кровотечения при проведении эстроген-гестагеновой пробы указывает на функционирующий эндометрий.

Противопоказания
Беременность, тяжелые заболевания печени, острая венозная тромбоэмболия (ВТЭ) или тромбоэмболия давностью не более 6 мес., рак молочной железы.

Методика
Специальной подготовки для проведения пробы не требуется. Пациентка в течение 10–12 дней принимает только эстроген, затем гестаген в полной трансформационной дозе (см. 3.5.1) в течение 10–14 дней. Но проще принимать секвенциальный препарат для гормональной терапии, например:
- эстрадиола валерат в дозе 2 мг, норэтистерон в дозе 1 мг (внутрь);
- эстрадиола валерат в дозе 2 мг, левоноргестрел в дозе 0,075 мг (внутрь);
- эстрадиола валерат в дозе 2 мг, норгестрел в дозе 0,5 мг (внутрь);
- эстрадиол в дозе 2 мг, дидрогестерон в дозе 10 мг (внутрь);
- эстрадиол в дозе 50 мкг, норэтистерона ацетат в дозе 0,25 мг (трансдермально).

Возможны такие же побочные эффекты, какие наблюдаются у женщин в пери- и постменопаузе, принимающих двухфазные (секвенциальные) гормональные препараты (см. 18.6.1).

Интерпретация результатов
Проба считается положительной, если через 3–5 дней после прекращения приема секвенциального препарата появляется маточное кровотечение. Причиной отрицательного результата пробы могут быть приобретенные или врожденные заболевания матки, включая внутриматочные синехии, синдром Ашермана, синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера, гипоплазию матки при дисгенезии гонад и аплазию матки при нарушении половой дифференцировки.

3.5.3 Гонадолиберинова проба

Показания
Необходимость отдифференцировать гипоталамическую аменорею от гипофизарной при гипогонадотропном гипогонадизме у девочек с задержкой полового созревания.

Суть пробы
Гонадолиберинова проба – непрямой способ проверки эндогенной дискретной секреции ГнРГ. Отсутствие повышения уровня ФСГ и особенно ЛГ после стимуляции ГнРГ говорит по крайней мере о частичной гипофизарной недостаточности. Повышение уровня ФСГ и ЛГ отражает степень зрелости оси гипоталамус–гипофиз–яичники (см. 5.4.4).

Противопоказания
Аденома гипофиза (существует риск кровоизлияния в гипофиз), беременность и лактация.

Методика
Подготовка к проведению пробы требует получения венозного доступа:
- определяют уровень ЛГ и при необходимости – ФСГ;
- внутривенно вводят ГнРГ в дозе 100 мкг;
- через 30 мин (если определяют уровень ЛГ) и через 45 мин (при определении уровня ФСГ) после введения ГнРГ берут пробу крови из вены.

К возможным побочным эффектам относятся анафилактические реакции (наблюдаются редко).

Интерпретация результатов (у пациенток, достигших половой зрелости)
- Отрицательная проба: повышение уровня ЛГ <20 МЕ/л.
- Интерпретация результата затруднительна: повышение уровня ЛГ >20 МЕ/л, абсолютное значение уровня ЛГ <40 МЕ/л.
- Проба неинформативна: повышение уровня ЛГ >20 МЕ/л, абсолютное значение уровня ЛГ >40 МЕ/л.

При отрицательном результате пробы ее следует повторить после «тренировки» гипофиза путем импульсного введения ГнРГ с помощью инфузионного насоса (см. 3.5.4). После такой предварительной подготовки гипофиз при гипоталамическом гипогонадизме отвечает выбросом ФСГ и ЛГ. При гипофизарном гипогонадизме секреция ГТГ отсутствует и после импульсной стимуляции.

3.5.4 Импульсная гонадолиберинова проба («тренировка» гипофиза)

Показания

Отрицательная гонадолиберинова проба, необходимость отдифференцировать (транзиторную) конституциональную задержку развития от задержки полового созревания и (перманентного) гипогонадотропного (гипофизарного или гипоталамического) гипогонадизма.

Суть пробы

С помощью простой гонадолиберинова пробы (см. 3.5.3) с уверенностью отдифференцировать транзиторную и перманентную формы гипогонадизма, а также гипофизарный и гипоталамический гипогонадизм невозможно. Дифференциально-диагностические показатели импульсной гонадолиберинова стимуляционной пробы:

- при конституциональной задержке развития отмечается быстрый, в течение 36 ч, ответ гипофиза на стимуляцию ГнРГ в виде секреции ЛГ;
- при перманентном гипоталамическом гипогонадизме секреции ЛГ удается добиться только при длительной (от 36 ч до 7 сут.) стимуляции гипофиза ГнРГ;
- при перманентном гипофизарном гипогонадизме даже длительная стимуляция гипофиза (в течение 7 сут.) ГнРГ не вызывает секреции ЛГ.

Противопоказания

Отсутствуют.

Методика

С помощью дозирующей помпы типа Zyklomat внутривенно или подкожно вводят гонадорелина ацетат (1 ампулу, содержащую 3,2 мг вещества).

Дифференцирование **транзиторного гипогонадизма от перманентного** (36-часовая проба):

- выполняют первую гонадолиберинову пробу (перед импульсной стимуляцией, см. 3.5.3; выполнение необязательно);
- в 18 ч подключают инфузионную помпу;
- приступают к 36-часовой импульсной стимуляции (внутривенной или подкожной) ГнРГ в дозе 5 мкг каждые 90 минут, вводя дозу в течение 1 мин;
- утром 3-го дня по истечении 36 ч импульсную стимуляцию сразу после последнего введения гормона (25 введений) прекращают (примерно в 6 ч) и проводят вторую гонадолиберинову пробу (см. 3.5.3).

Дифференцирование **гипоталамического гипогонадизма от гипофизарного** (7-дневная проба):

- выполняют первую гонадолиберинову пробу (перед импульсной стимуляцией, см. 3.5.3; выполнение необязательно);

- в 18 ч подключают инфузионную помпу;
- импульсная стимуляция длится 7 дней и проводится ГнРГ, вводимым в дозе 5 мкг каждые 90 минут в течение 1 мин;
- утром 8-го дня пульсирующую стимуляцию прекращают сразу после последнего введения препарата примерно в 6 ч и выполняют вторую гонадолиберинову пробу (после импульсной стимуляции; см. 3.5.3).

На протяжении всего периода проведения пробы следует избегать физических нагрузок и стрессов. Побочные эффекты не отмечаются.

Интерпретация результатов

Повышение уровня ЛГ через 36 ч импульсной стимуляции указывает на конституциональную природу задержки развития. Если после 36-часовой стимуляции повышения уровня ЛГ не происходит, выполняют 7-дневную гонадолиберинову пробу. В этом случае важное диагностическое значение имеет второе повышение уровня ЛГ после завершения стимуляции. При нормальной функции гипофиза уровень ЛГ в крови после 7-дневной стимуляции должен повыситься. Если повышение уровня ЛГ, т.е. разница между максимальным и базальным его уровнем ΔЛГ (= $ЛГ_{макс}$ – $ЛГ_{баз}$) <3 МЕ/л, не выявляется, то у пациентки имеется перманентный гипофизарный гипогонадизм.

3.5.5 Проба с АКТГ

Показания

Недостаточность коры надпочечников, уточнение природы нарушения биосинтеза в коре надпочечников (гомозиготное или гетерозиготное), прежде всего при АГС и ложном ППС.

Примечания:

- базальный уровень 17-ОНР <150 нг/дл (5 нмоль/л) позволяет исключить диагноз АГС;
- базальный уровень 17-ОНР >1000–1500 нг/дл (30–45 нмоль/л) указывает на АГС; в этом случае от выполнения пробы с АКТГ можно отказаться;
- базальный уровень 17-ОНР >200 нг/дл является показанием к выполнению пробы с АКТГ.

Суть пробы

АКТГ, связываясь со специфическими рецепторами коры надпочечников, стимулирует образование глюкокортикоидов и в меньшей степени минералокортикоидов и половых стероидных гормонов.

Противопоказания

Терапия АКТГ, предшествовавшая проведению пробы, или повышенная чувствительность к АКТГ.

Методика

Выполнение плановой пробы с АКТГ, как это всегда бывает в гинекологической практике, начинают утром примерно в 8–9 ч в состоянии пациентки натощак в период с 3-го по 8-й день менструального цикла. Перед этим отменяют препараты, блокирующие овуляцию. Перед началом исследования устанавливают венозный катетер.

- Определяют базальный уровень кортизола, при необходимости – АКТГ (пробу транспортируют на льду), 17-ОНР и в зависимости от цели исследования также уровень других гормонов коры надпочечников.
- Внутривенно болюсно вводят 250 мкг АКТГ.
- Через 60 мин вновь определяют уровень перечисленных выше гормонов.

К возможным побочным эффектам пробы относится появление чувства голода.

Интерпретация результатов

- Как классическая, так и неклассическая формы АГС, проявляющиеся клинически: после стимуляции АКТГ происходит резкое повышение уровня 17-ОНР до 11 мкг/л (= 11 нг/мл, или 35 нмоль/л).
- Гетерозиготность по гену CYP21A2 (носительство): после стимуляции АКТГ происходит умеренное повышение уровня 17-ОНР (до 330–1000 нг/дл, или 10–30 нмоль/л).
- Повышение уровня кортизола менее чем на 100 нг/мл (270 нмоль/л) указывает на недостаточность коры надпочечников и требует консультации эндокринолога. В норме уровень кортизола, определяемый в 8 ч утра, составляет 50–250 нг/мл.

3.5.6 Супрессионная проба с дексаметазоном

Показания

В зависимости от цели эндокринологического обследования различают четыре варианта этой пробы:

- скрининговая ночная проба с малой дозой дексаметазона (1 мг на ночь) для выявления гиперкортицизма. Проводится в амбулаторных условиях;
- скрининговая 2-дневная проба с малой дозой дексаметазона (2 мг) также для выявления гиперкортицизма. Проводится в амбулаторных условиях;
- проба с высокой дозой дексаметазона (8 мг) для дифференцирования центральной формы синдрома Кушинга от эктопической при выявленном гиперкортицизме. Проводится в амбулаторных условиях;
- классическая проба Лиддла для дифференцирования центральной формы синдрома Кушинга от эктопической при выявленном гиперкортицизме.

Кроме того, в гинекологической эндокринологии выполняют также особый вариант пробы с дексаметазоном для исключения автономной секреции кортизола и андрогенов.

- Пробу проводят малыми дозами дексаметазона (0,5 мг) в течение 10–14 дней в амбулаторных условиях.

Суть пробы

Прием дексаметазона вызывает подавление секреции кортиколиберина, или кортикотропин-рилизинг-гормона, и АКТГ по принципу отрицательной обратной связи и тем самым снижает уровень кортизола в сыворотке крови и содержание свободного кортизола в суточной моче.

Противопоказания

Отсутствуют.

Методика

Специальная подготовка не требуется.

- Скрининговая ночная проба с малой дозой дексаметазона (короткая проба с дексаметазоном):
  - дексаметазон в дозе 1 мг внутрь в 23 часа;
  - на следующее утро между 8 и 9 часами определяют уровень кортизола в сыворотке крови.
- Скрининговая 2-дневная проба с малой дозой дексаметазона:
  - в 1-й день в 8 часов принимают внутрь 0,5 мг дексаметазона, затем каждые 6 часов повторно принимают его внутрь в дозе 0,5 мг (всего 8 приемов);
  - на 2-й день между 8 и 9 часами определяют уровень кортизола в сыворотке крови.
- Проба с высокой дозой дексаметазона и проба Лиддла назначаются только эндокринологом.
- Длинная (10–14 дней) проба с малыми дозами дексаметазона, назначаемая гинекологом:
  - между 8 и 9 часами определяют уровень общего тестостерона, ДГЭАС, кортизола и при необходимости андростендиона в сыворотке крови;
  - в 23 часа в течение 10–14 дней пациентка принимает дексаметазон в дозе 0,5 мг;
  - после завершения приема дексаметазона вновь определяют уровень общего тестостерона, ДГЭАС, кортизола и при необходимости андростендиона в сыворотке крови на следующее утро между 8 и 9 часами примерно через 10 ч после последнего приема дексаметазона.

Интерпретация результатов

Скрининговая проба с малой дозой дексаметазона: в норме супрессия дексаметазоном вызывает снижение уровня кортизола до ≤1,8 мкг/дл (50 нмоль/л). При ночной пробе наблюдается до 15% ложноположительных результатов; чтобы можно было с большей уверенностью исключить гиперкортицизм, проводят 2-дневную пробу. Ложноположительный результат возможен и при так называемом псевдосиндроме Кушинга, который

наблюдается при хроническом алкоголизме и для которого характерны также ожирение и депрессия.

- Длинная проба с малыми дозами дексаметазона, назначаемая гинекологом:
  - адекватное снижение уровня ДГЭАС и кортизола при дальнейшем повышении уровня общего тестостерона в сыворотке крови практически служит подтверждением диагноза СПЯ;
  - снижение уровня андрогенов и кортизола требует исключения АГС с помощью пробы с АКТГ (см. 3.5.5);
  - отсутствие снижения уровня кортизола в сыворотке возможно, например при недостаточной приверженности пациентки к схеме проведения пробы, слишком низкой дозе дексаметазона, нарушении всасывания в кишечнике, одновременном приеме индукторов или ингибиторов ферментов или при резистентности к кортизолу. Очень высокий базальный уровень исследуемых гормонов (общий тестостерон: >1,5–2,0 нг/мл [>5,2–6,9 нмоль/л] при норме у женщин, достигших половой зрелости, <0,6 нг/мл; ДГЭАС: >7 мкг/мл [>18 000 нмоль/л] при норме у женщин, достигших половой зрелости, ≤3 мкг/мл), который не снижается и на фоне приема дексаметазона, указывает на автономную секрецию (например, опухолью) в коре надпочечников или в яичнике. Повышенный уровень ДГЭАС говорит о локализации опухоли в коре надпочечников, хотя повышение уровня гормонов не позволяет точно локализовать ее.

3.5.7 Проба на толерантность к глюкозе

Показания

Подозрение на снижение толерантности к глюкозе или симптомы сахарного диабета при:

- уровне глюкозы в плазме крови натощак ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л);
- ишемической болезни сердца (ИБС);
- СПЯ.

- Диагностика гестационного сахарного диабета.
- Подозрение на постпрандиальную реактивную гипогликемию.
- Подозрение на избыточную секрецию соматотропного гормона (СТГ).
- Оценка чувствительности к инсулину и/или секреции инсулина, стимулируемой глюкозой, путем дополнительного определения уровня инсулина в сыворотке крови.

Суть пробы

Прием внутрь определенного количества глюкозы приводит к повышению ее уровня в крови. При превышении определенного граничного значения диагностируют гипергликемию натощак, снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа или резистентность к инсулину.

Противопоказания

- Уровень глюкозы, превышающий пограничное значение, установленное для сахарного диабета 2-го типа, при определении в произвольно взятой пробе крови или в состоянии натощак.
- Интеркуррентные заболевания, особенно те, которые проявляются повышением температуры тела и ацидозом, а также гепатит.
- Состояние после резекции желудка или заболевания желудочно-кишечного тракта, при которых нарушается всасывание в кишечнике.

Методика

Подготовка к проведению пробы:

- пробу следует проводить не менее чем за 3 сут. до ожидаемого начала менструации или не ранее чем через 3 дня после ее окончания;
- рацион питания должен быть смешанным и содержать более 150 г углеводов в сутки в течение по меньшей мере 3 дней, предшествующих намеченному сроку проведения пробы;
- последний прием пищи должен быть не менее чем за 10 ч до проведения пробы;
- перед пробой и во время ее проведения следует воздержаться от курения и физической нагрузки.

Пробу крови для исследования берут, когда пациентка находится в положении сидя или лежа.

- В первой пробе крови определяют уровень глюкозы (а при необходимости также уровень инсулина).
- Затем пациентка в течение 5 мин принимает 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды.
- Через 60 и 120 мин берут вторую и третью пробы крови для определения уровня глюкозы (при необходимости также уровня инсулина).
- Для определения индекса чувствительности к инсулину по Matsuda дополнительно определяют уровень глюкозы и инсулина через 30 и 90 мин после приема раствора глюкозы.

Интерпретация результата

Диагностические критерии нарушения метаболизма глюкозы приведены в таблице 3-1.

Простой пробы, прошедшей валидацию, для диагностики резистентности к инсулину пока нет. В качестве «золотого стандарта» пользуются эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-методом, однако он дорогой и трудоемкий и в основном применяется в научных исследованиях. О резистентности к инсулину обычно судят по следующим показателям:

- Индекс инсулинорезистентности, рассчитываемый с помощью гомеостатической модели, или индекс HOMA (HOmeostasis Model Assessment): инсулин (мкЕД/мл) × глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Таблица 3-1 Диагностические критерии нарушения метаболизма глюкозы (Немецкое общество эндокринологов, 2010)

Диагноз	Уровень глюкозы в сыворотке венозной крови, мг/дл, или ммоль/л		Уровень глюкозы в цельной крови, мг/дл, или ммоль/л		Примечания
	натощак	через 2 ч (ПТГ)	натощак	через 2 ч (ПТГ)	
Нормальная толерантность к глюкозе	<100/<5,6	<140/<7,8	<90/<5,0	<140/<7,8	Не исключает резистентности к инсулину
Повышенный уровень глюкозы натощак	100–125/ 5,6–6,9	–	90–109/ 5,0–6,0	–	Предиабет
Снижение толерантности к глюкозе	<126/<7,0	140–199/ 7,8–11,0	<110/<6,1	140–199/ 7,8–11,0	Предиабет
Сахарный диабет 2-го типа	≥126/≥7,0	≥200/≥11,1	≥110/≥6,1	≥200/≥11,1	Для установления диагноза достаточно повышения граничного значения уровня глюкозы в образце крови натощак или при проведении ПТГ

Интерпретация:
- >2: указание на повышенный риск резистентности к инсулину;
- 2,5: возможно, имеется резистентность к инсулину;
- >5,0: среднее значение при сахарном диабете 2-го типа.

- Уровень инсулина в крови, определяемый в течение 2 ч при проведении ПТГ.

Интерпретация:
- 100–150 ЕД/мл: высокая вероятность резистентности к инсулину;
- 151–300 ЕД/мл: резистентность к инсулину;
- >300 ЕД/мл: тяжелая форма резистентности к инсулину.

- Индекс чувствительности к инсулину, или индекс Matsuda:

$$\frac{10\,000}{\sqrt{(\text{Глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак}) \times (\text{глюкоза при ПТГ} \times \text{инсулин при ПТГ})}}$$

Интерпретация:
- 6–12: норма;
- 4–6: чувствительность снижена (пограничное значение);
- <4: патологическое снижение чувствительности.

Литература

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 2010.
Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 3. Aufl. Heidelberg: Springer 2005.
Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of endocrinology, 12. Aufl. München: Saunders in Elsevier 2011.
Wallach J. Interpretation of diagnostic tests, 8. Aufl. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins 2007.

4 Нарушения полового развития

4.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Интерсексуальность, или гермафродитизм:** несоответствие пола, обусловленного хромосомным набором, строению гонад и внешним половым признакам.
- **Нарушение полового развития:** синоним интерсексуальности.
- **Истинный гермафродитизм:** неоднозначность полового развития и смешанный тип половых желез (например, овотестис).
- **Ложный гермафродитизм:** неоднозначность полового развития и несоответствие пола, обусловленного хромосомным набором, строению гонад, а также внешним половым признакам. Определение «мужской» или «женский» добаавляют в зависимости от гонадного пола.
- **Тяжевидные гонады:** изменение половых желез в виде соединительнотканных тяжей, в которых почти нет зародышевых клеток или они полностью отсутствуют и не продуцируют половые гормоны. Характерное проявление дисгенезии гонад.
- **Овотестис:** половая железа, в которой имеется как ткань яичника с примордиальными фолликулами, так и ткань яичка. Часто наблюдается при кариотипах 45,X0/46,XY.
- **Полная дисгенезия гонад (синдром Свайера):** патология, для которой характерны кариотип 46,XY и мутация в гене SRY, детерминирующем пол и локализованном на Y-хромосоме (Sex-determining Region от Y). Мутация приводит к подавлению дифференцировки ткани яичек, и они превращаются в тяжевидные образования, которые не продуцируют тестостерон. У больных формируется женский фенотип. Развивается матка, так как яички не вырабатывают АМГ.
- **Частичная дисгенезия гонад:** выраженная в той или иной степени дисгенезия гонад при кариотипах 46,XX и 46,XY.
- **Мюллеров проток:** эмбриональные зачатки гениталий, из которых при половой дифференцировке по женскому типу развиваются маточные трубы, матка и верхняя треть влагалища. Такая дифференцировка подавляется АМГ, который вырабатывается клетками Сертоли нормальной эмбриональной ткани яичек.
- **Вольфов проток:** эмбриональные зачатки гениталий, из которых при половой дифференцировке по мужскому типу под влиянием тестостерона формируются семявыносящий проток, семенные пузырьки и предстательная железа.

Частота встречаемости перечисленных аномалий развития приводится в таблице 4-1.

Таблица 4-1 Классификация нарушений полового развития, согласованная с детскими гинекологами (цит. по: Hughes et al., 2006)

Нарушение половой дифференцировки вследствие хромосомных аномалий	Нехромосомные нарушения половой дифференцировки, женский набор хромосом (46,XX)	Нехромосомные нарушения половой дифференцировки, мужской набор хромосом (46,XY)
• 45,X0 (синдром Тернера*: 1:3000; женский фенотип, овариальная недостаточность) • 47,XXY (синдром Клайнфелтера: 1:1000; мужской фенотип, у большинства больных азооспермия) • 45,X0/46,XY (смешанный кариотип; фенотип вариабельный, часто развивается овотестис)	**Нарушение дифференцировки гонад**	
	• Дисгенезия гонад, например при мутации гена, кодирующего рецептор ФСГ (1:800) – женский фенотип – овариальная недостаточность • Овотестикулярные нарушения – фенотип вариабельный – развивается овотестис[2]	• Дисгенезия гонад, например полная дисгенезия (синдром Свайера [1:8000]) – женский фенотип – тяжевидные гонады – развивается матка (при неполной дисгенезии, матка может отсутствовать)[1] • Овотестикулярные нарушения – фенотип вариабельный – развивается овотестис[2]
	Нарушение дифференцировки наружных половых органов (нарушение синтеза или действия андрогенов)	
	• Избыточная продукция андрогенов у плода, например вследствие мутации гена, кодирующего 21-гидроксилазу (1:10 000) – фенотип в большинстве случаев женский, иногда отмечается вирилизация • Избыточная продукция андрогенов у матери, например при андрогенпродуцирующей опухоли – фенотип женский, иногда отмечается вирилизация	• Сниженный синтез андрогенов, например при мутации гена, кодирующего 17β-гидроксидегидрогеназу (1:150 000) – фенотип в большинстве случаев женский – имеются яички, матка отсутствует • Ослабление действия андрогенов, например при резистентности к ним («безволосые женщины» [1:80 000]) – фенотип женский – имеются яички, матка отсутствует
	Другие нарушения	
	• Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (1:5000) • Атрезия девственной плевы (1:100)	• Гипоспадия (1:300) • Крипторхизм (1:100)

[1] Дисгенезия гонад (XY): риск злокачественного перерождения составляет 15–35%, в связи с чем рекомендуется гонадэктомия.

[2] Овотестис (XX, XY): риск злокачественного перерождения 3%, гонадэктомия рекомендуется в определенных случаях, например при женском фенотипе, когда повышено образование тестостерона.

* В русскоязычной литературе известен как синдром Шерешевского–Тернера. – *Прим. ред.*

4.4.1 Клиническое обследование

Часто диагноз удается поставить уже при клиническом обследовании, как, например, в случае агенезии матки. Некоторые заболевания также имеют характерные клинические признаки, например:

- синдром Тернера: маленький рост, низко расположенная линия роста волос на затылке, щитообразная грудная клетка и т.д.;
- синдром резистентности к андрогенам: женский фенотип, отсутствие оволосения в подмышечных впадинах и на лобке, крипторхизм, отсутствие матки;
- дисгенезия гонад: женский фенотип, гипоплазия внутренних и наружных половых органов, в том числе матки.

4.4.2 Лабораторное исследование

При лабораторном исследовании могут быть выявлены очень высокий (при синдроме резистентности к андрогенам) или слегка/умеренно повышенный уровень андрогенов в сыворотке крови (СПЯ, см. 11.3.1; АГС, см. 11.3.3; редко встречающиеся андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, см. 11.3.10). Высокий уровень ГТГ и низкий – АМГ в сыворотке говорит в пользу дисгенезии гонад и позволяет отдифференцировать ее от задержки полового созревания, обусловленной патологией гипоталамуса или гипофиза, для которой характерны низкий уровень ГТГ и нормальный уровень АМГ.

4.4.3 Генетический анализ

Определение кариотипа при подозрении на дисгенезию гонад, синдром резистентности к андрогенам и хромосомные аберрации позволяют подтвердить диагноз. Важное значение генетический анализ имеет также для диагностики хромосомного мозаицизма и смешанных кариотипов.

4.4.4 Другие методы диагностики

Половые железы и органы мочевыделительной системы связаны общностью происхождения, поэтому при выявлении урологом нарушений развития внутренних и наружных половых органов ему следует прибегнуть также к визуализационному исследованию для исключения патологии почек и мочевыводящих путей.

При синдроме Тернера необходимо также исследовать внутренние органы для исключения пороков развития сердца и почек.

Часто приходится выполнять лапароскопию, так как, во-первых, УЗИ внутренних половых органов может оказаться затруднительным, во-вторых, только путем биопсии можно отдифференцировать тяжевидные гонады от овотестиса.

4.5 Лечение

Немаловажное значение для лечения имеет щадящее отношение к пациентке при сообщении ей диагноза. Необходимо, чтобы в этом участвовали врачи различных специальностей, в том числе психолог, так как, возможно, придется проинформировать пациентку о том, что она бесплодна или что хромосомный пол у нее не соответствует гонадному и фенотипическому.

Эндокринная терапия включает назначение эстрогенов, а при наличии матки – также гестагенов (см. 18.6.1). При женском фенотипе пациентку с юного возраста следует начать лечить малыми дозами эстрогенов и постепенно в течение нескольких лет довести их до значений, принятых при лечении взрослых. Это способствует развитию женского фенотипа, закрытию эпифизарных зон роста и профилактике остеопороза.

При дисгенезии гонад и кариотипе 46,XY в связи с повышенным риском злокачественного перерождения половых желез во многих случаях рекомендуется выполнять гонадэктомию.

В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности криоконсервации ткани яичника (см. 36.4.3) у женщин с синдромом Тернера, учитывая очень быстрое снижение овариального резерва. Однако пациенткам с этим синдромом лучше не советовать криоконсервацию, так как овариальный резерв уже на момент установления диагноза бывает значительно снижен и риск осложнений в случае беременности очень высок.

Литература

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/ European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol 2006; 2: 148–162.

Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. Horm Res 2006; 66: 195–203.

5 Эндокринология юного возраста

5.1 Определения и распространенность

Ниже приводятся определения основных понятий в эндокринологии юного возраста.

- **Адренархе:** активация коры надпочечников, необходимая для выработки андрогенных гормонов в возрасте примерно 6–9 лет.
- **Гонадархе:** активация оси гипоталамус–гипофиз–яичники, наблюдающаяся примерно в возрасте 8–10 лет.
- **Телархе:** начало развития молочных желез, примерно соответствующее возрасту 10,5 года (8–13/14 лет).
- **Пубархе:** начало появления оволосения на лобке, приходящееся примерно на возраст 10 лет (8–13/14 лет), обычно через полгода после появления признаков телархе.
- **Менархе:** первая менструация, обычно появляющаяся в возрасте примерно 12 лет (11–14 лет).
- **Пубертатный период** (период полового созревания): многоплановый процесс созревания, проявляющийся увеличением размеров тела, развитием вторичных половых признаков и фертильной функции; начинается примерно в возрасте 11 (8–13) лет и длится около 3 (2–6) лет.
- **Первичная аменорея:** отсутствие менархе до 14-летнего возраста, отставание роста и задержка в развитии вторичных половых признаков или отсутствие менархе до 16-летнего возраста, несмотря на нормальный рост тела и появление вторичных половых признаков.
- **ППС:** начало пубертатного периода до 8-летнего возраста. Следует отличать ППС центрального происхождения (истинное) от периферического (ложное). Истинное ППС встречается с частотой 1:5000–1:10 000.
- **Задержка полового созревания:** замедленное появление признаков пубертатного периода или полное либо частичное их отсутствие. Отсутствие признаков развития молочных желез до 14 лет и менархе до 15 лет; встречается с частотой примерно 1:50.
- **Гигантизм:** в норме значение роста тела (реального или ожидаемого) находится в пределах двух стандартных отклонений от среднего значения для данного возраста и пола. Рост более 185 см у девушек и женщин расценивается как гигантизм.

5.2 Введение

Случаи нарушения периода полового созревания или подозрения на такое нарушение встречаются в практической деятельности врачей многих специальностей. Стадии полового созревания в процессе развития ребенка характеризуются определенной динамикой и претерпевают с течением времени

значительные изменения. Возрастные нормативы соответствуют среднему значению ±2 стандартных отклонения, и их не следует понимать как фиксированную границу между физиологическим и патологическим состоянием. Уже до начала ожидаемого пубертатного скачка следует выполнить первые измерения и затем через 6 мес. – вторые. Точный диагноз часто удается поставить только при наблюдении пациентки в динамике.

Каждый врач должен знать границы своей профессиональной компетенции как в вопросах диагностики, так и лечения и, особенно при проведении эндокринной терапии, обращаться при необходимости за помощью к детскому эндокринологу. Общее понимание эндокринологии юного возраста существенно способствует более глубокому пониманию гинекологической эндокринологии.

5.3 Нормальный пубертатный период

Пубертатный период представляет собой многоплановый процесс созревания, включающий такие аспекты, как когнитивные функции, психосоциальная деятельность и биологические свойства организма. Отличительными особенностями, характеризующими пубертатный период, являются увеличение размеров тела, развитие вторичных половых признаков, изменение состава тела и его функциональных систем (например, сердечно-сосудистой, нейроэндокринной), а также развитие фертильной функции.

Начало пубертатного периода знаменует собой окончание детского периода. В детском периоде обратная связь в системе регуляции гипоталамус–гипофиз–яичники отличается высокой чувствительностью, и незначительные концентрации половых гормонов, которые вырабатываются в организме ребенка, угнетают ее. Такая высокая чувствительность обратной связи к моменту завершения детства по непонятным пока причинам снижается. Одновременно повышается чувствительность гипофиза к ГнРГ и происходит активация функции яичников (гонадархе). Соответственно, к началу пубертатного периода происходят изменения в различных параметрах регуляции системы гипоталамус–гипофиз–яичники.

Пубертатный период характеризуется определенными вехами, которые достигаются в определенной последовательности в определенное время и с определенной скоростью:

- адренархе (6–9 лет);
- гонадархе → телархе (10,5 года) → примерно через 6 мес. – пубархе → примерно через 2,5 года – менархе.

Динамика полового развития подвержена значительным колебаниям (рис. 5-1).

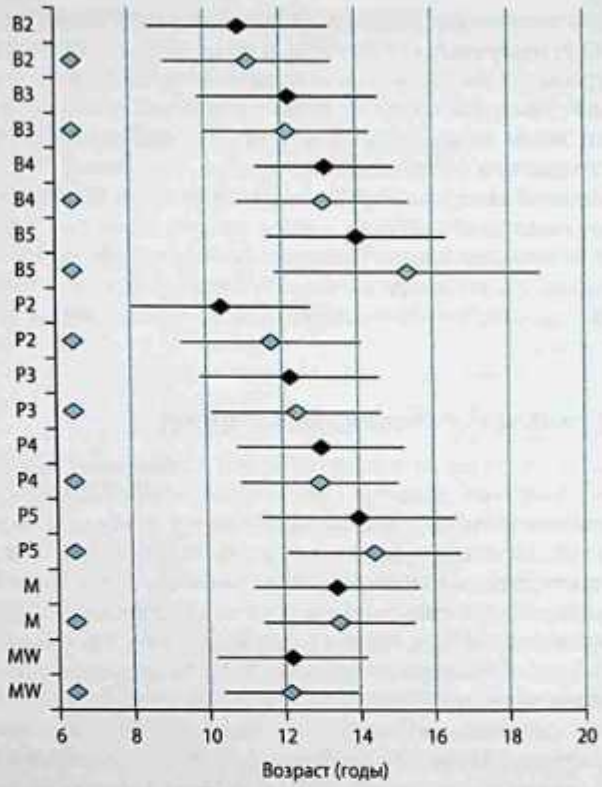


Рис. 5-1 Динамика пубертатного периода: обобщенные данные Largo и Prader, 1983 (исследование 142 швейцарских девочек) и Marshall и Tanner, 1969 (исследование 192 британских девочек). Результаты представлены в виде среднеарифметических значений ±2 стандартных отклонения. B (*Brustentwicklung*) – развитие молочных желез, M (*Menarche*) – менархе, MW (*maximales Wachstum*) – максимальный рост, P (*Pubesentwicklung*) – оволосение лобка.

5.3.1 Адренархе

Под адренархе понимают повышение активности коры надпочечников, вызывающее усиление секреции андрогенов. Адренархе начинается примерно в возрасте 6 лет. Основной триггер адренархе не установлен, но, по-видимому, оно не связано с пубертатным созреванием системы гипоталамус–гипофиз–яичники. Обсуждается роль гипофизарных факторов и нутритивного статуса. При адренархе изменяется реакция коры надпочечников на АКТГ, вырабатываемый гипофизом, непропорционально повышается чувствительность ферментов, участвующих в синтезе гормонов надпочечников: резко усиливается образование 17-кетостероидов, в то время

Таблица 5-1 Стадии лобкового оволосения у девочек (цит. по: Marshall, Tanner, 1969)

Стадия	Признаки
P1	Препубертатный период: оволосение отсутствует
P2	Редкие длинные волосы на лобке и незначительная пигментация больших половых губ
P3	Пигментация волос усиливается, они становятся более грубыми и распространяются на все лобковое возвышение
P4	Волосы по жесткости становятся такими же, как у взрослых, но не переходят на внутреннюю поверхность бедер
P5	Оволосение сверху ограничено горизонтальной линией, соответствующей основанию лобкового возвышения, и распространяется на внутреннюю поверхность бедер

как синтез кортизола практически не изменяется. Преобладающим среди 17-кетостероидов становится ДГЭАС, который служит маркером адренархе.

Адренархе клинически проявляется **пубархе**. Андрогены, вырабатываемые в коре надпочечников, вызывают рост волос на лобке (табл. 5-1), в подмышечных впадинах (примерно через 1 год после наступления пубархе) и развитие сальных и потовых желез. Значение адренархе для последующего пубертатного периода окончательно не установлено.

5.3.2 Гонадархе

В препубертатном периоде функция системы гипоталамус–гипофиз–яичники активно подавляется. С началом пубертатного периода супрессия этой системы устраняется и начинается гонадархе. Под гонадархе понимают усиление активности половых желез под влиянием гипофизарных гонадотропинов ФСГ и ЛГ (табл. 5-2).

Таблица 5-2 Концентрация ГТГ в сыворотке крови девочек в зависимости от возраста (цит. по: Wiedemann et al., 1993)

Возраст, годы	50 (2,5–97,5) процентиль, ЕД/л
ЛГ	
4–6	2,2 (0,4–6,6)
7–9	1,7 (0,4–5,0)
10–11	2,2 (0,4–6,6)
12–15	4,7 (1,4–9,2)
ФСГ	
2–11	<0,07
12–13	1,3 (<0,07–5,4)
14–18	3,4 (0,4–12,9)

На начало пубертатного периода влияет много факторов, однако точный механизм его не известен. Полагают, что для индукции и поддержания процесса полового созревания необходимы достижение телом определенной, «критической», массы или определенные изменения в организме, в том числе образование лептина, играющего роль медиатора. Возрастное изменение массы тела рассматривается в качестве основной причины, наметившейся за 100 лет тенденции во временном сдвиге возраста наступления менархе (за период с 1960-го по 2002 г. этот сдвиг составил примерно 5 мес.).

Телархе

У большинства девочек первым вторичным половым признаком является увеличение молочных желез, которое становится заметным в возрасте 10,5 лет (табл. 5-3). Признаки развития молочных желез обычно на полгода предшествуют пубархе. За стадией развития B4 (по Таннеру) может последовать стадия B5, но рост молочных желез может остановиться и на стадии B4.

Менархе

В результате эстрогенной стимуляции примерно за 6–12 мес. до первой менструации (менархе) появляются белые выделения из влагалища (лейкорея), имеющие физиологический характер. Менархе обычно наступает во второй половине пубертатного периода, в стадии P4 по Таннеру, примерно через 2,5 года после телархе.

Первые менструальные циклы обычно бывают ановуляторными и нерегулярными. В первые два года после менархе ановуляторными оказываются примерно 50% менструальных циклов, в то время как через 5 лет – только 20%.

Время, необходимое для созревания системы гипоталамус–гипофиз–яичники, а следовательно, и стабилизации менструального цикла, зависит от возраста наступления менархе. При наступлении менархе в возрасте

Таблица 5-3 Стадии развития молочных желез у девочек (цит. по: Marshall, Tanner, 1969)

Стадия	Описание
B1	Препубертатный период: ткань молочных желез не пальпируется
B2	Ткань молочной железы начинает прощупываться (стадия маммарной почки), околососковый кружок слегка увеличивается
B3	Ткань молочной железы начинает контурироваться и выступает за границы околососкового кружка
B4	Молочная железа продолжает увеличиваться, околососковый кружок возвышается над тканью молочной железы
B5	Околососковый кружок возвращается в плоскость контура молочной железы, возвышается только сосок (стадия зрелой молочной железы, достигается не всегда)

до 12 лет спустя 1 год овуляторными бывают 50% менструальных циклов, в возрасте менархе 12–13 лет этот период стабилизации составляет 3 года, старше 13 лет – 4,5 года (Apter et al., 1983). Однако индивидуальная длительность менструального цикла устанавливается лишь на 6-м году после менархе (примерно в 19 лет).

5.3.3 Рост тела в длину

От момента зачатия до завершения пубертатного периода организм человека проходит различные периоды роста. На них оказывают влияние как внутренние (генетическая предрасположенность, гормональный фон), так и внешние (например, особенности питания) факторы. После фазы усиленного роста, длящейся примерно до 6-го года жизни, ежегодный рост тела в длину до наступления пубертатного периода составляет примерно 5,5 см. С наступлением пубертатного периода начинается второй ростовой скачок. У девочек достигается максимальный темп роста тела, равный примерно 9 см в год в раннем пубертате (в возрасте около 12 лет, стадия 2–3 по Таннеру), после чего темпы роста снижаются, прекращаясь с закрытием эпифизарных зон роста. По Таннеру (1978), ожидаемый рост у девочек рассчитывают по формуле:

$$\text{Рост} = 0{,}5 \times (\text{Рост отца [см]} + \text{рост матери [см]}) - 6{,}5$$

До возраста 16 лет изменение индекса массы тела (ИМТ) связано прежде всего с увеличением тощей массы тела, после 16 лет – с увеличением жировой массы.

5.4 Преждевременное половое созревание

О ППС говорят в том случае, когда вторичные половые признаки появляются раньше нижней возрастной границы нормы, соответствующей среднему значению минус 2 стандартных отклонения (10,5 года). По определению, у девочек эта возрастная граница соответствует 8 годам. В зависимости от патогенеза ППС выделяют три его формы:

- ППС, зависящее от секреции ГТГ;
- ППС, не зависящее от секреции ГТГ;
- неполное ППС.

5.4.1 ППС, зависящее от секреции ГТГ

ППС, зависящее от секреции ГТГ (син.: центральная форма ППС, или истинное ППС), обусловлено слишком ранним созреванием системы гипоталамус–гипофиз–яичники. Вторичные половые признаки соответствуют полу, последовательность их развития нормальная. Эта форма ППС у девочек наблюдается в 10–20 раз чаще, чем у мальчиков. Наиболее распространенные причины перечислены в таблице 5-4.

Таблица 5-4 Причины ППС, зависящего от секреции ГТГ, и ППС, не зависящего от секреции ГТГ (цит. по: Saenger, 2013)

ППС, зависящее от секреции ГТГ	ППС, не зависящее от секреции ГТГ
• Идиопатическое (80%) • Врожденные аномалии развития (гидроцефалия, арахноидальные кисты) • Опухоли мозга, локализующиеся в области гипоталамуса • Состояние после воспалительных заболеваний (менингит, энцефалит) • Черепно-мозговая травма • Лучевая терапия области головы • Первичный гипертиреоз	• Гормонпродуцирующие овариальные кисты (наиболее частая причина) • Опухоли яичника • Опухоли коры надпочечников • АГС • Введение эстрогенов/андрогенов • Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта (триада признаков: ППС, гиперпигментация по типу пятен цвета кофе с молоком и фиброзная дисплазия костей)

5.4.2 ППС, не зависящее от секреции ГТГ

ППС, не зависящее от секреции ГТГ (син.: периферическая форма ППС, или ложное ППС), обусловлено повышенной концентрацией в крови половых стероидных гормонов. Секреция ГТГ подавлена и не поддается стимуляции ГнРГ. Развитие вторичных половых признаков может быть адекватным (изосексуальным) или неадекватным (контрсексуальным) полу ребенка. Наиболее распространенные причины этой формы ППС приведены в таблице 5-4.

5.4.3 Неполное ППС

Неполное ППС в большинстве случаев бывает вариантом нормы. К нему относятся преждевременное адренархе, пубархе, телархе и преждевременное менархе.

Изолированное преждевременное адренархе/пубархе

Изолированное преждевременное адренархе характеризуется появлением лобкового и/или подмышечного оволосения до наступления возраста 8 лет. У девочек и детей, страдающих ожирением, преждевременное адренархе наблюдается чаще. Оно объясняется преждевременным началом образования андрогенов в надпочечниках и клинически проявляется преждевременным пубархе. Речь в этом случае не идет о ППС, рост тела не нарушается.

С точки зрения дифференциальной диагностики при изолированном преждевременном адренархе/пубархе следует различать легкое раннее повышение концентрации ДГЭАС в сыворотке крови, которое при отсутствии других признаков полового созревания не требует какой-либо терапии, от функциональных расстройств, которые приводят к ППС, не зависящему от секреции ГТГ (см. 5.4.2; табл. 5-5).

Таблица 5-5 Оценка состояния ребенка при ППС (цит. по: Saenger, 2013)

Этиология	Уровень ГТГ в сыворотке крови	Секреция ЛГ в ответ на стимуляцию гонадорелином	Уровень половых стероидных гормонов в сыворотке крови	Клинические признаки	Дополнительные исследования
ППС, зависящее от секреции ГТГ					
Идиопатическое (80%) или связанное с опухолью головного мозга	Соответствует уровню в пубертатном периоде (см. табл. 5-2)	Как в пубертатном периоде: уровень ЛГ в сыворотке после введения ГнРГ превышает 7 МЕ/л	E_2 соответствует своему уровню в пубертатном периоде (>9 пг/мл)	• Ускоренное половое развитие, но с нормальной последовательностью основных его вех; при УЗИ матка и яичники увеличены • Возраст костной ткани превышает биологический • Положительный эффект при лечении агонистами ГнРГ	МРТ головы, исследование кожи и костей для исключения синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта
ППС, не зависящее от секреции ГТГ					
АГС (нелеченый)	Соответствует препубертатному уровню	Изменение секреции ЛГ отсутствует	Варьирует в зависимости от блокированного фермента	Возможно лобковое и подмышечное оволосение	При проведении стероидной терапии возможно развитие ППС, зависящего от секреции ГТГ
Овариальные кисты	Снижен	Изменение секреции ЛГ отсутствует	Уровень E_2 нормальный, иногда повышенный; возможно повышение уровня андрогенов	Ускоренное половое развитие; иногда происходит перекрут яичника	УЗИ и/или МРТ живота
Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта	Снижен	Изменение секреции ЛГ отсутствует	E_2 соответствует своему уровню в пубертатном периоде (>9 пг/мл)	• Яичники: увеличены, содержат множество больших кист • Кожа: множество пятен цвета кофе с молоком • Кости: фиброзная дисплазия	УЗИ органов живота; возможны другие эндокринные нарушения

Таблица 5-5 (*окончание*)

Этиология	Уровень ГТГ в сыворотке крови	Секреция ЛГ в ответ на стимуляцию гонадорелином	Уровень половых стероидных гормонов в сыворотке крови	Клинические признаки	Дополнительные исследования
Вирилизирующая опухоль надпочечника	Снижен	Изменение секреции ЛГ отсутствует	Уровень ДГЭАС, андростендиона и общего тестостерона в сыворотке крови повышен	Вирилизация	КТ, УЗИ или МРТ живота
Поступление экзогенных стероидных гормонов (например, при пользовании эстрогенсодержащим кремом)	Снижен	Изменение секреции ЛГ отсутствует	Уровень E_2 повышен	• Телархе • Кровотечение из половых путей	Контроль с помощью лабораторных анализов
Неполное ППС					
Преждевременное адренархе	Уровень ЛГ соответствует препубертатному	Изменение секреции ЛГ отсутствует	Уровень ДГЭАС повышен для данного возраста, уровень 17-ОНР и общего тестостерона нормальный; изменение уровня АКТГ соответствует раннему пубертатному периоду	Отсутствие других признаков полового созревания, нормальный рост тела, развитие гонад соответствует препубертатному периоду	Мониторинг
Преждевременное телархе	Уровень ЛГ соответствует препубертатному	Изменение секреции ЛГ отсутствует, нормальное изменение секреции ФСГ	Соответствует препубертатному периоду	Отсутствие других признаков полового созревания, нормальный рост тела, развитие гонад соответствует препубертатному периоду	Мониторинг

Изолированное преждевременное телархе

В детском возрасте развитие молочных желез может достигать стадии 3 по Таннеру, что, возможно, обусловлено периодическим повышением уровня ФСГ в сыворотке крови или повышенной чувствительностью яичников к этому гормону. Такая картина имеет два возрастных пика: в первые два года жизни ребенка и в период от 6 до 8 лет. После указанных возрастных границ размеры молочных желез подвергаются спонтанной регрессии или продолжают медленно увеличиваться.

Диагностическое значение имеет соответствие уровня ФСГ препубертатному и соотношение ЛГ/ФСГ <1 при проведении гонадолиберинового пробы (см. табл. 5-5). Для исключения опухоли и кисты яичника выполняют УЗИ. Терапия не требуется, хирургическое вмешательство противопоказано. В большинстве случаев преждевременное телархе подвергается полному или частичному обратному развитию.

Изолированное преждевременное кровотечение из половых путей (преждевременное менархе)

Кровотечение из половых путей, не сопровождающееся появлением признаков полового созревания, часто бывает связано с воспалительным процессом во влагалище, наличием инородного тела в нем или травмой. Овариальные кисты, проявляющие преходящую гормональную активность, также могут вызывать кровотечение.

5.4.4 Диагностика

Диагностика ППС является компетенцией детского эндокринолога, поэтому в этой книге она вместе с дифференциальной диагностикой рассмотрена только в общих чертах (см. табл. 5-5):

- анамнез, включая семейный (особенности пубертатного периода у членов семьи, заболевания головного мозга в прошлом или на момент обследования ребенка; см. табл. 5-4);
- физикальное обследование: рост и масса тела, темпы роста (см/год), фундоскопия (отек дисков зрительных нервов, сужение полей зрения), осмотр кожи (наличие пятен цвета кофе с молоком);
- определение стадии развития по Таннеру;
- определение возраста костной ткани с помощью рентгенологического исследования запястья по Грейлиху–Пайлу.

После установления диагноза необходимо отдифференцировать ППС, зависящее от секреции ГТГ, от ППС, не зависящего от секреции ГТГ. Для этого определяют базальный уровень ЛГ в сыворотке крови и его уровень после стимуляции ГнРГ (см. 3.5.3).

- ППС, зависящее от секреции ГТГ: базальный уровень ГТГ часто соответствует пубертатному периоду и после введения ГнРГ становится еще выше (отношение ЛГ/ФСГ >1, реакция взрослого типа).

- ППС, не зависящее от секреции ГТГ: базальный уровень ГТГ соответствует препубертатному периоду и при стимуляции ГнРГ не повышается (отношение ЛГ/ФСГ <1, реакция препубертатного типа).

После уточнения диагноза следует продолжить обследование:
- при ППС, зависящем от секреции ГТГ: МРТ головы, уровень E_2, общего тестостерона и ТТГ в сыворотке крови;
- при ППС, не зависящем от секреции ГТГ: УЗИ органов живота и таза, уровень E_2, общего тестостерона, ФСГ, ЛГ, кортизола, ДГЭАС и 17-ОНР в сыворотке крови.

5.4.5 Лечение

Лечением ППС занимаются детские эндокринологи, поэтому в данном разделе мы лишь кратко остановимся на нем. Лечение подбирают в зависимости от причины ППС, оно включает (рис. 5-2):
- отмену гормональных препаратов, если пациентка получает их;
- при неполном ППС необходимости в лечении нет;
- лечение опухоли или ее удаление;
- подавление процесса полового развития и созревания скелета назначением агонистов ГнРГ.

Дозы и форма применения агонистов ГнРГ такие же, как при лечении эндометриоза (см. 20.5.2), а также бесплодия с помощью ЭКО. Признаки полового созревания на фоне терапии отчасти претерпевают обратное развитие, и темпы роста быстро снижаются до уровня, наблюдавшегося в препубертатном периоде. Последнее обстоятельство является одной из главных целей лечения, так как в противном случае рост у пациентки останется низким (рис. 5-3).

По достижении возраста нормального полового созревания, т.е. обычно 10–11 лет, лечение отменяют. Возраст костной ткани в этом случае уже соответствует примерно 13 годам и находится в завершающейся фазе максимального роста пубертатного периода. С окончанием терапии возрастающие концентрации эстрогенных гормонов в сыворотке крови приводят к закрытию эпифизарных зон роста.

После завершения терапии восстанавливается нормальная деятельность гипоталамуса и гипофиза, поэтому ожидать нарушения фертильной функции не следует.

5.5 Задержка полового созревания

Под задержкой полового созревания понимают замедленное или полное либо частичное отсутствие признаков полового созревания у девочек старше 15 лет. Различают первичный гипогонадизм, обусловленный патологией гонад, для которого характерна гипергонадотропинемия, и вторичный

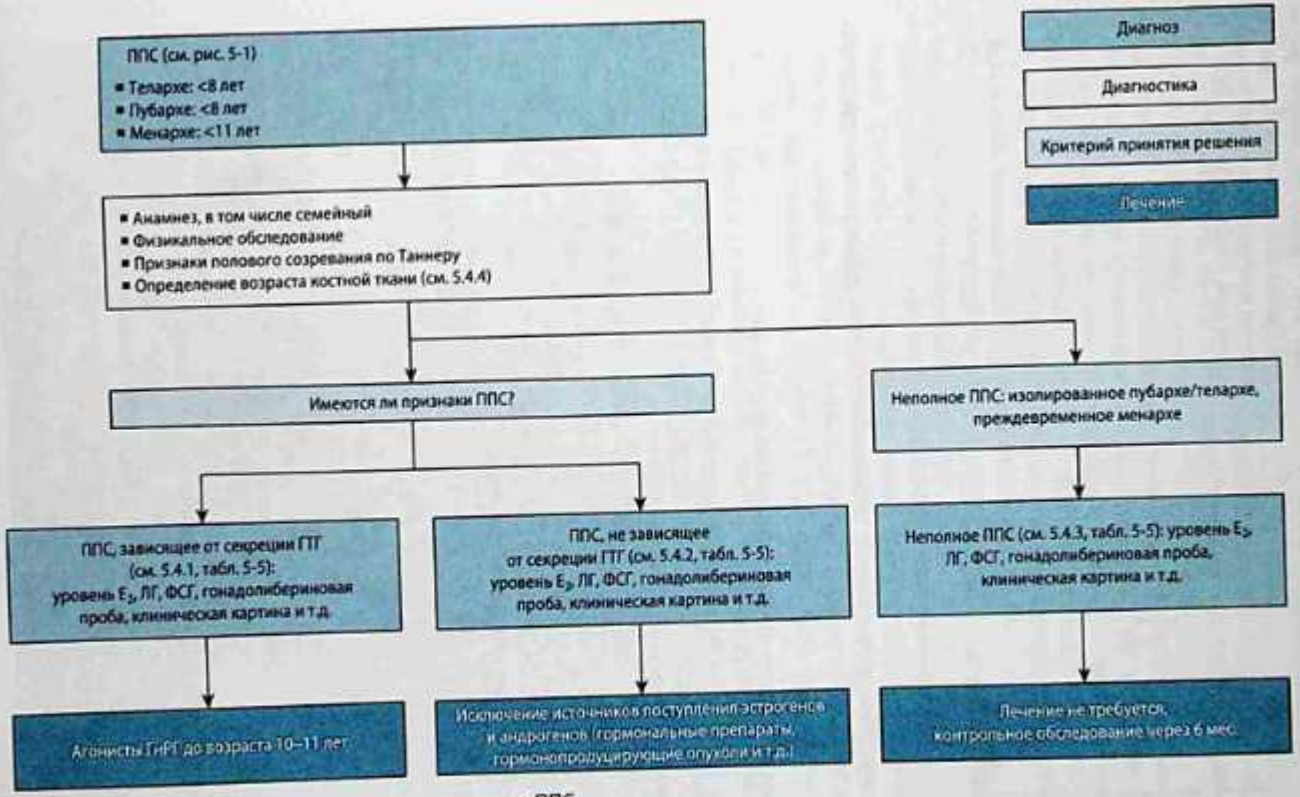


Рис. 5-2 Диагностика и лечение при подозрении на ППС.

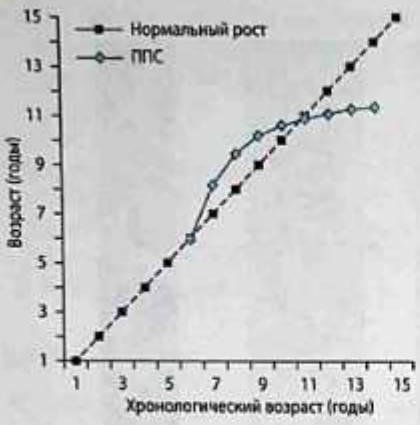


Рис. 5-3 Сравнение кривых динамики роста при истинном преждевременном и нормальном половом созревании (цит. по: Göretzlehner, 2007).

гипогонадизм, при котором отмечается эу- или гипогонадотропинемия (табл. 5-6).

Таблица 5-6 Причины задержки полового созревания (цит. по: Crowley, Pitteloud, 2012)

Гипогонадизм	
Первичный (гипергонадотропинемия)	
Врожденный	Хромосомные аберрации (синдром Тернера, 45X0)
Приобретенный	• Аутоиммунное заболевание или последствия инфекции • Последствия травмы или хирургического вмешательства • Химио- и/или лучевая терапия
Вторичный (эу- или гипогонадотропинемия)	
Врожденный	• Изолированная недостаточность ГнРГ (например, синдром Каллманна) • Недостаточность ГнРГ в сочетании с умственной отсталостью/ожирением • Идиопатический
Приобретенный	• Опухоль: доброкачественные опухоли или кисты, краниофарингиома, менингиома, глиома и т.д. • Функциональная недостаточность ГТГ: конституциональное замедление развития, хроническое системное заболевание, острое заболевание, недостаточное или неполноценное питание, гипотиреоз, гиперпролактинемия, сахарный диабет, болезнь Кушинга, нервная анорексия, нервная булимия • Инфильтративные заболевания: гемохроматоз, гистиоцитоз, гранулематоз • Черепно-мозговая травма • Апоплексия гипофиза • Употребление наркотиков (курение марихуаны)

5.5.1 Диагностика

Диагностика задержки полового созревания является компетенцией детского эндокринолога, но иногда ее может проводить и гинеколог. Диагностические мероприятия включают:

- Анамнез, в том числе семейный (прежде всего конституциональная задержка, родовая травма, генетические синдромы, органические поражения, поражение системы гипоталамус–гипофиз–яичники, сниженная масса тела, интенсивные спортивные тренировки и т.д.).
- Функция обоняния (аносмия или гипосмия при синдроме Каллманна); при необходимости выполняют обонятельные пробы.
- Физикальное обследование: рост и масса тела, размах рук, вторичные половые признаки (стадии по Таннеру).
- Исследование методами визуализации: определение возраста костной ткани с помощью рентгенографии левого запястья по Грейлиху–Пайлу (*примечание*: при конституциональной задержке полового созревания возраст костной ткани из-за недостаточности половых стероидных гормонов задерживается на уровне 12–13,5 года), УЗИ тазовых органов и МРТ головы.
- Лабораторная диагностика (исследование крови): формула крови, азот мочевины крови, креатинин, активность аминотрансфераз, уровень ФСГ, ЛГ, E_2, пролактин, ТТГ, общий тестостерон, ДГЭАС, АМГ.
- Функциональная проба: при конституциональной задержке примерно с возраста 14 лет отмечается реакция взрослого типа, при гипогонадотропном гипогонадизме – реакция препубертатного типа (Jungmann, Trautermann, 1994; см. 3.5.3).
- Хромосомная диагностика: определение кариотипа.

Конституциональная форма задержки полового созревания является диагнозом исключения. Она часто имеет семейный характер, и при опросе родители также отмечают позднее наступление пубертатного периода.

5.5.2 Лечение

Лечение преследует следующие цели (рис. 5-4).

- Краткосрочные:
  - добиться развития вторичных половых признаков, соответствующих возрасту ребенка;
  - индуцировать ростовой скачок, не вызывая преждевременного закрытия эпифизарных зон роста.
- Долгосрочные:
  - поддерживать концентрацию половых гормонов в сыворотке крови на уровне, характерном для взрослых;
  - при необходимости – индуцировать развитие фертильной функции.

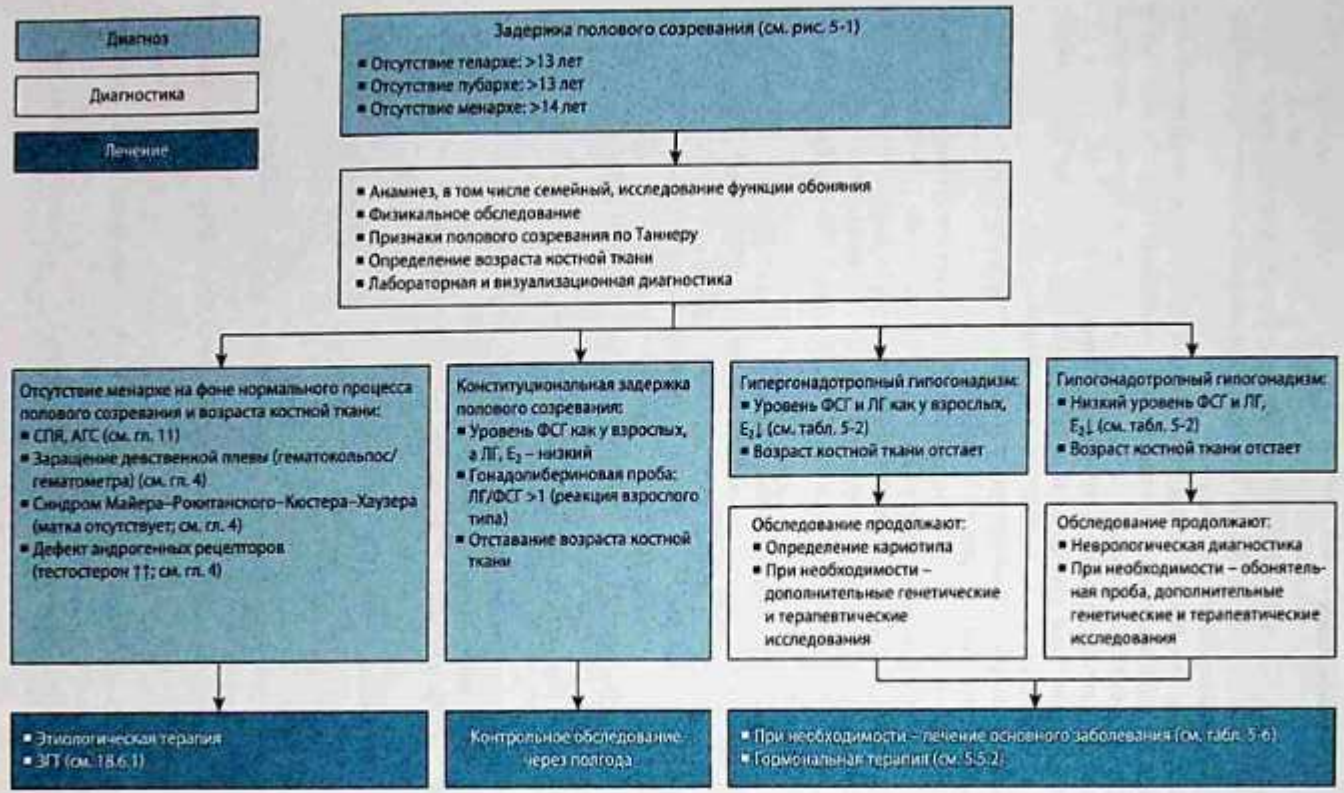


Рис. 5-4 Диагностический и лечебный алгоритм при подозрении на задержку полового созревания.

Лечение проводят в соответствии с этиологией задержки полового созревания. Следует по возможности воздержаться от назначения гормональной терапии девочкам до 12 лет.

Стандартной схемы эстрогенной терапии не существует. Эндокринологическое общество по проблемам лечения девочек с синдромом Тернера дает следующие возрастные рекомендации (по Bondy и соавт., 2007):

- 10–11 лет: контроль стадий полового развития по Таннеру и уровня ФСГ в сыворотке крови;
- 12–13 лет: если нет спонтанного наступления пубертатного периода и сывороточный уровень ФСГ повышен, следует начать лечение (сверх) малыми дозами эстрогенов, например микронизированным эстрадиолом в дозе 0,25 мг/сут. внутрь;
- 12,5–15 лет: дозу эстрогенов необходимо постепенно повысить до уровня, назначаемого взрослым, назначая, например, микронизированный эстрадиол в дозе 0,25/0,5/0,75/1/2–4 мг/сут. внутрь или эстрадиол в дозе 14/25/37/50/75/100–200 мкг/сут. трансдермально;
- 14–16 лет: после двухлетней монотерапии эстрогеном и при появлении кровотечений «прорыва» следует перейти на секвенциальную терапию с прогестероном, назначая, например, микронизированную его форму в дозе 200 мг/сут. внутрь с 1-го по 12-й день каждого месяца;
- 16–30 лет: продолжают секвенциальную гормональную терапию, назначая эстрогены в дозах, принятых у взрослых (микронизированный эстрадиол в дозе 2–4 мг/сут. внутрь или эстрадиол в дозе 100–200 мкг/сут. трансдермально), либо прибегают к КГК;
- 30–50 лет: дозу секвенциальных гормональных препаратов снижают, например микронизированного эстрадиола – до 1–2 мг/сут. внутрь, или эстрадиола – до 50 мкг/сут. трансдермально, осуществляют мониторинг факторов риска остеопороза;
- старше 50 лет: см. «Гормональная терапия» (18.6.1).

Отсроченное назначение секвенциальных гестагенов объясняется тем, что они могут негативно повлиять на развитие молочных желез. При установлении регулярных менструаций и стабилизации развития молочных желез можно попытаться каждые 1–3 месяца «сливать» гормоны, чтобы проверить, появляются ли спонтанные циклы, как это должно происходить при конституциональной задержке развития. К одновременному назначению СТГ, если нет признаков недостаточной его секреции, как правило, не прибегают.

5.6 Гигантизм

О гигантизме говорят в тех случаях, когда длина тела превышает верхнюю границу нормы, установленную для данного пола и возраста как среднее арифметическое значение плюс два стандартных отклонения. Генетически

Таблица 5-7 Причины гигантизма (цит. по: Richmond, Rogol, 2012)

Возраст	Причины
Грудной/ранний детский	• Гестационный диабет у матери • Церебральный гигантизм (синдром Сотоса) • Синдром Беквита–Видемана
Детский и подростковый	• Эндокринные • ППС (временно) • Гиперсекреция СТГ • Тиреотоксикоз (временно) • Недостаточность половых гормонов или резистентность к ним • Врожденная липодистрофия • Неэндокринные • Конституционально высокий рост (наиболее частая причина) • Ожирение • Синдром Клайнфелтера (46,XXY) • Синдром Марфана • Гомоцистеинурия • Нейрофиброматоз I типа

обусловленное значение роста у девочек можно ориентировочно рассчитать по следующей формуле:

$$0{,}5 \times (\text{рост отца [см]} + \text{рост матери [см]}) - 6{,}5$$

Наиболее часто гигантизм бывает обусловлен конституционально-наследственными факторами (табл. 5-7).

5.6.1 Диагностика

Диагностика гигантизма в основном является компетенцией детских эндокринологов, но с такими пациентками сталкиваются также гинекологи.

- Анамнез, в том числе семейный.
- Физикальное обследование каждые 6–12 месяцев: рост и масса тела, размах рук, вторичные половые признаки (стадии по Таннеру).
- Визуализация: определение возраста костной ткани путем рентгенографии левого запястья по Грейлиху–Пайлу.

Дальнейшее обследование проводится в соответствии с причинами, перечисленными в таблице 5-7.

5.6.2 Лечение

Лечение необходимо только при психических и физических нарушениях (например, при поражении позвоночника). У девочек оно включает эстрогенную терапию, с помощью которой индуцируют закрытие эпифизарных зон роста. Лечение следует назначать, когда возраст костной ткани состав-

ляет 10–12 лет (что соответствует примерно стадии B2/P2 по Таннеру). При возрасте костной ткани 11 лет лечение оказывается успешным в 91% случаев, 12 лет – в 92% случаев, 13 лет – в 96% случаев (Bayley, Pinneau, 1952). При позднем (после наступления менархе) начале терапии эффект от нее отсутствует или незначительный (Greenblatt et al., 1966). Длительность лечения составляет 1–2 года до достижения закрытия эпифизарных зон роста, т.е. до возраста костной ткани 14 лет или уменьшения темпов роста тела (<1 см/год).

Результаты эстрогенной терапии гигантизма у женщин неоднозначны. Уменьшение прироста в длине тела составляет в зависимости от возраста костной ткани к моменту начала терапии от 1,1–2,4 (Joss et al., 1992) до 5–10 см (Greenblatt et al., 1966). Эмпирически доказано, что максимальное уменьшение может составить половину ожидаемого прироста в случае отказа от лечения.

Лечение в большинстве случаев состоит в секвенциальной эстроген-гестагенной терапии (см. 18.6.1). В отличие от лечения задержки полового созревания начальная доза эстрогенов выше и составляет для эстрадиола валерата 4×2 мг/сут. Доза гестагена соответствует трансформационной. Вопреки результатам первых ретроспективных исследований, лечение гигантизма, по-видимому, не оказывает негативного влияния на фертильную функцию.

5.7 Гормональная контрацепция в подростковом и юношеском возрасте

Подробно контрацепция освещена в главе 10. Здесь же мы вкратце остановимся на вопросах, наиболее часто возникающих при гормональной контрацепции в связи с возможным влиянием ее на костный скелет. Рекомендации по этим вопросам можно сформулировать следующим образом:

- в целом после установления менструального цикла на фоне применения КГК ожидать негативного влияния их на рост тела не следует;
- вызывает ли применение КГК в подростковом возрасте уменьшение максимальной костной массы, окончательно не ясно, но такой эффект представляется маловероятным;
- применять депонированные формы гестагенных препаратов (например, с длительностью действия 3 мес.) не рекомендуется из-за возможного влияния их на костную плотность и повышения риска переломов.

Литература

Apter D, Vihko R. Eary menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 82–86.

Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult hight from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. J Pediatr 1952; 40: 423–441.

Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 10–25.

Crowley WF, Pitteloud N. Diagnosis and treatment of delayed puberty. 2012. www.uptodate. com (Online-Recherche 01.04.2013)

Göretzlehner G, Lauritzen C, Göretzlehner U (Hrsg.). Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie, 5. Aufl. Berlin, New York: de Gruyter 2007.

Greenblatt RB, McDonough PG, Mahesh VB. Estrogen therapy in inhibition of growth. J Clin Endocrinol Metab 1966; 26: 1185–1191.

Joss EE, Temperli R, Mullis PE. Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. Arch Dis Child 1992; 67: 1357–1362.

Jungmann E, Trautermann C. The status of the gonadotropin releasing hormone test in differential diagnosis of delayed puberty in adolescents over 14 years of age. Med Klin (Munich) 1994; 89: 529–533.

Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. Helv Paediatr Acta 1983; 38: 229–243.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291–303.

Rabe T, Bettendorf M, Friedmann-Bette B, Hadji P, Strowitzki T. Einfluss von hormonalen Kontrazeptiva auf das Größenwachstum und den Knochenbau von 12–14-jährigen Mädchen: Stellungnahme der DGGEF. J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6: 214–213.

Richmond EJ, Rogol AD. The child with tall stature or abnormally rapid growth. 2012. www. uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

Saenger P. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. 2013. www.uptodate. com (Online-Recherche 01.04.2013)

Tanner JM. A correction to the TW2 RUS-based tables for predicting adult height. Ann Hum Biol 1978;5:491–492.

Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for follitropin and lutropin in neonates, infants, children and adolescents. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993; 31: 395–401.

6 Аменорея

6.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий, связанных с данной патологией:
- **Аменорея:** отсутствие менструаций.
- **Первичная аменорея:**
  - отсутствие менархе до 14 лет, замедленный рост тела и задержка появления вторичных половых признаков;
  - отсутствие менархе до 16 лет, несмотря на нормальный рост и своевременное появление вторичных половых признаков.
- **Вторичная аменорея:** отсутствие менструаций в течение по меньшей мере трех циклов подряд или на протяжении 6 мес. при ранее регулярном менструальном цикле.

Распространенность аменореи (не считая аменореи в период беременности, лактации и менопаузы) составляет 3–4% (Reindollar et al., 1981; Bachmann et al., 1982).

6.2 Введение

Круг заболеваний, с которыми следует дифференцировать аменорею, широк (см. гл. 6.3). В репродуктивном периоде единственной физиологической причиной аменореи является беременность. Диагностика первичной и вторичной аменореи схематично отражена на рисунке 6-1. На первом плане, как видно, стоят анамнез (см. 6.5.1) и физикальное обследование (см. 6.5.2). При наличии матки диагностический поиск смещается в плоскость гормонального анализа (см. 6.5.3), в частности прибегают к исследованию системы гипоталамус–гипофиз–яичники, если отсутствуют нарушения в других гормональных системах. Для простоты изложения введено понятие эстрогении (см. 6.5.5), которое является ориентирующим в процессе дальнейшей диагностики. Точный диагноз можно поставить в соответствии с классификацией, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (табл. 6-2). Лечение проводится с учетом причины, вызвавшей аменорею (см. гл. 6.6).

6.3 Этиология

Причины первичной и вторичной аменореи перечислены в таблице 6-1.

Причины первичной и вторичной аменореи по своей распространенности существенно отличаются.
- Первичная аменорея: хромосомные аберрации с преждевременной овариальной недостаточностью (50%), патология гипоталамуса (20%), агенезия

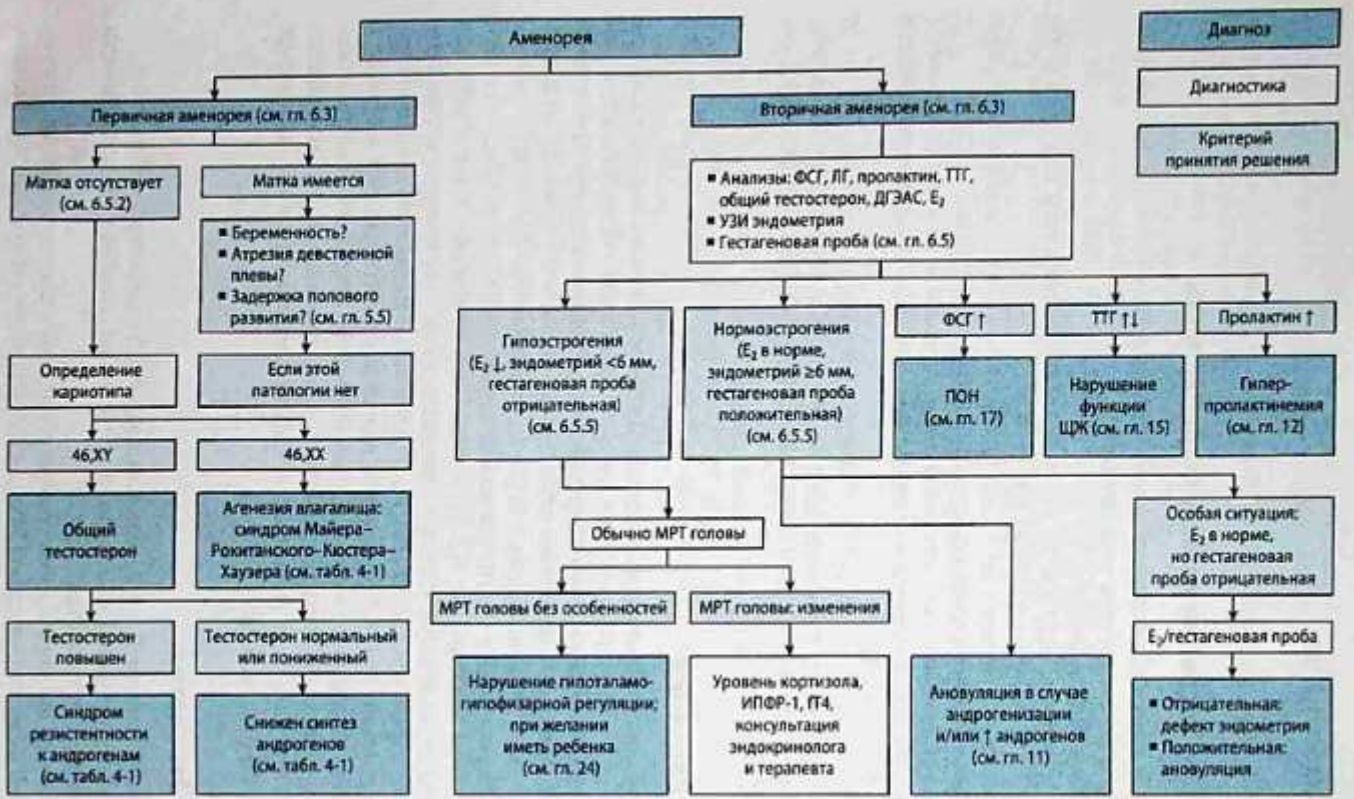


Рис. 6-1 Диагностический и лечебный алгоритм при аменорее. ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста; ПОН – преждевременная овариальная недостаточность; fT_4 – свободный тироксин.

Таблица 6-1 Этиология первичной и вторичной аменореи (цит. по: Fritz, Speroff, 2011)

Патология	Причина
Анатомические изменения: • Врожденные аномалии развития мюллерова протока (первичная аменорея) • Врожденные аномалии развития мочеполового синуса (первичная аменорея) • Приобретенная патология: аблация эндометрия, образование рубцовых сращений в матке	• Изолированный дефект, нарушение половой дифференцировки (см. гл. 4) • Агенезия нижней трети влагалища, атрезия девственной плевы • Синдром Ашермана, туберкулез
Гипоталамус	• Врожденная недостаточность ГнРГ • Функциональная гипоталамическая аменорея (снижение массы тела, нарушение пищевого поведения, интенсивные занятия спортом, стресс, тяжелое или хроническое заболевание, гетерозиготное носительство мутаций некоторых генов [FGFR1, PROKR2, KAL1]) • Воспалительные или инфильтративные заболевания • Опухоль • Облучение • Черепно-мозговая травма • Прочие причины: синдром Прадера–Вилли, синдром Лоренса–Муна–Бидля
Гипофиз	• Гиперпролактинемия (включая лактотропную аденому) (см. гл. 12) • Прочие опухоли • Синдром «пустого» турецкого седла • Ишемический (синдром Шихена) или геморрагический инфаркт (апоплексия) гипофиза
Яичники	• СПЯ (см. 11.3.1) • ПОН (см. гл. 17)
Прочая патология	• Дисфункция ЩЖ (см. гл. 15) • Сахарный диабет, ожирение • Экзогенное поступление андрогенов
Физиологическая аменорея	Беременность

влагалища (15%), поперечная перегородка влагалища или атрезия девственной плевы (5%), заболевания гипофиза (5%), сочетанная патология (5%).

- Вторичная аменорея: беременность, патология яичников (40%), гипоталамуса (35%), гипофиза (20%), матки (5%), прочая патология (1%).

Таблица 6-2 Классификация аменореи, предложенная ВОЗ (цит. по: Fritz, Speroff, 2011)

Категория	Определение
I	Гипогонадотропная нормопролактинемическая овариальная недостаточность – функциональная гипоталамо-гипофизарная недостаточность (например, интенсивные занятия спортом, нервная анорексия)
II	Нормогонадотропная нормопролактинемическая овариальная недостаточность – гипоталамо-гипофизарная дисфункция (например, СПЯ)
III	Гипергонадотропная овариальная недостаточность (например, овариальная недостаточность после химиотерапии, менопауза)
IV	Аменорея, обусловленная анатомическими дефектами – врожденные или приобретенные аномалии половых путей, эндометрия, матки или влагалища (например, синдром Ашермана)
V	Гиперпролактинемическая овариальная недостаточность, связанная с опухолью, например пролактиномой
VI	Гиперпролактинемическая овариальная недостаточность, не связанная с опухолью (например, медикаментозная гиперпролактинемия)
VII	Нормопролактинемическая гипоталамо-гипофизарная дисфункция, опухоль гипофиза

Традиционно аменорею подразделяют в соответствии с классификацией овариальной недостаточности, разработанной ВОЗ (см. табл. 6-2).

Далее подробнее рассмотрена градация аменореи, предложенная ВОЗ. Функциональные нарушения приведены в следующей последовательности: нарушения, связанные с патологией гениталий, гипофиза, гипоталамуса и прочими заболеваниями.

6.3.1 Врожденные аномалии развития нижних отделов полового тракта

Маточные трубы, матка и краниальный отдел влагалища развиваются в результате слияния мюллеровых протоков (парного эмбрионального образования), в то время как каудальный отдел влагалища и девственная плева образуются из мочеполового синуса.

Агенезия – полное или частичное нарушение процесса слияния или канализации – приводит к врожденным аномалиям развития нижних отделов полового тракта. Последние могут быть частью нарушений половой дифференцировки (см. гл. 4).

К аномалиям развития полового тракта, проявляющимся аменореей, относятся (перечислены в каудально-краниальном направлении):

- атрезия девственной плевы: закрытый выходной отдел влагалища из-за несостоявшегося дородового спонтанного (физиологического) прорыва девственной плевы;

- агенезия каудальной части влагалища при аномалии развития мочеполового синуса;
- поперечная перегородка влагалища, образующаяся из-за нарушения канализации и/или слияния мочеполового синуса и мюллеровых протоков;
- агенезия влагалища (син.: синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера, мюллерова аплазия) при агенезии или аплазии мюллеровых протоков, проявляющейся отсутствием краниальной части влагалища и той или иной степенью недоразвития матки (от часто наблюдающегося полного отсутствия матки до реже встречающихся рудиментарных ее остатков с функционирующим эндометрием); в 25–50% случаев сочетается с аномалиями развития мочевых путей, в 10–15% случаев – с аномалиями развития скелета (встречается с частотой 1 случай на 5000 новорожденных девочек).

6.3.2 Приобретенные поражения нижнего отдела полового тракта (IV категория по классификации ВОЗ)

К поражениям нижнего отдела полового тракта, ассоциированным с аменореей, относятся:

- цервикальный стеноз (например, после хирургических вмешательств на шейке матки);
- синдром Ашермана (внутриматочные синехии, например после операций на эндометрии, при эндометрите, туберкулезе, шистосомозе).

6.3.3 Поражение яичников

К поражениям яичников, ассоциированным с аменореей, относятся СПЯ (II категория по классификации ВОЗ, см. 11.3.1) и ПОН (III категория по классификации ВОЗ, см. гл. 17).

6.3.4 Поражение гипофиза

Нарушение функции гипофиза наблюдается при объемных образованиях в области турецкого седла, при синдроме «пустого» турецкого седла, включая синдром Шихена.

Объемные образования в области турецкого седла (V и VII категории по классификации ВОЗ)

Объемные образования в области турецкого седла обычно проявляются неврологической симптоматикой (головная боль, нарушения зрения) или гормональными расстройствами, но могут быть и случайной находкой при исследовании (например, МРТ), выполняемом по другому поводу. Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями:

Доброкачественные опухоли и гиперплазия аденогипофиза

Распространенность доброкачественных опухолей (аденом) гипофиза на 100 000 населения составляет:

- в целом 76 случаев;
- лактотропных аденом – 44;
- нефункционирующих аденом – 22;
- соматотропных аденом – 9;
- кортикотропных аденом – 1.

Классификации этих опухолей основываются на их размерах (микроаденомы: диаметр <1 см, макроаденомы: диаметр ≥1 см) и природе клеток, из которых они происходят: лактотропные (пролактин), гонадотропные (ФСГ, обычно клинически не функционирующие), тиреотропные (ТТГ, клинически не функционируют или вызывают гипертиреоз), кортикотропные (АКТГ, обычно клинически проявляются болезнью Кушинга), соматотропные (СТГ, обычно клинически проявляются акромегалией) и смешанные (например, лактотропно-соматотропные).

От аденом гипофиза (истинные опухоли) следует отличать его гиперплазию, например лактотропную в период беременности, тиреотропную или гонадотропную при длительном первичном гипотиреозе или гипогонадизме и соматотропную – при эктопической секреции ГнРГ.

Прочие объемные образования области турецкого седла

- Доброкачественные опухоли: краниофарингиома (1 случай на 50 000 населения), менингиома, питуицитома.
- Злокачественные опухоли: первичные (герминогенная опухоль, саркома, хордома, рак гипофиза) и вторичные (метастазы рака молочной железы, бронхогенного рака легкого).
- Кисты (киста Ратке, дермоидная киста, арахноидальная киста).
- Абсцесс.
- Лимфоцитарный гипофизит.
- Артериовенозная фистула кавернозного синуса.

Синдром «пустого» турецкого седла

Под синдромом «пустого» турецкого седла понимают нормальный анатомический вариант турецкого седла, при котором в него подобно грыже выпячивается субарахноидальное пространство с содержащейся в нем цереброспинальной жидкостью, в результате чего гипофиз оказывается отжатым ко дну турецкого седла.

Различают первичную (врожденный дефект диафрагмы турецкого седла) и вторичную (связанную с некрозом, инфарктом, облучением гипофиза или хирургическим вмешательством на нем) формы синдрома «пустого» турецкого седла. Распространенность этого синдрома, по данным вскрытий, составляет 5%; доля женщин – 85%. Часто синдром не проявляется клинически и признаки гипофизарной недостаточности отсутствуют.

Синдром Шихена (I и VII категории по классификации ВОЗ)
Под синдромом Шихена понимают послеродовую гипофизарную недостаточность, обусловленную некрозом гипофиза и проявляющуюся пангипопитуитаризмом или частичным выпадением его функции, связанным с ишемией (например, при шоке, массивной кровопотере). Клиническая картина зависит от степени выраженности гипопитуитаризма и проявляется нарушением лактации (недостаточность пролактина), вторичной аменореей (недостаточность ГТГ), гипотиреозом (недостаточность ТТГ), склонностью к гипогликемии (недостаточность СТГ и АКТГ), уменьшением оволосения тела, снижением полового влечения (недостаточность АКТГ и половых стероидных гормонов) и гипопигментацией (недостаточность меланотропина).

6.3.5 Поражение гипоталамуса

Аменорея, ассоциированная с патологией гипоталамуса, может быть обусловлена его врожденными заболеваниями, функциональными нарушениями или другими причинами.

Врожденная недостаточность ГнРГ
- Син.: идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, или синдром Каллманна, в сочетании с гипо- или аносмией.
- Гормональный профиль: непульсирующая сниженная секреция ГТГ (ФСГ и ЛГ), соответствующая уровню препубертатной секреции.
- Этиология: более 2/3 случаев являются спорадическими, менее чем в 1/3 случаев заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному или сцепленному с Х-хромосомой типу. Соотношение мужчин и женщин, больных этим синдромом, составляет 5:1. Вариант синдрома: функциональная недостаточность ГнРГ, связанная с мутацией в его рецепторе.

Функциональная гипоталамическая аменорея
- Этиология: сниженная масса тела (ниже идеальной массы тела более чем на 10%). Нарушение пищевого поведения (риск у женщин составляет 0,3–2%, интенсивные занятия спортом, психоэмоциональный стресс, тяжелое или хроническое заболевание (например, целиакия), гетерозиготное носительство мутаций (в частности, генов FGFR1, PROKR2, KAL1) (Gordon et al., 2010).
- Интенсивность воздействия стрессорных факторов, необходимая для того, чтобы вызвать аменорею, и тип секреции ГнРГ (частота и амплитуда импульсов выбрасываемых гормонов), наблюдающийся в результате такого воздействия, подвержены индивидуальным различиям (возможно, играет роль генетическая предрасположенность): не определяется в 8% случаев, низкая частота/низкая амплитуда – в 27%, нормальная частота/низкая амплитуда – в 8%, низкая частота/нормальная амплитуда – в 43%, нормальная частота/нормальная амплитуда – в 14%.

- Гипотеза «критической массы тела»: для начала (менархе) и поддержания нормального менструального цикла необходимо, чтобы доля жировой массы в общей массе тела составляла не менее 17–22%; регуляция этого соотношения осуществляется лептином, вырабатываемым адипоцитами и связывающимся с лептиновыми рецепторами гипоталамуса.
- Интенсивные занятия спортом и/или недостаточное либо неполноценное питание в сочетании со снижением жировой массы до уровня ниже критического (процесс, который, помимо прочих факторов, регулируется лептином), а также стресс, сопровождающийся активацией оси гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников (усиление секреции кортиколиберина → повышение уровня АКТГ и эндорфинов → повышение уровня кортизола → снижение уровня ГнРГ), приводят к аменорее (Warren et al., 2001).
- При аменорее, причина которой установлена и может быть устранена, прогноз более благоприятный (более чем в 80% случаев удается достичь ремиссии), чем при идиопатической гипоталамической аменорее (ремиссия достигается менее чем в 30% случаев; Perkins et al., 2001).
- Нервная анорексия:
  - гормональный профиль (исследование сыворотки крови): снижение уровня ФСГ, ЛГ (ЛГ/ФСГ <1), E_2, ИПФР-1, лептина, антидиуретического гормона, общего и свободного тестостерона и fT_3; повышение уровня СТГ и кортизола; нормальный уровень пролактина, ТТГ и fT_4. Несмотря на то что с прибавкой в массе тела у многих пациенток менструальный цикл нормализуется, у 30% аменорея, тем не менее, персистирует;
  - повышенный риск остеопороза (развивается у 30% пациенток): связан с недостаточным или неполноценным питанием, гиперкортизолемией, эстрогенной и андрогенной недостаточностью. Аменорея в сочетании с отсутствием прибавки в массе тела вызывает уменьшение плотности костей (выявляемое при исследовании позвоночника и бедренной кости) на 2,5% в год. Целью лечения является также восстановление спонтанного менструального цикла и нормальной массы тела, так как одной лишь гормональной терапией или КГК приостановить прогрессирующее разрежение костной ткани не удается.
- «Триада спортсменок» (аменорея, нарушение пищевого поведения и остеопения/остеопороз) наблюдается прежде всего у девушек, занимающихся видами спорта, для которых желательно иметь пониженную массу тела (например, бег на длинные дистанции, триатлон и в меньшей степени – плавание), а также у балерин.
  - Повышенный риск усталостных переломов (наблюдается у 30% артисток балета).
  - Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при длительных занятиях спортом.

Прочие причины
Воспалительные и инфильтративные заболевания, облучение, черепно-мозговая травма, ряд других синдромов (например, синдром Прадера–Вилли, синдром Лоренса–Муна–Бидля).

6.3.6 Прочие эндокринные заболевания

К прочим эндокринологическим причинам аменореи относятся заболевания ЩЖ (см. гл. 15), сахарный диабет и прием экзогенных андрогенов.

6.4 Клиническая картина

Клиническая картина аменореи складывается из отсутствия менструаций и симптомов того заболевания, которое явилось причиной аменореи.

6.5 Диагностика

Диагностика основывается на анамнезе, физикальном обследовании, лабораторных анализах и (при необходимости) методах диагностической визуализации (Комиссия Американского общества по практическим вопросам репродуктивной медицины [ASRM], 2008).

6.5.1 Анамнез

Анамнез призван выяснить:
- стадию полового созревания (см. гл. 5.3);
- имеется ли андрогенизация (см. гл. 11);
- имеется ли галакторея (см. гл. 13);
- воздействие стрессорных факторов, изменение массы тела, занятия спортом, особенности пищевого поведения;
- имеются ли хронические заболевания;
- нет ли неврологической симптоматики (например, головной боли, нарушений зрения);
- принимаемые препараты;
- заболевания у близких родственников (семейный анамнез).

6.5.2 Клиническое обследование

Клиническое обследование включает:
- оценку стадии полового развития по Таннеру (развитие молочных желез и оволосение лобка; см. гл. 5.3);
- гинекологическое исследование (развитие клитора, особенности девственной плевы, глубина влагалища);
- УЗИ матки, яичников;
- измерение роста и массы тела, расчет ИМТ;

- осмотр кожных покровов: угревая сыпь, гирсутизм, витилиго, стрии, пигментация.

На основании результатов исследования гениталий можно составить мнение об этиологии аменореи. Результаты лабораторных исследований дают дополнительную диагностическую информацию.

Слепо оканчивающееся влагалище или его отсутствие
- В случае клинических проявлений следует заподозрить атрезию девственной плевы или наличие поперечной перегородки влагалища.
- При отсутствии симптомов см. ниже: «Отсутствие матки».

Отсутствие матки
Случаи рудиментарной матки или ее отсутствия (первичная аменорея) являются показанием к определению кариотипа и уровня общего тестостерона в сыворотке крови. На основании полученных результатов проводят дифференциальную диагностику:
- 46,XX и нормальный уровень общего тестостерона: исключают атрезию влагалища (см. выше);
- 46,XY и повышенный уровень общего тестостерона: исключают полную резистентность к андрогенам (см. гл. 4, табл. 4-1);
- 46,XY и нормальный или пониженный уровень общего тестостерона: исключают сниженный синтез андрогенов (см. гл. 4, табл. 4-1).

Наличие матки
В случаях, когда имеется матка (при первичной или вторичной аменорее), следует выполнить тест на беременность и определить уровень ФСГ в сыворотке крови. Дальнейшая лабораторная диагностика зависит от уровня ФСГ.

6.5.3 Диагностическое значение уровня ФСГ

В зависимости от уровня ФСГ в сыворотке принимают следующие решения:
- при повышении уровня ФСГ (желательно выполнить анализ несколько раз) следует заподозрить ПОН. Дальнейшая тактика состоит в кариотипировании и диагностике ПОН (см. гл. 17.5);
- если уровень ФСГ нормальный или сниженный, определяют уровень пролактина, ТТГ, общего тестостерона, ДГЭАС, 17-ОНР.

6.5.4 Дальнейшее обследование в зависимости от полученных лабораторных результатов

В зависимости от результатов дифференциальной диагностики при нормальном или сниженном уровне ФСГ в сыворотке крови придерживаются следующей тактики:

- уровень пролактина повышен: гиперпролактинемия (см. гл. 12);
- повышение или снижение ТТГ: по-видимому, нарушена функция ЩЖ (см. гл. 15);
- повышение уровня общего тестостерона, и/или ДГЭАС, и/или 17-ОНР: следует заподозрить нарушение метаболизма андрогенов (см. 11.5.3);
- только уровень ФСГ нормальный или сниженный (<5–10 ЕД/л): следует определить уровень E_2 и ЛГ в сыворотке крови (см. 6.5.5), выполнить УЗИ матки и измерить толщину эндометрия, а также провести гестагеновую пробу.

6.5.5 Оценка эстрогении и дальнейшая диагностика

Эстрогению оценивают как сумму лабораторных показателей (уровень E_2), их влияние на орган-мишень (изменение толщины эндометрия) и его функцию (гестагеновая проба; см. 3.5.1). Таким образом, эстрогения является параметром, который не только тесно связан с колеблющимся и потому отчасти трудноинтерпретируемым уровнем E_2 в сыворотке, но и функциональным эффектом эстрогенов. В зависимости от результатов дифференциальной диагностики при нормальном или сниженном уровне ФСГ как единственном лабораторном показателе, претерпевшем изменения, придерживаются следующей тактики:

- при нормоэстрогении, которая характеризуется уровнем E_2 >40 пг/мл (>150 пмоль/л), и/или толщиной эндометрия, определенной при УЗИ, ≥6 мм, и/или положительной гестагеновой пробой (*Внимание!* Частота ложноположительных результатов достигает 40–50%, ложноотрицательных – 20%), следует исключить хроническую ановуляцию (см. табл. 8-6);
- при несоответствии этих показателей, когда при лабораторном исследовании выявлена нормоэстрогения, а толщина эндометрия <6 мм и/или гестагеновая проба отрицательная, следует заподозрить порок эндометрия и выполнить эстроген-гестагеновую пробу (см. 3.5.2);
- при гипоэстрогении, когда отношение ЛГ/ФСГ <1, уровень E_2 <40 пг/мл (<150 пмоль/л) и/или толщина эндометрия при УЗИ <6 мм и/или гестагеновая проба отрицательная, следует исключить гипоталамо-гипофизарную дисфункцию.

Признаки гипоэстрогении являются показанием к выполнению МРТ головы. Исключением являются случаи, когда клиническая картина вполне определенно указывает на причину вторичной аменореи (например, изнуряющие занятия спортом, непропорциональное снижение массы тела с развитием нервной анорексии и т.д.).

При высокой эстрогении, несмотря на нормально развитый эндометрий, гестагеновая проба может оказаться отрицательной. Такая картина может быть результатом децидуализации, к которой особенно склонны пациентки с СПЯ. В таких случаях выполняют эстроген-гестагеновую пробу (см. 3.5.2)

для исключения неполной формы синдрома Ашермана, при этой форме эстроген-гестагеновая проба бывает отрицательной.

В зависимости от результатов МРТ придерживаются следующей тактики:

- МРТ без особенностей: следует заподозрить нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции (I категория по классификации ВОЗ) и для подтверждения диагноза выполнить пробу с ГнРГ (см. 3.5.3);
- при выявлении макроаденомы гипофиза следует определить уровень ФСГ, ТТГ, fT_4, пролактина (если еще не определили), ИПФР-1 и кортизола в сыворотке крови и направить пациентку на консультацию к терапевту и эндокринологу (для исключения гиперпролактинемии; см. гл. 12).

6.5.6 Денситометрия костей

Длительная аменорея является относительным показанием к выполнению денситометрии костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) (см. 19.5.1).

Внимание! Для лечения пременопаузального остеопороза можно применять только гормональную терапию и рекомбинантный паратгормон человека; назначать бисфосфонаты и подобные им препараты не следует!

6.5.7 Особые ситуации: аменорея при приеме КОК

Аменорея, наблюдающаяся на фоне приема КОК, может служить источником тревоги и беспокойства у пациенток, так как маточные кровотечения, которые возникают при прекращении приема этих препаратов и по которым судят об отсутствии беременности, в этом случае могут отсутствовать. В такой ситуации можно:

- выполнить тест на беременность;
- измерять базальную температуру тела (которая должна быть меньше 36,7°C) в конце периода без таблеток (21/7) или последнего дня приема плацебо (24/4, 26/2).

6.6 Лечение

Лечение преследует следующие цели:

- устранение причины, вызвавшей аменорею (если это возможно);
- восстановление фертильной функции (если пациентка желает этого);
- профилактика осложнений (например, остеопороза) в отдаленном периоде.

Это значит, что надо уделять больше внимания выявлению перечисленной ниже патологии, учитывая ее повышенную частоту у пациенток с аменореей:

- аномалии развития нижнего отдела полового тракта: оценка особенностей патологии требует выполнения хирургического вмешательства;

- нарушение половой дифференцировки (см. гл. 4);
- яичники: СПЯ (см. 11.3.1), ПОН (см. гл. 17);
- дисфункция ЩЖ (см. гл. 15);
- гиперпролактинемия (см. гл. 12);
- органическая патология мозга: обследование эндокринологом, терапевтом, нейрохирургом;
- функциональная гипоталамическая аменорея: лечение основного заболевания (очень важно!), гормональная терапия (*Внимание!* Только одна гормональная терапия без лечения основного заболевания недостаточна для защиты костной системы; Vescovi et al., 2008), при необходимости назначают также препараты кальция, витамин D (см. 19.6.1), лечение лептином находится на стадии эксперимента;
- при необходимости проводят психотерапию.

Литература

Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 98–102.

Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 8. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins 2011.

Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2010; 363: 365.

Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. Hum Reprod 2001; 16: 2198–2205.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008; 90: S219–25. Review.

Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PC. Delayed sexual development: a study of 252 patients. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 371–380 Vescovi JD, Jamal SA, De Souza MJ. Strategies to reverse bone loss in women with functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature. Osteoporos Int. 2008;19:465–478.

Warren MP, Fried JL. Hypothalamic amenorrhea. The effects of environmental stresses on the reproductive system: a central effect of the central nervous system. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 611–629.

Warren MP, Perlroth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. J Endocrinol 2001; 170: 3–11.

7 Дисменорея

7.1 Определения и распространенность

Определение наиболее важных понятий:

- **Первичная дисменорея:** болезненные менструации без признаков органической патологии полового тракта; распространенность: отмечается у 60–90% подростков, по мере взросления частота уменьшается.
- **Вторичная дисменорея:** болезненные менструации, обусловленные органической патологией (встречается преимущественно у женщин старше 35 лет).

7.2 Введение

Дисменорея является наиболее частым заболеванием у женщин, связанным с нарушением менструального цикла. Лечение ее проводят с учетом причины и степени тяжести. На рисунке 7-1 приведен диагностико-лечебный алгоритм, который ориентирован на клиническую картину (см. гл. 7.4), а также анамнестические данные и результаты клинического обследования (см. гл. 7.5). Лечение первичной дисменореи включает немедикаментозные методы (см. 7.6.1) и фармакотерапию (см. 7.6.2). Контроль за эффективностью лечения рассмотрен в главе 7.7.

7.3 Этиология

7.3.1 Первичная дисменорея

В секреторную стадию менструального цикла в эндометрии происходит превращение арахидоновой кислоты в простагландины $F_{2\alpha}$ ($PgF_{2\alpha}$) и E_2 (PgE_2) и лейкотриены. Это способствует сокращениям миометрия, которые при первичной дисменорее происходят чаще, не скоординированы и длятся дольше, чем обычно. Такие сокращения обусловливают ишемию миометрия («uterine Angina»). PgE_2 и $PgF_{2\alpha}$ влияют также на другие органы и могут вызывать бронхоспазм, тошноту, рвоту, диарею или артериальную гипертензию.

- Предпосылка первичной дисменореи: овуляторные циклы.
- Факторы риска первичной дисменореи: возраст <30 лет, ИМТ <20, возраст наступления менархе <12 лет, меноррагия, предменструальный синдром, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), стерилизация, изнасилование, курение.

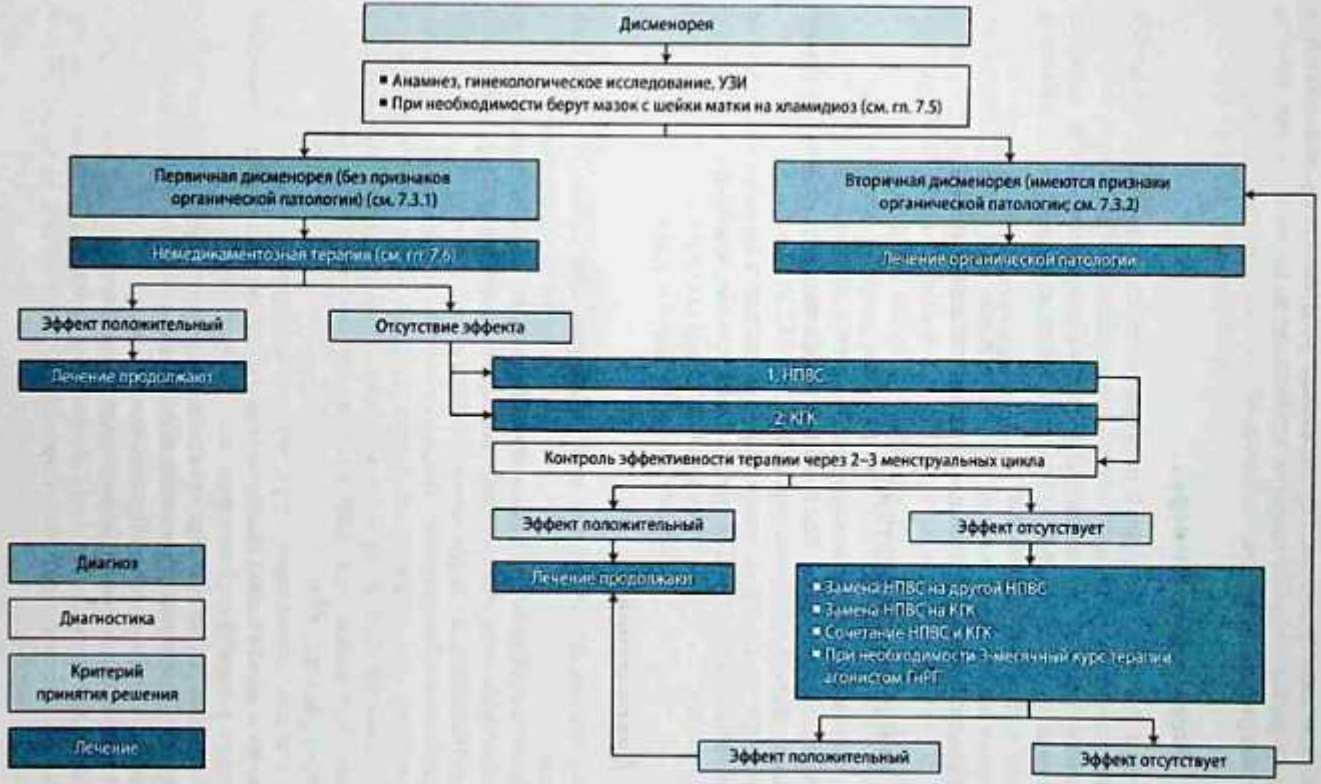


Рис. 7-1 Диагностико-лечебный алгоритм при дисменорее.

- Протективные факторы: гормональная контрацепция, употребление в пищу рыбы, занятия спортом, стабильность половой жизни, многократные роды в анамнезе.

7.3.2 Вторичная дисменорея

Выделяют гинекологические и негинекологические причины вторичной дисменореи.

- Гинекологические причины: эндометриоз, аденомиоз, кисты яичника, спаечный процесс, ВЗОМТ, полип тела матки, аномалии развития матки, стеноз цервикального канала.
- Негинекологические причины: воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, психогенные факторы.

7.4 Клиническая картина

Клиническая картина дисменореи включает:

- первичная дисменорея: боль внизу живота незадолго до или в начале менструации, проходящая через 12–72 ч;
- вторичная дисменорея: симптомы, описанные в предыдущем пункте, плюс симптомы, характерные для заболевания, явившегося причиной дисменореи.

7.5 Диагностика

Диагностика включает, прежде всего, сбор анамнеза и клиническое обследование.

- Анамнез: особенности менструального цикла, необходимость приема анальгетиков, сопутствующие симптомы, например диспареуния, дисхезия (болезненная дефекация).
- Клиническое обследование: гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, при необходимости – взятие мазка с шейки матки для исследования на хламидиоз (особенно у пациенток моложе 25 лет).
- Лабораторные исследования: не назначают.
- Оценка степени тяжести:
  - 0 степень: дисменорея отсутствует, повседневная активность не ограничена, вегетативная симптоматика отсутствует, отсутствует необходимость в приеме анальгетиков;
  - I степень: легкая дисменорея, иногда повседневная активность или трудоспособность ограничена, вегетативная симптоматика отсутствует, изредка приходится принимать анальгетики;
  - II степень: умеренно выраженная дисменорея, повседневная активность или трудоспособность ограничена, слабовыраженные вегетативные симптомы, приходится принимать анальгетики, которые обычно устраняют боль;

– III степень: сильно выраженная дисменорея, существенное ограничение повседневной активности и трудоспособности, выраженные вегетативные симптомы, необходимость приема анальгетиков, которые, однако, не всегда помогают.

7.6 Лечение

Лечение первичной дисменореи в основном консервативное, в то время как вторичной – зависит от особенностей основного заболевания.

7.6.1 Немедикаментозная терапия

Данных о немедикаментозной терапии дисменореи недостаточно. Она включает следующие рекомендации (Proctor et al., 2001):

- местное применение тепла, занятия спортом, поведенческая терапия, массаж, отказ от курения, употребление пищевых продуктов с большим содержанием ω3-жирных кислот;
- применение методов альтернативной и комплементарной медицины:
  - витамин Е в дозе 500 МЕ/сут. за 2 дня до ожидаемого начала менструации в течение 3 дней;
  - витамин B_1 в дозе 100 мг/сут. или витамин B_6 в дозе 200 мг/сут.;
  - акупунктура и/или акупрессура, занятия йогой;
  - чрескожная электрическая нейростимуляция.

7.6.2 Фармакотерапия

Препараты первого выбора

Препаратами первого выбора являются НПВС (Zahradnik et al., 2010). Их принимают с началом менструации или за 1–2 дня до нее и продолжают в течение 2–3 дней или до прекращения боли. Они эффективны в 70–90% случаев.

Внимание! НПВС нарушают или подавляют овуляцию, поэтому, если пациентка хочет забеременеть, но беременность не наступает, следует прекратить прием этих препаратов или снизить дозу.

- Индометацин: по 25 мг 3 раза в сутки.
- Диклофенак: по 75 мг 2 раза в сутки.
- Ибупрофен: по 400 мг 4 раза в сутки (максимальная доза 2400 мг/сут.).
- Напроксен: 500 мг, затем в дозе 250 мг 4 раза в сутки (максимальная доза 1250 мг/сут.).
- Мефенамовая кислота: 500 мг, затем в дозе 250 мг каждые 4 часа.
- Пироксикам: 20 мг/сут.

Препараты второго выбора

К препаратам второго выбора принадлежат (комбинированные) гормональные контрацептивы (см. 10.6.2; Wong et al., 2009; Lindh et al., 2012).

- Препараты эстроген-гестагенного типа: эффект их, по-видимому, не зависит от содержания в них ЭЭ (20–35 мкг); гестагены 3-го поколения могут оказаться эффективнее гестагенов 2-го поколения.
- Способ применения: КОК по эффективности, по-видимому, сравнимы с контрацептивным вагинальным кольцом, но более эффективны, чем контрацептивный пластырь.
- Схема применения: классическая схема 21/7 или 24/4, иногда длительно (3–4 цикла по 21 день при одном 7-дневном перерыве) или непрерывный прием.
- Можно прибегнуть также к монотерапии гестагенным препаратом (таблетки, содержащие только гестаген, – чисто прогестиновые таблетки [ЧПТ], или мини-пили), установить гормональное внутриматочное средство (левоноргестрел-высвобождающее – ЛНГ-ВМС); эффективны также депонированные препараты гестагенов (ДМПА) и имплантаты (см. гл. 10.6.3).

7.6.3 Прочие препараты и методы: токолитики, агонисты ГнРГ и хирургическое лечение

В ряде исследований была доказана эффективность применения токолитиков: нитроглицерина (пластырь 0,1 мг/ч), нифедипина (30 мг однократно), сульфата магния. Из-за высокого риска побочных эффектов применять токолитики рекомендуется лишь в исключительных случаях. Другой возможностью лечения дисменореи является прием агонистов ГнРГ, например в виде трехмесячной эмпирической терапии нафарелином в дозе 200 мкг 2 раза в сутки (назальный спрей) или лейпрорелином-депо в дозе 3,75 мг/мес. внутримышечно.

Хирургические методы лечения дисменореи, в частности гистерэктомия, лапароскопическая нейроаблация матки (LUNA) и пресакральная нейрэктомия, пока изучены недостаточно.

7.7 Контроль эффективности лечения

Контроль эффективности лечения осуществляют после 2–3 менструальных циклов.

- При недостаточном эффекте можно:
  - сменить НПВС;
  - сочетать НПВС с КГК;
  - воздержаться от дальнейшего лечения НПВС и перейти на КГК.
- При недостаточном эффекте терапии следует выполнить более детальное обследование, исключить вторичный характер дисменореи и при необходимости назначить токолитики или агонисты ГнРГ.

Литература

Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The effect of combined oral contraceptives and age on dysmenorrhoea: an epidemiological study. Hum Reprod 2012; 27: 676–682.

Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2001; 3: CD002124.

Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD002120.

Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. Contraception 2010; 81: 185–896.

8 Аномальное маточное кровотечение

8.1 Определения и распространенность

Определение наиболее важных понятий:

- **Нормальное (физиологическое) маточное кровотечение:** маточное кровотечение как проявление нормального менструального цикла (в период от менархе до менопаузы; табл. 8-1; Munro et al., 2012).
- **Аномальное маточное кровотечение (АМК):** маточное кровотечение, появляющееся в пременопаузе вне связи с нормальным менструальным циклом (*Внимание!* В литературе нет единой терминологии; табл. 8-2 и 8-3). Понятия, у которых нет однозначного определения, намеренно не были включены в классификацию **Международной федерации** акушеров и гинекологов – FIGO (например, дисфункциональное маточное кровотечение, гипер- и гипоменорея, мено(метро)ррагия, маточное кровотечение).
- **АМК у подростков** (Emans et al., 2005):
  - легкое: меноррагия (маточное кровотечение) или полименорея, длящаяся 2 мес. и более, но без анемии (Hb >12 г/дл);
  - умеренное: меноррагия, или полименорея, – более интенсивное маточное кровотечение, вызывающее легкую анемию (Hb 10–12 г/дл);
  - тяжелое: меноррагия, которая вызывает значительное снижение уровня Hb (<10 г/дл) и может привести к нестабильности гемодинамики.
- **Постклимактерическое (постменопаузальное) кровотечение:** маточное кровотечение после наступления менопаузы:
- спонтанное кровотечение: ежегодно наблюдается примерно у 10% женщин, в основном после менопаузы;
- кровотечение отмены: наблюдается у 80–90% женщин, принимающих секвенциальные эстроген-гестагенные препараты;

Таблица 8-1 Нормальное (физиологическое) маточное кровотечение

Особенности кровотечения	Нормальные показатели
Частота менструаций	Каждые 24–28 дней
Вариабельность менструального цикла	±2–20 дней
Длительность кровотечения	4,5–8 дней
Объем кровопотери	5–80 мл (в среднем 30 мл)
Клиническая картина	• Смена прокладок/тампонов с интервалом >3 ч • Менее 21 прокладки/тампона за 1 цикл • Иногда смена прокладки/тампона в ночное время • Диаметр кровяного сгустка <2,5 см • Анемия отсутствует

Таблица 8-2 АМК: классические определения основных понятий (цит. по: Fraser et al., 2007; Fritz, Speroff, 2011)

Понятие	Определение
Гиперменорея	Объем кровопотери >80 мл за 1 цикл
Гипоменорея	Объем кровопотери <5 мл за 1 цикл
Мажущие выделения	Незначительное кровотечение, которое не требует использования прокладок или тампонов
Полименорея	Длительность менструального цикла <24 дней (распространенность 1%)
Олигоменорея	Длительность менструального цикла >38 дней (распространенность 1%)
Брахименорея	Длительность менструации <4,5 дня (распространенность 1–2%)
Меноррагия	Длительность кровотечения >8 дней (распространенность 1–2%)
Межменструальное кровотечение	Маточное кровотечение между двумя менструациями
Метроррагия	Незначительные кровотечения с нерегулярными интервалами
Менометроррагия	Обильное кровотечение с нерегулярными интервалами
Дисменорея	Болезненные менструации (см. гл. 7)
Посткоитальное кровотечение	Вагинальное кровотечение, возникающее в течение 24 ч после полового сношения (распространенность 1–9%)
Аменорея	Отсутствие менструаций в течение по меньшей мере 3 менструальных циклов (длительность цикла индивидуальна) или в течение 6 мес. при наступившем до этого спонтанном менархе (см. гл. 6)

- кровотечение «прорыва»: кровотечение, возникающее на фоне длительной терапии комбинированными эстроген-гестагенными препаратами; наблюдается у 40–60% женщин в первые 6 месяцев и у 10–20% после 1 года.
- **Маточное кровотечение, связанное с химиотерапией:** возникает как осложнение химиотерапии; в пременопаузе встречается чаще, чем в постменопаузе.
- **АМК на фоне гормональной контрацепции:** всякое кровотечение из половых путей или мажущие выделения, возникающие в фазу приема гормонально-активных таблеток, за исключением 1–4-го «гормональных» дней после запланированного кровотечения отмены в безгормональном периоде предшествующего цикла (распространенность: см. 8.3.4).

Таблица 8-3 АМК: определения FIGO (цит. по: Munro et al., 2011)

Понятие	Определение
Острое маточное кровотечение	Эпизод сильного кровотечения, клиническая картина которого требует безотлагательного вмешательства для предотвращения дальнейшей кровопотери. Такое кровотечение может возникнуть на фоне хронического маточного кровотечения и быть связанным с ним или развивается независимо от него
Хроническое маточное кровотечение	Аномальное по частоте, времени появления и/или объему кровопотери (см. далее) маточное кровотечение, которое наблюдается в течение большинства последних 6 месяцев
Межменструальное кровотечение	Случайное или повторное (появляющееся в один и тот же момент менструального цикла) маточное кровотечение между двумя ожидаемыми менструациями
Изменение частоты менструаций	Учащение (длительность «некритического» периода менструального цикла <24 дней) или урежение (длительность «некритического» периода менструального цикла >38 дней) менструаций
Нерегулярный цикл	Вариабельность периода от менструации к менструации >20 дней
Аномальная по объему кровопотери менструация	Удлинение периода менструации (>8 дней) и повышение интенсивности кровотечения («обильные менструации»; >80 мл)

8.2 Введение

АМК – одна из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологу. Разнообразие причин маточного кровотечения часто требует проведения дифференциальной диагностики и назначения специфического лечения. Этиология патологического маточного кровотечения рассмотрена в главе 8.3, клиническая картина – 8.4, диагностика – 8.5 и лечение – 8.6. Кроме того, отдельно рассмотрены АМК в перименопаузе (рис. 8-1), постклимактерическое кровотечение (рис. 8-2), АМК при применении гормональных контрацептивов (рис. 8-3), АМК, связанное с химиотерапией (рис. 8-4), а также посткоитальное кровотечение. Кровотечения из половых путей, возникающие в период беременности, мы здесь не рассматриваем.

8.3 Этиология

8.3.1 Кровотечение из половых путей

АМК является частью спектра кровотечений из половых путей, которые можно классифицировать в соответствии с вызвавшим их заболеванием. Причиной патологического кровотечения из половых путей (кроме патологии беременности) могут быть:

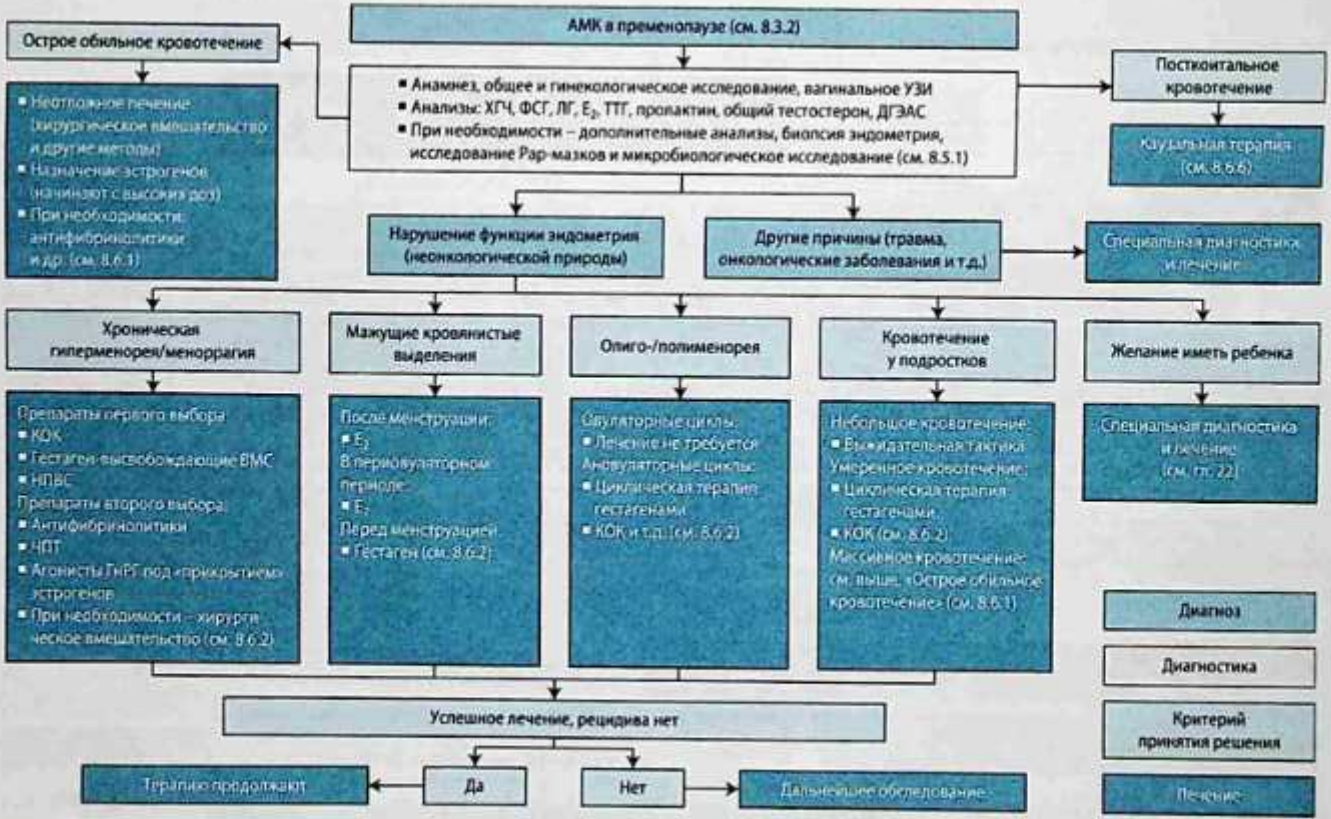


Рис. 8-1 Диагностико-лечебный алгоритм при АМК в пременопаузе.

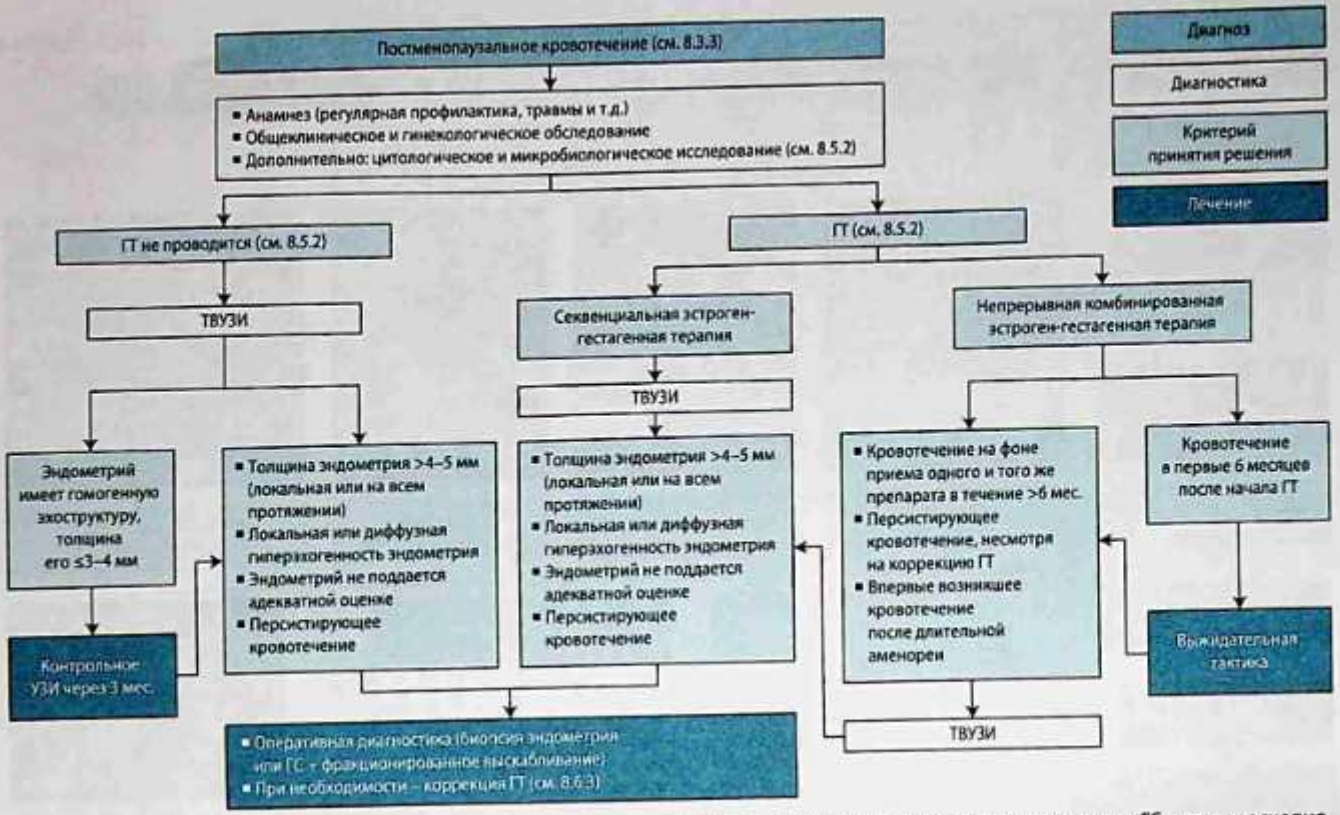


Рис. 8-2 Диагностико-лечебный алгоритм при постклимактерическом кровотечении. ГТ – гормональная терапия, ГС – гистероскопия.

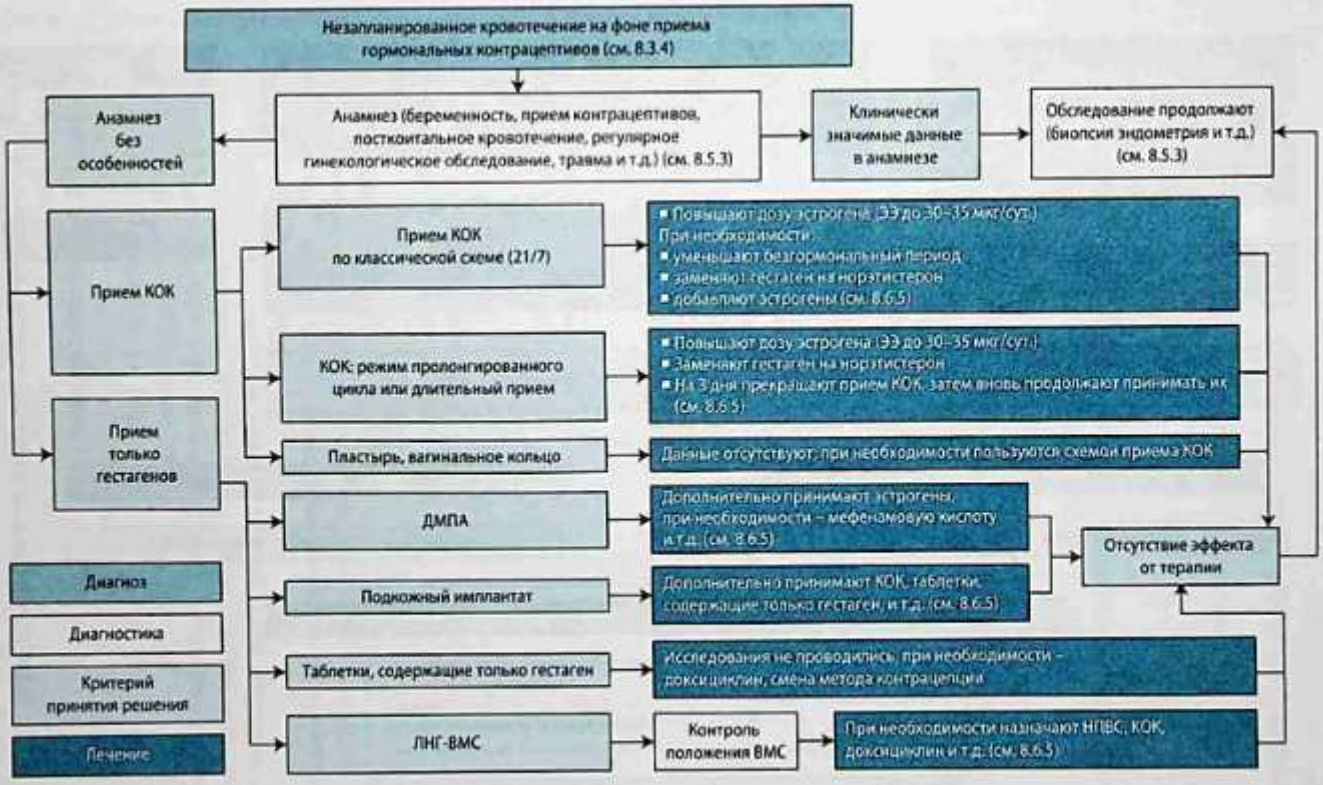


Рис. 8-3 Диагностико-лечебный алгоритм при несвоевременном кровотечении у женщин, принимающих гормональные контрацептивы.

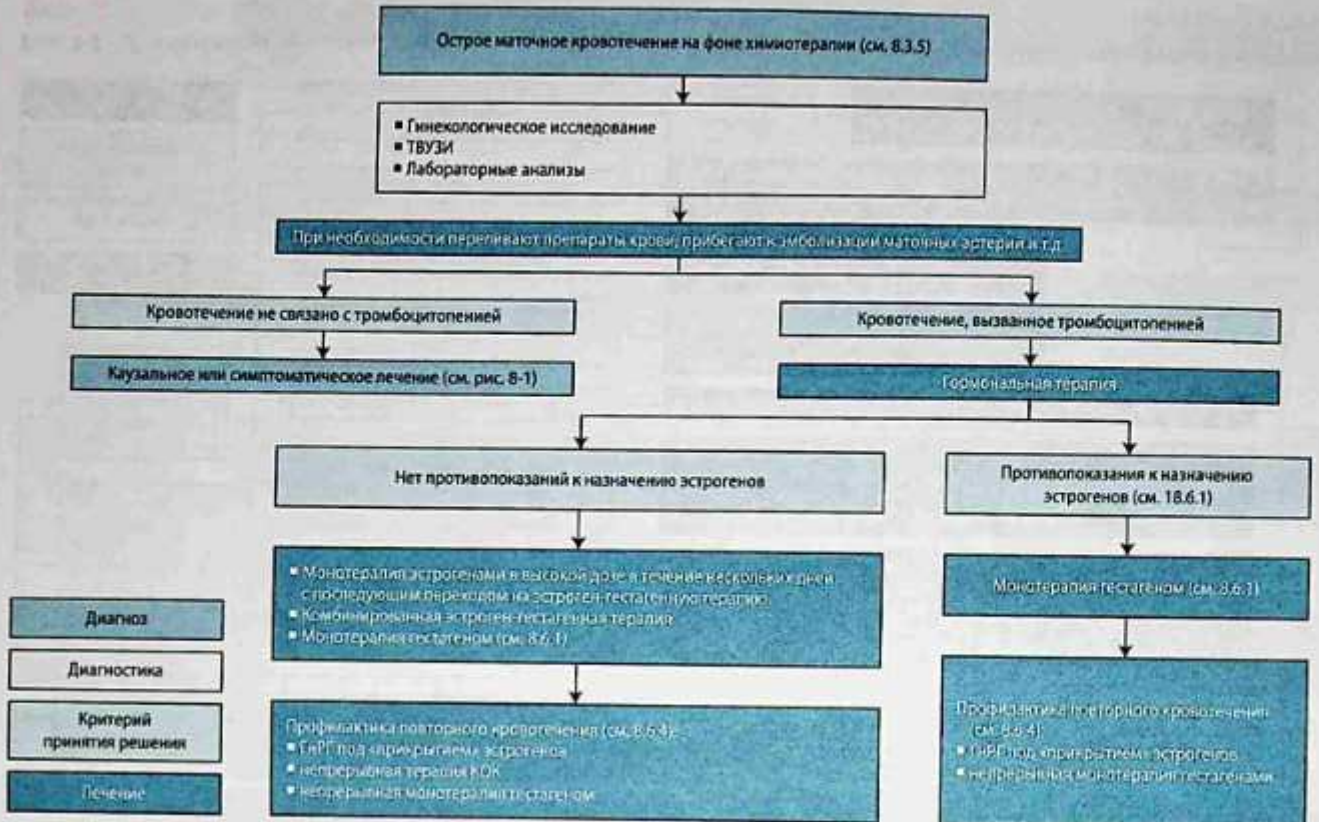


Рис. 8-4 Диагностико-лечебный алгоритм при АМК, связанном с химиотерапией.

- Заболевания матки:
  - доброкачественная опухоль: полип, миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия;
  - злокачественная опухоль: аденокарцинома, саркома;
  - инфекция: эндометрит;
  - ановуляция.
- Заболевания шейки матки:
  - доброкачественная опухоль: полип, эктопия эпителия, эндометриоз;
  - злокачественная опухоль: инвазивный рак, метастаз;
  - инфекция: цервицит.
- Заболевания вульвы:
  - доброкачественная опухоль и опухолевидные образования: папулы, себорейная киста, кондилома, ангиокератома;
  - злокачественная опухоль;
  - инфекции, передающиеся половым путем (ИППП).
- Заболевания влагалища:
  - доброкачественная опухоль: киста гартнерова протока, полип, аденоз влагалища;
  - злокачественная опухоль;
  - инфекция: бактериальный вагиноз, ИППП, атрофический кольпит.
- Заболевания верхних половых путей:
  - разрыв овариальной кисты;
  - перекрут яичника;
  - ВЗОМТ;
  - рак маточной трубы;
  - рак яичника.
- Экстрагенитальные заболевания:
  - уретрит;
  - рак мочевого пузыря;
  - инфекция мочевых путей;
  - воспалительное заболевание кишечника;
  - геморрой.
- Системные заболевания:
  - заболевания с вовлечением вульвы в патологический процесс: болезнь Крона, синдром Бехчета, пемфигоид, пузырчатка, эрозивный красный плоский лишай, лимфома;
  - нарушение свертывания крови: болезнь Виллебранда–Юргенса, тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов, острый лейкоз, недостаточность факторов свертывания, далеко зашедшие заболевания печени;
  - нарушение функции ЩЖ (см. гл. 15);
  - гиперпролактинемия (см. гл. 12);
  - СПЯ (см. 11.3.1);
  - хронические заболевания печени;
  - синдром Кушинга;
  - гормонально-активные опухоли яичника и надпочечника;

- заболевания почек;
- психоэмоциональный стресс или физическое перенапряжение (см. 6.3.5);
- курение;
- заболевания, ассоциированные с большим спортом (см. 6.3.5).

• Травмы:
- травма половых органов;
- изнасилование;
- инородное тело половых путей;
- повреждения таза (например, в результате дорожно-транспортного происшествия);
- состояние после кесарева сечения.

• Употребление некоторых препаратов:
- терапия КГК, ДМПА; установленное ВМС;
- гормональная терапия в пери- и постменопаузе;
- лечение антикоагулянтами;
- прием тамоксифена;
- глюкокортикоидная терапия;
- лечение цитостатиками;
- прием фенитоина (Дилантин);
- прием психотропных препаратов;
- антибиотикотерапия (возможно, например, развитие эпидермального токсического некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона).

• Прочие заболевания: аномалии развития и опухоли сосудов половых путей.

Учитывая столь широкий спектр заболеваний, при проведении дифференциальной диагностики и поиске причины кровотечения целесообразно принимать во внимание также возраст, в котором чаще наблюдается то или иное заболевание. Например, некоторые заболевания, вызывающие АМК, более характерны для юного возраста и редко встречаются у взрослых, другие, наоборот, чаще наблюдаются у взрослых (табл. 8-4).

8.3.2 Аномальное маточное кровотечение в пременопаузе

Недавно FIGO была предложена классификация патологического маточного кровотечения (Munro et al., 2011). Она обобщена в аббревиатуре PALM-COEIN, охватывающей 9 основных заболеваний, которые могут вызывать АМК. Первая часть аббревиатуры – PALM – образована от названий следующих заболеваний:

• полип (**P**olyp – P);
• аденомиоз (**A**denomyosis – A);
• миома матки (**L**eiomyoma – L);
• злокачественная опухоль и гиперплазия (**M**alignancy and hyperplasia – M).

Вторую ее часть – COEIN – образуют:

• коагулопатия (**C**oagulopathy – C);

Таблица 8-4 Наиболее частые причины АМК в зависимости от возрастного периода (без учета кровотечения, возникающего в период беременности) (APGO, 2002)

Возрастной период	Причина кровотечения
Новорожденность	Прекращение поступления эстрогенов матери
До наступления менархе	Инородное тело, травма (в том числе изнасилование), инфекция, пролапс уретры, ботриоидная саркома, опухоль яичника, ППС (см. гл. 5.4)
Ранний постменархеальный период[1]	Ановуляция (незрелость гипоталамуса; табл. 8-6), нарушение свертывания крови, психоэмоциональный стресс, интенсивные занятия спортом (см. 6.3.5), беременность, инфекция
Репродуктивный период[2]	Ановуляция (см. табл. 8-6), беременность, злокачественная опухоль, полип, миома, аденомиоз, разрыв овариальной кисты, перекрут яичника, инфекция, эндокринные нарушения, нарушение свертывания крови, прием некоторых препаратов
Климактерий[3]	Ановуляция (см. табл. 8-6), полип, миома, аденомиоз, злокачественная опухоль
Постклимактерический период[4]	Атрофия, злокачественная опухоль, гормональная терапия (см. 18.6.1)

[1] Незрелая система гипоталамус–гипофиз–яичники; примерный возраст наступления менархе + 10 лет.
[2] Зрелая система гипоталамус–гипофиз–яичники; примерный возраст 20–40 лет.
[3] Нестабильная система гипоталамус–гипофиз–яичники; примерный возраст от 40 лет до менопаузы.
[4] Стабильная система гипоталамус–гипофиз–яичники.

- нарушение овуляции (**O**vulatory dysfunction – O);
- патология эндометрия (**E**ndometrial causes – E);
- ятрогенные причины (**I**atrogenic causes – I);
- неклассифицируемые причины (**N**ot yet classified – N).

Заболевания, соответствующие PALM, проявляются структурными изменениями и могут быть диагностированы с помощью методов визуализации и патогистологического исследования, в то время как COEIN объединяет неструктурные (функциональные) изменения.

- Полипы (АМК-P): важно только наличие или отсутствие полипов. Их не дифференцируют по локализации, количеству или другим признакам.
- Аденомиоз матки (АМК-A): вначале аденомиоз диагностировали только на основании результатов гистологического исследования, поэтому для клинической классификации этот диагноз был недостаточно подходящим. Тем не менее сейчас для диагностики методами визуализации, в частности УЗИ и МРТ, разработаны вполне определенные критерии.
- Миома матки (АМК-L): существует несколько способов отражения миомы матки в диагнозе: указание только на наличие или отсутствие миомы (миомы, выявленные при УЗИ), двойственное (миома и ее отноше-

Таблица 8-5 Классификация миом матки (цит. по: Wamsteker et al., 1993)

Тройственное деление миом матки	Примечания
Субмукозная (SM)	0: на ножке, находится в полости матки
	1: <50% находится в толще миометрия
	2: ≥50% находится в толще миометрия
Иная (O)	3: Полностью (100%) находится в миометрии, примыкает к эндометрию
	4: Интрамуральная
	5: Субсерозная, ≥50% находится в толще миометрия
	6: Субсерозная, <50% находится в толще миометрия
	7: Субсерозная на ножке, выступает в брюшную полость
	8: Прочие (например, миома шейки матки, внутрисвязочная миома)
Гибридная (примыкает и к эндометрию, и к серозной оболочке)	В номенклатуре указывается сначала отношение миомы к эндометрию, затем к серозной оболочке, например обозначение «2–5» означает, что миома выступает в полость матки или брюшную полость меньше чем на половину своего диаметра

ние к полости матки: субмукозная [SM – submucous] или иная [O – others]) и тройственное деление миом (табл. 8-5).

- Злокачественные опухоли и гиперплазию (предраковое состояние) (АМК-М) дополнительно характеризуют по классификации ВОЗ (Tavassoli et al., 2003) или FIGO (Creasman et al., 2006).
- Коагулопатия (АМК-С): болезнь Виллебранда, тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопения, гиперспленизм, хроническая почечная недостаточность), острый лейкоз, прием антикоагулянтов, далеко зашедшее заболевание печени.
- Нарушение овуляции (АМК-О): причины ановуляции приведены в таблице 8-6.
- Патология эндометрия (АМК-Е): специальных проб для выявления дисфункции эндометрия нет, так что она пока остается диагнозом исключения. По-видимому, происходит локальное нарушение гемостаза, например в результате недостаточности сосудосуживающих или избытка сосудорасширяющих медиаторов либо асептического или микробно-воспалительного процесса в эндометрии.
- Ятрогенные причины (АМК-I): к ним относятся гормональная терапия или установленное ВМС. Однако в случае применения антикоагулянтов кровотечение относится к категории С (коагулопатия).
- Неклассифицируемые причины (АМК-N): к ним относятся все прочие причины, которые не поддаются однозначной оценке.

Таблица 8-6 Причины ановуляции (цит. по: Goodman, 2012)

Гипоталамо-гипофизарная дисфункция	Лекарственные средства	Прочие факторы
• Синдром Каллманна • Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм • Опухоль, облучение или травма области гипоталамуса или гипофиза • Синдром Шихена • Лимфоцитарный гипофизит (аутоиммунное заболевание) • Лактация • Стресс • Нарушение пищевого поведения • Интенсивные занятия спортом • Перименархе и перименопауза	• КОК • Гестагены • Психотропные препараты • Кортикостероиды • Цитостатики	• СПЯ • Дисфункция ЩЖ • Гормонально-активная опухоль (надпочечника, яичника) • Хронические заболевания печени и почек • Синдром Кушинга • АГС • ПОН • Синдром Тернера • Синдром резистентности к андрогенам

8.3.3 Постклимактерическое кровотечение

Риск поражения эндометрия у женщины в постклимактерическом периоде при отсутствии симптомов гинекологической патологии, в частности кровотечения из половых путей, составляет примерно 0,2% (Gull et al., 1996). У женщин с постклимактерическим кровотечением в порядке убывания частоты оказываются следующие причины:

- Атрофия эндометрия (59%). Эстрогенная недостаточность приводит к атрофии и коллабированию эндометрия, что способствует трению противолежащих друг другу его поверхностей и их микротравматизации. В результате развивается хронический воспалительный процесс, который вызывает кровотечение.
- Полип (12%).
- Рак эндометрия (10%).
- Гиперплазия эндометрия (10%).
- Гормональная терапия (7%):
  - кровотечение отмены: у пациенток в перименопаузе, получающих секвенциальную эстроген-гестагенную терапию, прекращение поступления гестагена в безгормональном периоде вызывает маточное кровотечение, как при менструальном цикле. У некоторых женщин кровотечение возникает уже в середине «гестагенного» периода. Чем больше времени остается до менопаузы, тем меньше интенсивность кровотечения;
  - кровотечение «прорыва»: полагают, что при непрерывной комбинированной эстроген-гестагенной терапии в эндометрии развивается плотная сеть мелких тонкостенных, поверхностно расположенных расширенных сосудов, которые на фоне изменений в строме и маточных

железах, будучи легкоранимыми, становятся источниками локального кровотечения.

Примечание: такое же объяснение дается возникновению патологического маточного кровотечения при применении гормональных контрацептивов.

- Рак шейки матки (<1%).
- Прочие заболевания, такие как гидро-, пио-, гематометра (2%).

8.3.4 Аномальное маточное кровотечение при применении гормональных контрацептивов

АМК, которое возникает при применении гормональных контрацептивов, дается такое же объяснение, как и кровотечению «прорыва» при непрерывной комбинированной эстроген-гестагенной терапии (см. 8.3.3). Частота возникновения АМК зависит от типа принимаемых гормональных препаратов:

- КГК (КОК, контрацептивный пластырь, контрацептивное вагинальное кольцо; см. 10.6.2):
  - классическая схема контрацепции (21/7): при первом применении кровотечение наблюдается не более чем в 30% случаев, при 3-м цикле – менее чем в 10% (при приеме КГК, в которых доза ЭЭ составляет 20 мкг/сут., кровотечение наблюдается чаще, чем при приеме препаратов с ЭЭ в дозе 30–35 мкг/сут.);
  - прием КОК в режиме пролонгированного цикла (3–4 цикла длительностью 21 день при одном 7-дневном перерыве) или длительный прием этих препаратов: при первом применении кровотечение в первые 3 месяца возникает более чем в 50% случаев, через 10–12 мес. – менее чем в 10–20% случаев (при приеме КГК, содержащих левоноргестрел, кровотечение наблюдается чаще, чем в случае приема препаратов, содержащих норэтистерона ацетат).
- Монопрепараты, содержащие только гестаген (см. 10.6.3):
  - таблетки, содержащие только гестаген (мини-пили): в 40% случаев отмечается нерегулярный менструальный цикл и мажущие выделения, в 10% – аменорея, в 40–50% – регулярный менструальный цикл;
  - контрацептивный имплантат: у 22% женщин в первые 3 месяца отмечается аменорея;
  - ДМПА: в первые 3 месяца применения аменорея отмечается у 12% женщин, в первый год – у 46%, после 1 года применения – у 50%, после 5 лет – у 80%;
  - ЛНГ-ВМС: в первые 3–6 месяцев применения часто появляются кровотечение и мажущие выделения, после 2 лет у 40–50% женщин наступает аменорея и у 50–60% – олигоменорея.

8.3.5 Кровотечение, ассоциированное с химиотерапией

Причинами маточного кровотечения у женщин, получающих химиотерапию, могут быть:
- опухолевая деструкция, например при раке эндометрия или шейки матки;
- тромбоцитопения, вызванная химио- или лучевой терапией или ассоциированная с опухолью, например при остром промиелоцитарном лейкозе, неходжкинских лимфомах (повышенный риск спонтанного кровотечения отмечается при достижении количества тромбоцитов в крови менее 20 000 в 1 мкл);
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, например при остром промиелоцитарном лейкозе.

8.3.6 Посткоитальное кровотечение

Причинами посткоитального кровотечения могут быть (Shapley et al., 2006):
- рак шейки матки (в связи с наметившимся снижением частоты рака шейки матки уменьшилась также вероятность связанного с ним посткоитального кровотечения; у женщин в возрасте 20–24 лет вероятность рака шейки матки как причины посткоитального кровотечения составляет 1:44 000, 25–34 лет – 1:5600, 35–44 лет – 1:2800, 45–54 лет – 1:2400);
- эктопия шейки матки;
- полип шейки матки;
- цервицит (часто бывает обусловлен хламидиозом, реже – бактериальным вагинозом);
- другие заболевания, редко оказывающиеся причиной посткоитального кровотечения: ВИЧ-инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), пролапс тазовых органов, поражение влагалища и эндометрия, доброкачественные новообразования сосудов.

8.4 Клиническая картина

Клинические проявления кровотечения из половых путей:
- вагинальное кровотечение;
- острое маточное кровотечение (см. табл. 8-3): сильное кровотечение, которое может вызвать нестабильность гемодинамики (длится 2 ч и более и требует смены одного тампона или большой прокладки, пропитанных кровью, в 1 или 2 ч; при обычном тампоне или тампоне «суперплюс» такая кровопотеря соответствует примерно 6–15 мл в зависимости от фирмы-производителя);
- другие симптомы, характер которых зависит от причины кровотечения.

8.5 Диагностика

8.5.1 Аномальное маточное кровотечение в пременопаузе

Диагностика острого и хронического кровотечения из половых путей различается в основном объемом выполняемых лабораторных анализов. При остром кровотечении, чтобы быстро начать лечение, можно, например, обойтись без гормональных исследований. В то же время во избежание повторного кровотечения или его хронизации надо узнать причину кровотечения, чтобы назначить каузальную или превентивную терапию.

Диагностика, описываемая ниже, должна по возможности шире охватить спектр возможных причин патологического кровотечения из половых путей. Однако если причина найдена (например, беременность), то ряд приводимых здесь исследований становятся излишними.

Анамнез

- Возраст: возможные причины в зависимости от возрастного периода (репродуктивного статуса) пациентки приведены в таблице 8-4.
- Время начала кровотечения.
- Триггерные факторы, упомянутые выше, например половой акт, травма, хирургическое вмешательство.
- Особенности кровотечения: маточные кровотечения обычно более обильные, связаны с менструацией, в то время как кровотечение из шейки матки, влагалища, вульвы (например, посткоитальное) бывает относительно слабым и носит спорадический характер.
- Особенности менструального цикла (см. табл. 8-1 и 8-2): выяснение их важно для предварительного разграничения овуляторного кровотечения от ановуляторного:
  - овуляторное кровотечение обычно циклическое, но более обильное (гиперменорея) и более длительное (менорргия; АМК-О; см. 8.3.2);
  - ановуляторные кровотечения являются наиболее частыми АМК из половых путей (см. табл. 8-6). Предсказать их длительность и интенсивность невозможно (PALM-COEIN; см. 8.3.2).
- Другие симптомы: например, повышение температуры тела, боль, бели.
- Системное заболевание и/или прием некоторых лекарственных средств.
- Значительные изменения массы тела.
- Отягощенный семейный анамнез по нарушению свертывания крови.

Клиническое обследование

- Определение показателей жизненно важных функций.
- Общеклиническое обследование, включающее пальпацию живота, щитовидной и молочных желез.
- Гинекологическое исследование (при ненарушенной целостности девственной плевы выполняют ректальное исследование).
- Оценка признаков андрогенизации.

- У подростков определяют стадию полового развития по Таннеру (по степени выраженности оволосения лобка и увеличения молочных желез [см. гл. 5.3]).

Лабораторная диагностика

- Тест на беременность.
- При подозрении на цервицит (*Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*) берут мазок с шейки матки для микробиологического исследования. Исследование нативного препарата при АМК малоинформативно.
- Цитологическое исследование мазка, взятого с шейки матки, при необходимости – биопсия шейки матки.
- Исследование гормонального статуса: ФСГ, ЛГ, E_2, прогестерон (концентрация >3 нг/мл ≈ 9,5 нмоль/л указывает на наступившую овуляцию), ТТГ, пролактин, общий тестостерон, ДГЭАС.

Примечание: при остром АМК гормональный фон можно не исследовать, но при хроническом АМК это исследование является обязательным.

Дополнительные лабораторные исследования

Какие нужно выполнить дополнительные лабораторные исследования, решают на основании анамнестических данных. Определяют:

- уровень гемоглобина, гематокрита, при необходимости – ферритина и С-реактивного белка (СРБ);
- состояние свертывающей системы: количество тромбоцитов в крови, при подозрении на нарушенное свертывание крови – активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фактор VIII, уровень антигена и активность фактора Виллебранда, время кровотечения;
- группу крови;
- активность аминотрансфераз (АСТ, АЛТ);
- уровень креатинина: с помощью формулы MDRD, предложенной группой, занимающейся вопросами модификации диеты при заболеваниях почек (The Modification of Diet in Renal Disease [**MDRD**] Study equation), можно рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ; во многих лабораториях ее определяют автоматически): нормальное значение уровня креатинина составляет <1,5 мг/дл, СКФ >60%;
- с помощью тест-полосок проверяют, присутствует ли белок в моче.

Оценка эндометрия

Хотя рак эндометрия – не самая частая причина маточных кровотечений у женщин в пременопаузе, он является одним из наиболее трудно дифференцируемых заболеваний, и поэтому мы его рассмотрим здесь. Факторы риска заболевания раком эндометрия приведены в таблице 8-7.

Проводить сплошное скрининговое исследование женщин, которые не жалуются на здоровье и не подвержены действию факторов риска,

в настоящее время не рекомендуется. Пациенткам, входящим в группу риска, для раннего выявления рака эндометрия, по-видимому, целесообразно в соответствии с рекомендациями Немецкого общества акушеров и гинекологов (DGGG, 2008) выполнять целенаправленное обследование, включающее ТВУЗИ и биопсию эндометрия.

Ниже перечислены случаи, когда следует исключить рак эндометрия:

- АМК у пациенток старше 40 лет;
- АМК у пациенток моложе 40 лет с факторами риска (например, такими как хроническая ановуляция, ожирение, терапия эстрогенами или тамоксифеном, сахарный диабет, гиперплазия эндометрия в анамнезе; рак эндометрия, молочной железы, яичника или толстой кишки [у самой пациентки или у кровных родственников]);
- АМК, которое не прекращается, несмотря на медикаментозную терапию;
- проведенная эстрогенная терапия у женщины без патологии матки (при повышенном риске рака эндометрия такая терапия противопоказана);
- наличие атипических железистых клеток при цитологическом исследовании мазка с шейки матки;
- наличие клеток эндометрия при цитологическом исследовании мазка с шейки матки у женщин старше 40 лет;
- синдром наследственного неполипозного рака толстой кишки у пациентки.

Для исследования эндометрия применяются неинвазивные и инвазивные методы.

Таблица 8-7 Факторы риска развития рака эндометрия

Фактор риска	Относительный риск, %
Возраст	Нет данных
Монотерапия эстрогенами	2–10
Позднее наступление менопаузы (>55 лет)	2
Отсутствие родов в анамнезе	2
СПЯ (хроническая ановуляция)	3
Ожирение	2–4
Сахарный диабет	2
Наследственный неполипозный рак толстой кишки	22–50 (риск заболевания независимо от возраста)
Терапия тамоксифеном	2
Раннее наступление менархе	Нет данных
Эстрогенпродуцирующая опухоль	Нет данных
Семейный анамнез, отягощенный по раку эндометрия, молочной железы, яичника или толстой кишки	Нет данных

Неинвазивные методы

Ведущее место среди неинвазивных методов диагностики заболеваний эндометрия занимает ТВУЗИ. С помощью этого метода по изображениям в сагиттальной плоскости измеряют суммарную толщину прилежащих друг к другу полосок эндометрия передней и задней стенок матки от одного базального слоя до другого без учета толщины слоя жидкости, которая может находиться в полости матки. Другой предпосылкой для измерения толщины эндометрия является однородность его эхоструктуры. Всякое очаговое изменение при наличии клинических проявлений диктует необходимость выполнения гистологического исследования.

ТВУЗИ желательно выполнять между 4-м и 6-м днями менструального цикла. В стадии пролиферации в норме толщина эндометрия составляет примерно 4–8 мм, в секреторной стадии – 8–14 мм (APGO, 2002). Однако приведенные значения пока не стандартизированы. *Примечание*: при хроническом АМК можно дополнительно к ТВУЗИ или вместо него выполнить соногистерографию, а при отказе пациентки – МРТ (однако следует учесть высокую стоимость этого исследования). При остром АМК особенно важно быстро начать лечение.

Инвазивные методы

В качестве инвазивных исследований в диагностике патологии эндометрия можно выполнить биопсию эндометрия и классическое фракционированное выскабливание в сочетании с гистероскопией (Dijkhuizen et al., 2000).

Из-за простоты техники и относительно высокой чувствительности (99,6% у пациенток в постклимактерическом периоде и 91% – у пациенток в пременопаузе) во многих центрах для исключения рака эндометрия предпочитают вместо традиционного выскабливания полости матки выполнять аспирационную биопсию эндометрия с помощью специального катетера (Pipelle®). Информативность биопсии эндометрия особенно высока, когда раковая опухоль поражает более его половины. Если остаются сомнения в адекватности результатов биопсии, их можно разрешить путем повторной аспирационной биопсии с гистологическим исследованием или, что лучше, гистероскопии с фракционированным выскабливанием, например при персистирующем АМК, несмотря на «доброкачественную» природу изменений, выявленных при первом исследовании. К «доброкачественным» изменениям эндометрия относятся, например, атрофия (связанная с отсутствием гормонального влияния), пролиферация (эффект эстрогенов), секреторная трансформация (эффект гестагенов), неравномерность изменений (диссинхрония эндометрия), а также эндометрит.

По разным данным, от 5 до 15% образцов эндометрия, полученных для исследования, оказываются неинформативными. В таких случаях или при продолжающемся кровотечении, а также когда планируется другая гинекологическая операция либо уступают просьбе пациентки, следует выполнить классическое диагностическое выскабливание полости матки.

Биопсию эндометрия следует по возможности выполнить до начала гормональной терапии, чтобы исключить гиперплазию или рак эндометрия, эндометрит, ановуляцию или овуляцию; следует стремиться выполнить исследование на 18-й день цикла и позже (при отрицательном тесте на беременность!).

Диагностика

Формальная тактика при патологическом маточном кровотечении, основывающаяся на классификации FIGO, соответствует таковой при опухолях (ВОЗ: классификация по системе TNM). Она включает описание каждого компонента, входящего в аббревиатуру PALM-COEIN (см. 8.3.2; Munro et al., 2011). При этом «1» означает наличие патологии, «0» – отсутствие ее, а «?» обозначают случаи, «пока не поддающиеся оценке».

Разработка этой новой классификации оправдана тем, что у пациенток с АМК может быть несколько причин кровотечения и все эти причины можно отразить в диагнозе, несмотря на их неодинаковый вклад в его возникновение. В качестве примера приведем два диагноза, поставленных в соответствии с этой классификацией:

- субмукозная миома: $P_0A_0L_{1(sm)}M_0$–$C_0O_0E_0I_0N_0$;
- субсерозная миома и болезнь Виллебранда: $P_0A_0L_{1(O)}M_0$–$C_1O_0E_0I_0N_0$.

8.5.2 Постклимактерическое кровотечение

Диагностика при постклимактерическом кровотечении проводится так же, как при кровотечении в пременопаузе, и включает сбор анамнеза, клиническое обследование, выполнение анализов, исследование эндометрия. Для оценки состояния эндометрия важно знать, получает ли пациентка гормональную терапию.

Постклимактерическое кровотечение у пациенток, не получающих гормональную терапию

Если толщина эндометрия при ТВУЗИ не увеличена и он имеет однородную эхоструктуру, вероятность рака эндометрия невысока. Значение толщины эндометрия, при котором следует заподозрить его патологию, по данным различных источников разное.

В соответствии с рекомендациями DGGG (2008) при постклимактерическом кровотечении толщина эндометрия >5 мм должна вызвать подозрение и требует выполнения гистологического исследования. По данным Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG, 2009), при толщине эндометрия ≤4 мм у пациенток с постклимактерическим кровотечением дальнейшее обследование не требуется (чувствительность ТВУЗИ в диагностике рака эндометрия при пороговой толщине его 4 мм достигает 96%).

Выполнение биопсии требуется в следующих случаях:

- толщина эндометрия >4 мм (локальная или на всем его протяжении);
- диффузная или очаговая гиперэхогенность эндометрия;

- невозможность адекватной оценки эндометрия;
- персистирование кровотечения.

Некоторые авторы считают неприемлемыми 4% ложноотрицательных результатов, поэтому рекомендуют пороговой считать толщину эндометрия 3 мм и за норму принимать все случаи ≤3 мм (Timmermans et al., 2010). В Европе недавно для ультразвуковой оценки толщины эндометрия при постклимактерическом кровотечении были предложены следующие критерии (van Hanegem et al., 2011):

- толщина эндометрия ≤3–4 мм: придерживаются выжидательной тактики и при персистирующем или повторном АМК проводят диагностико-лечебную гистероскопию с фракционированным выскабливанием;
- толщина эндометрия >3–4 мм: показана биопсия эндометрия:
  - отсутствие патологии при гистологическом исследовании эндометрия: либо выполняют дополнительно гистеросонографию, либо придерживаются выжидательной тактики и при персистирующем или повторном АМК выполняют диагностико-лечебную гистероскопию с фракционированным выскабливанием полости матки;
  - неправильно выполненная биопсия или нерепрезентативный образец эндометрия: показано УЗИ матки и при необходимости (в зависимости от результата УЗИ) – диагностико-лечебная гистероскопия с фракционированным выскабливанием;
  - предраковые изменения в эндометрии при гистологическом исследовании биоптата эндометрия: необходимо следовать рекомендациям онкологов.

Кровотечение при гормональной терапии в постклимактерическом периоде

Общепринятых пороговых значений толщины эндометрия, характерных для патологии, у женщин в пременопаузе или принимающих препараты (гормональная терапия, терапия СМЭР) не существует. Тем не менее далее мы рассмотрим, как можно решить данную проблему.

Монотерапия эстрогенами

При отсутствии изменений в матке монотерапия эстрогенами (см. 18.6.1) противопоказана. ТВУЗИ в таком случае не подходит для исключения гиперплазии или рака эндометрия.

Секвенциальная эстроген-гестагенная терапия

При возникновении АМК (меноррагия, гиперменорея) на фоне секвенциальной эстроген-гестагенной терапии (см. 18.6.1) следует в начале менструального цикла (4–6-й день) выполнить ТВУЗИ. В соответствии с пороговым (нестандартизированным) значением толщины эндометрия в пременопаузе, а также у женщин после менопаузы, не принимающих какие-либо препараты, значение толщины <4–5 мм следует считать надежным крите-

рием отсутствия патологии. Однако если толщина эндометрия составляет >4–5 мм, необходимо выполнить биопсию. При таком пороговом значении толщины эндометрия доля женщин с АМК, получающих секвенциальную эстроген-гестагенную терапию, которым необходима биопсия эндометрия, достигает 75%.

Однако если имеются клинические признаки поражения матки или АМК персистирует либо не поддается терапии, то независимо от результатов ТВУЗИ необходимо гистологическое исследование образца эндометрия, который лучше получить при гистероскопии с фракционированным выскабливанием полости матки.

Непрерывная комбинированная эстроген-гестагенная терапия

Общепринятых рекомендаций для женщин с АМК, получающих непрерывную комбинированную эстроген-гестагенную терапию, не существует. На практике целесообразно придерживаться следующей тактики: если в течение первых 6 месяцев непрерывной комбинированной эстроген-гестагенной терапии (см. 18.6.1) возникает кровотечение, то проведение диагностики не требуется. В такой клинической ситуации необходимо оценить состояние эндометрия с помощью ТВУЗИ и выполнить биопсию эндометрия в следующих случаях (Kuhl, Wiegratz, 2008):

- при продолжающемся АМК спустя >6 мес. приема одинаковых препаратов;
- при впервые возникшем АМК после периода аменореи на фоне непрерывной комбинированной эстроген-гестагенной терапии;
- при персистировании АМК, несмотря на попытки коррекции гормональной терапии (например, смене гестагенного компонента).

8.5.3 Аномальное маточное кровотечение, связанное с приемом гормональных контрацептивов

Анамнез и клиническое обследование в диагностике АМК на фоне гормональной контрацепции играют такую же роль, как при АМК у женщин в пременопаузе (см. 8.5.1), но особое внимание следует уделить следующим аспектам: приверженности пациентки схеме контрацепции, курению как фактору риска, времени выполнения последнего цитологического исследования мазка с шейки матки и исключению ИППП.

- Лабораторная диагностика: тест на беременность.
- Продолжение обследования, если при начатом лечении (см. 8.6.5) улучшение отсутствует.

Анамнез без особенностей и отрицательный тест на беременность

- Монопрепарат, содержащий только гестаген (мини-пили, имплантат, ДМПА, ВМС, выделяющее левоноргестрел; см. 10.6.3): дальнейшее обследование не нужно.

- Комбинированный эстроген-гестагенный препарат (КОК, контрацептивный пластырь, контрацептивное вагинальное кольцо): в первые 6 месяцев применения необходимости в обследовании нет.

Отягощенный анамнез и отрицательный тест на беременность

- Продолжают обследование с учетом симптомов (см. 8.5.1).
- При следующих факторах рассматривают целесообразность биопсии эндометрия:
  - возраст старше 35 лет и длительность АМК до начала гормональной контрацепции более 3 мес.;
  - гиперплазия эндометрия в анамнезе;
  - хроническая ановуляция и длительная стимуляция эстрогенами в анамнезе.

Примечание: при установленном ВМС допустимо не более двух попыток биопсии; если не удается получить достаточное количество ткани для исследования, биопсию проводят после удаления ВМС.

8.5.4 Аномальное маточное кровотечение, связанное с химиотерапией

АМК, возникающее во время химиотерапии, не следует обязательно интерпретировать как следствие химиотерапии. Оно требует проведения обычной диагностики по схеме, описанной в главе 8.5.1.

8.5.5 Посткоитальное кровотечение

Диагностика посткоитального кровотечения включает следующие исследования (Alfhaily et al., 2009):

- сбор анамнеза: симптомы инфекции, дата и результат последнего цитологического исследования мазка с шейки матки;
- гинекологическое исследование, а при подозрении на инфекцию половых путей (хламидиоз, трихомоноз, бактериальный вагиноз) – микробиологическое исследование влагалищного мазка; при необходимости показан скрининг на ИППП; цитологическое исследование мазка с шейки матки не показано, если последнее скрининговое исследование выполнено недавно и результат его отрицательный;
- кольпоскопия (возникает ли кровотечение при касании шейки матки?);
- биопсия видимых очагов поражения;
- гистероскопия – при рецидивирующем или персистирующем посткоитальном кровотечении и отсутствии существенных отклонений при перечисленных выше исследованиях.

8.6 Лечение

8.6.1 Острое аномальное маточное кровотечение

Тактика при нестабильной гемодинамике (экстренная ситуация)

При лечении пациенток с нестабильной гемодинамикой придерживаются общих принципов оказания неотложной помощи: восстановление проходимости дыхательных путей, ингаляция кислорода, установление двух периферических венозных катетеров (калибром не менее 14G), вызов анестезиолога-реаниматолога, возмещение объема циркулирующей плазмы и гемотрансфузия.

Дальнейшая тактика зависит от того, удалось ли стабилизировать состояние пациентки, и от предполагаемой причины кровотечения. Если у пациентки нет онкологической патологии и кровотечение обусловлено дисфункцией эндометрия, то при отсутствии беременности показаны следующие мероприятия.

Неотложное выскабливание полости матки (эффективно и в тех случаях, когда нет явной патологии матки): если ожидание в течение ≥3 ч, например в связи с проведением консервативного лечения, повышает вероятность повторного введения препаратов крови или развития осложнений. Выскабливание в большинстве случаев позволяет в течение 1 ч добиться прекращения кровотечения или значительного его уменьшения, при необходимости дополнительно проводят медикаментозную терапию.

Медикаментозная терапия показана, когда возможно выжидание в течение ≥3 ч без повторного введения препаратов крови или развития осложнений либо в дополнение к выскабливанию (при отсутствии противопоказаний к применению эстрогенов). С тех пор как с рынка (по крайней мере немецкоязычных стран) были изъяты эстрогенные препараты для внутривенного введения, препаратов первого выбора для проведения адекватной гормональной терапии пациенток с АМК и нестабильной гемодинамикой не существует. Ниже приводятся возможные схемы послеоперационной гормональной терапии (максимальной продолжительностью 25 дней).

- В течение 48 ч или до минимизации кровотечения:
  - эстрадиол внутрь в дозе 2 мг 2–4 раза в сутки,
  - КЛЭ внутрь в дозе 2,5 мг 2–4 раза в сутки, *или*
  - эстрадиол трансдермально в дозе 100–200 мкг/сут.
- Затем дозу эстрогенных препаратов снижают до следующих значений:
  - эстрадиол внутрь 2 мг 1 раз в сутки, *или*
  - КЛЭ внутрь 2,5 мг 1 раз в сутки, *или*
  - эстрадиол трансдермально 75 мкг/сут.
- Затем назначают медроксипрогестерона ацетат в дозе 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней.
- При необходимости дополнительно назначают транексамовую кислоту в дозе 1–1,5 г 3–4 раза в сутки (табл. 8-8).
- При необходимости дополнительно назначают антиэметики.

Таблица 8-8 Медикаментозная терапия АМК (цит. по: Zacur, 2012)

Препараты	Доза	Длительность применения	Начало появления эффекта	Примечания
Эстрогены, принимаемые внутрь	Микронизированный эстрадиол (валерат) в дозе 4 мг 2–4 раза в сутки внутрь до уменьшения кровотечения до минимума (примерно в течение 24–48 ч), затем эстрадиола валерат в дозе 4 мг внутрь 1 раз в сутки	Максимум 25 дней, после чего переходят на медроксипрогестерона ацетат в дозе 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней	Кровотечение прекращается примерно через 10 ч	Рекомендуется одновременно назначать антиэметики *Внимание!* Повышают риск тромбоэмболии (табл. 8-9)
КОК	30–35 мкг ЭЭ + гестаген: 1-й день: 5 табл. 2-й день: 4 табл. 3-й день: 3 табл. 4-й день: 2 табл. С 5-го дня: 1 табл., при умеренном кровотечении начинают с 3 табл.	Лечение прекращают при отсутствии кровотечения по меньшей мере на протяжении 1 нед., затем на 3–5 дней прекращают прием КОК (→ кровотечение отмены), после чего вновь начинают традиционную терапию КОК по схеме 21/7	Кровотечение прекращается примерно через 48 ч	Рекомендуется дополнительно назначать антиэметики. *Внимание!* Повышают риск тромбоэмболии (см. табл. 8-9)
Гестагены	Медроксипрогестерона ацетат: в дозе 10–20 мг 2 раза в сутки внутрь. Мегестрола ацетат: в дозе 20–60 мг 2 раза в сутки внутрь. Норэтистерон: в дозе 5 мг 1–2 раза в сутки	По меньшей мере 5–10 дней	Кровотечение прекращается примерно через 72 ч	*Внимание!* При истонченном (эрозированном) эндометрии оказывают более слабое действие, чем эстрогены
Пероральные антифибринолитические препараты	Транексамовая кислота в дозе 1–1,5 г 3–4 раза в сутки	–	Кровотечение прекращается примерно через 2–3 ч	*Внимание!* Повышают риск тромбоэмболии (см. табл. 8-9)

Если, несмотря на терапию, к концу 8-го часа кровотечение продолжается, лечение следует пересмотреть.

- Эмболизация маточной артерии: прежде всего показана при артериовенозной мальформации матки, в других случаях она в большинстве клиник из-за значительных организационных издержек не считается методом выбора. (*Внимание!* У женщин, которым выполнена эмболизация маточной артерии, в случае наступления в будущем беременности возможны осложнения.)
- Гистерэктомия.

Тактика при стабильной гемодинамике

При стабильной гемодинамике методом выбора является гормональная терапия (Fritz, Speroff, 2011). При высоком риске тромбоэмболии (см. табл. 8-9) терапия эстрогенами противопоказана. В этом случае следует рассмотреть целесообразность монотерапии гестагенами или хирургического вмешательства с выполнением гистероскопии и аблации эндометрия. Если пациентка не планирует иметь детей в будущем, аблация эндометрия предпочтительнее выскабливания или эмболизации маточной артерии (пациенткам, которые планируют расширение семьи, следует выполнить выскабливание).

Обильное аномальное маточное кровотечение у подростков

- Госпитализация в стационар – при уровне Hb <7 г/дл, нестабильности гемодинамики или клинических проявлениях анемии.
- Терапия острого АМК (см. выше).
- Затем непрерывная поддерживающая терапия КОК, содержащими 30–35 мкг ЭЭ, в течение 3 мес., ежемесячный контроль уровня Hb.
- При стабилизации гемодинамики лечение КОК по схеме 21/7 продолжают еще 3 мес., рекомендуют ведение календаря менструального цикла, назначают препараты железа.

Таблица 8-9 Наследственные и приобретенные тромбофилии

Наследственные тромбофилии	Приобретенные тромбофилии
• Мутация гена, кодирующего фактор V (лейденская мутация) • Мутация гена, кодирующего протромбин • Недостаточность протеина S • Недостаточность протеина C • Недостаточность антитромбина III • Дисфибриногенемия (редко)	• ВТЭ на момент обращения или до этого • Злокачественная опухоль • Катетер, установленный в центральную вену • Большая операция • Травма, иммобилизация • Инфаркт миокарда, инсульт • Антифосфолипидный синдром • Миелопролиферативное заболевание • Пароксизмальная ночная гемоглобинурия • Хронические воспалительные заболевания кишечника • Нефротический синдром • Возраст старше 35 лет и курение

8.6.2 Хроническое аномальное маточное кровотечение в пременопаузе

Цель лечения при хроническом АМК в пременопаузе состоит в восстановлении регулярного овуляторного цикла и предупреждении развития гиперплазии и рака эндометрия. Добиться этой цели можно (в зависимости от причины кровотечения) путем:
- лечения основного заболевания;
- назначения медикаментозной терапии;
- хирургического вмешательства.

При выборе метода лечения необходимо учитывать следующие факторы:
- этиологию и степень тяжести кровотечения (например, анемия, ограничение повседневной активности);
- дополнительные симптомы (например, боль, бесплодие);
- необходимость в контрацепции или желание иметь ребенка;
- противопоказания к гормональной терапии или лечению другими препаратами;
- сопутствующие заболевания;
- предпочтения пациентки.

Приведенные далее методы лечения рассчитаны на женщин, которые не желают иметь ребенка и у которых нет органической причины АМК. Поскольку брахи- и/или гипоменорея обычно не связаны с каким-либо заболеванием, мы не рассматриваем их лечение, хотя пациентки часто ошибочно считают отсутствие алой крови при менструации признаком нездоровья.

Хроническая гиперменорея и/или меноррагия (обильное менструальное кровотечение по классификации FIGO)

Медикаментозная терапия первого выбора
- Контрацепция комбинированными гормональными препаратами (КОК, содержащие 30–35 мкг ЭЭ, контрацептивный пластырь, контрацептивное вагинальное кольцо), применяемыми по классической схеме (21/7) или в режиме пролонгированного цикла (3–4 цикла длительностью 21 день при одном 7-дневном перерыве); кровопотеря уменьшается на 40% (см. гл. 10.6.2; Farquhar et al., 2009).
- ЛНГ-ВМС; кровопотеря уменьшается на 75–95% (см. гл. 10.6.3; Lethaby et al., 2005)
- НПВС, принимаемые в 1–5-й дни менструального цикла или до прекращения кровотечения; кровопотеря уменьшается на 20–40% (Lethaby et al., 2007):
  - мефенамовая кислота в дозе 500 мг 3 раза в сутки;
  - напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки в 1-й день менструального цикла, затем в дозе 250–500 мг/сут.;
  - ибупрофен в дозе 400 мг 3 раза в сутки.

Медикаментозная терапия второго выбора

- Антифибринолитические препараты (Lethaby et al., 2000; Lumsden et al., 2011):
  - транексамовая кислота в дозе 1,0–1,5 г 3–4 раза в сутки в 1–5-й дни менструального цикла; кровопотеря уменьшается на 35–60%.
- Пероральные гестагены с 15-го по 26-й день менструального цикла или с 1-го по 12-й день месяца (оправдано только при ановуляции; см. табл. 8-6; Lethaby et al., 2008):
  - медроксипрогестерона ацетат в дозе 5–10 мг/сут.;
  - норэтистерон в дозе 5 мг 1–2 раза в сутки;
  - дидрогестерон в дозе 10 мг 1–2 раза в сутки;
  - микронизированный прогестерон в дозе 200–300 мг/сут. (предпочтительно назначать пациенткам, желающим иметь ребенка).
- Агонисты ГнРГ (под «прикрытием» эстрогенов; см. 18.6.1):
  - трипторелин (Диферелин®) в дозе 3,75 мг/мес.;
  - лейпрорелин в дозе 3,57 мг/мес. или 10,72 мг ежеквартально;
  - гозерелин в дозе 3,6 мг/мес.
- Даназол в дозе 200–400 мг/сут. (Beaumont et al., 2007).
- Десмопрессин: с 1-го дня менструального цикла при синдроме Виллебранда–Юргенса.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение включает такие вмешательства, как аблация и резекция эндометрия, гистерэктомия (Lethaby et al., 2009; Middleton et al., 2010).

Мажущие выделения (межменструальные кровотечения по классификации FIGO)

- Постменструальные мажущие выделения:
  - эстрадиол (или эстрадиола валерат) в дозе 1–2 мг/сут. до предполагаемого дня овуляции или на 1–2 дня больше продолжительности ожидаемых мажущих выделений (задержка в созревании фолликулов не отмечается);
  - секвенциальная эстроген-гестагенная терапия в течение 21 дня (возможно подавление процесса созревания фолликулов; см. 18.6.1).
- Периовуляторные (в середине менструального цикла) мажущие выделения:
  - эстрадиол (или эстрадиола валерат) в дозе 1–2 мг или КЛЭ в дозе 0,625–1,25 мг/сут. внутрь с 13-го по 17-й день менструального цикла;
  - ЭЭ в дозе 20–40 мкг внутрь начиная за 1 день до появления ожидаемых выделений до предположительного дня овуляции (подавления овуляции не происходит).
- Предменструальные мажущие выделения:
  - гестагенный монопрепарат (монотерапия гестагеном) по 1–2 табл. или эстроген-гестагенная терапия начиная за 1–2 дня до ожидаемого появ-

ления мажущих выделений до желаемого дня кровотечения отмены (см. 18.6.1);
– КГК (см. 10.6.2).

Олиго- и полименорея (изменение частоты менструаций по классификации FIGO)

- Овуляторная олигоменорея: лечение не требуется (за исключением случаев, когда пациентка хочет иметь ребенка).
- Овуляторная полименорея: лечение не требуется (за исключением случаев, когда у пациентки имеется анемия или нарушен обычный образ жизни).
- Ановуляторная олиго- и полименорея:
  – гестагены внутрь (гестагенная терапия; см. 18.6.1) с 15-го по 26-й день менструального цикла:
    - медроксипрогестерона ацетат: 5–10 мг/сут.;
    - норэтистерон: 5 мг 1–2 раза в сутки;
    - дидрогестерон: 10 мг 1–2 раза в сутки;
    - микронизированный прогестерон: 200–300 мг/сут.
  – эстроген-гестагенная терапия (см. 18.6.1) с 15-го по 26-й день менструального цикла, когда предполагается недостаточное действие эстрогенов на эндометрий в первой половине менструального цикла;
  – КГК (см. 10.6.2).

Умеренное и легкое аномальное кровотечение у подростков

Длительность периода, в течение которого происходит созревание системы гипоталамус–гипофиз–яичники и достигается стабилизация менструального цикла, зависит от возраста наступления менархе. При наступлении менархе до 12 лет 50% менструальных циклов оказываются овуляторными через 1 год, при наступлении менархе в возрасте 12–13 лет этот показатель достигается через 3 года, а при возрасте старше 13 лет – через 4,5 года (Apter et al., 1983). Индивидуальная продолжительность цикла устанавливается лишь спустя 6 лет после менархе, т.е. примерно в возрасте 19 лет. Поэтому к проведению первичного обследования и назначению терапии при легком и умеренном АМК у подростков следует относиться сдержанно (Emans et al., 2005).

- Легкое АМК: выжидательная тактика, ведение календаря менструального цикла, контрольное обследование через 3–6 мес., при персистировании кровотечения – проведение обследования (см. 8.5.1).
- Умеренное АМК: гормональная терапия, ведение календаря менструального цикла, прием препаратов железа, контрольный осмотр через 3 мес. и в случае продолжающегося кровотечения – проведение обследования (см. 8.5.1), в остальных случаях следует попытаться отменить гормональную терапию через 6 мес. Варианты гормональной терапии:
  – нет кровотечения на момент обращения: ЭЭ в дозе 30–35 мкг (в составе КОК) или монотерапия гестагенным препаратом, в частности медрок-

ципрогестерона ацетатом в дозе 10 мг/сут. внутрь либо норэтистероном в дозе 5 мг/сут. внутрь или микронизированным прогестероном в дозе 200 мг/сут. внутрь с 1-го по 12-й день месяца (для удобства запоминания) либо с 14-го по 25-й день цикла;

- кровотечение на момент обращения: ЭЭ в дозе 30–35 мкг (в составе КОК) по 3 табл./сут. до остановки кровотечения (у большинства пациенток кровотечение прекращается в течение 48 ч), затем 2 табл./сут. в течение 5 дней, далее 1 табл./сут. до истечения 21 гормонально-активного дня; дополнительно можно назначить антиэметики, если пациентка принимает ≥2 таблеток КОК в сутки. Если при приеме 1 таблетки в сутки АМК возобновляется, дозу можно довести до 2 таблеток в сутки и продолжать прием до истечения 21 дня. Если имеются противопоказания к назначению эстрогенов, можно прибегнуть к монотерапии гестагеном (см. выше).

8.6.3 Постклимактерическое кровотечение

Женщины, не получающие гормональную терапию: если удается исключить органическую патологию, назначать гормональную терапию не обязательно.

Женщины, получающие гормональную терапию: если нет органической патологии, можно сменить гормональный препарат (см. 18.6.1):

- секвенциальная эстроген-гестагенная терапия: можно попытаться повысить дозу гестагена и/или заменить его гестагеном из другой группы (производным 19-нортестостерона), установить ЛНГ-ВМС или выполнить операцию (аблацию эндометрия, гистерэктомию);
- непрерывная комбинированная эстроген-гестагенная терапия: можно попытаться повысить дозу гестагена и/или заменить его гестагеном из другой группы (производным 19-нортестостерона) или снизить дозу эстрогена, перейти на секвенциальную эстроген-гестагенную терапию, установить ЛНГ-ВМС или выполнить хирургическое вмешательство (аблацию эндометрия, гистерэктомию).

8.6.4 Кровотечение, связанное с химиотерапией

Для остановки кровотечения из опухоли или кровотечения, связанного с нарушением свертывания крови, следует проконсультироваться с коллегами (хирургом, реаниматологом, терапевтом, анестезиологом). В этом разделе мы подробнее поговорим о возможности остановки кровотечения, связанного с химиотерапией, с помощью гормональных средств.

Профилактика меноррагии

Если пациентке до предполагаемого срока развития тромбоцитопении, индуцированной химиопрепаратами, в течение 2–3 нед. проводилась терапия агонистами ГнРГ, такими как лейпрорелин, то уже к началу химиоте-

рапии достигается желаемая аменорея. В первые 2 недели химиотерапии может возникнуть кровотечение «прорыва», которое требует переливания препаратов крови. При длительном приеме агонистов ГнРГ целесообразно дополнительно назначить комбинированную эстроген-гестагенную терапию, чтобы устранить симптомы эстрогенной недостаточности (Meirow et al., 2006).

Неотложное лечение менорраги

Если сильное кровотечение продолжается более 2 нед., эндометрий в большинстве случаев бывает атрофичным, эрозированным и тонким. Стабилизировать состояние пациентки в таком случае лучше всего с помощью высокодозной эстрогенной терапии под «прикрытием» антиэметиков:

- эстрадиол (E_2): 2 мг внутрь 2–3 раза в сутки;
- КЛЭ:
  - внутрь 1,25 мг 2–3 раза в сутки;
  - внутривенно 25 мг в сутки в 4 инъекции (затем сменить терапию).

В типичных случаях от высоких доз эстрогенов, принимаемых внутрь, через несколько дней переходят к эстроген-гестагенной терапии. В качестве альтернативы монотерапии эстрогенами можно изначально назначить КГК (например, КОК, содержащие 35 мкг ЭЭ, по 2–4 табл./сут. под «прикрытием» антиэметиков). Эффект ее проявляется не так быстро, тем не менее, в течение 48 ч она приводит к остановке кровотечения.

Если имеются противопоказания к назначению КГК (см. табл. 8-9), можно прибегнуть к 5–10-дневной монотерапии гестагенным препаратом (которая, однако, менее эффективна):

- медроксипрогестерона ацетат в дозе 10–20 мг внутрь 2 раза в сутки, *или*
- мегестрола ацетат в дозе 20–60 мг внутрь 2 раза в сутки, *или*
- норэтистерон в дозе 5 мг внутрь 1–2 раза в сутки.

В очень редких случаях меноррагию, индуцированную химиотерапией, не удается остановить с помощью консервативного лечения и приходится прибегать к хирургическому вмешательству, например аблации эндометрия или эмболизации маточной артерии.

Профилактика рецидива меноррагии

Если назначение агонистов ГнРГ не рассматривается, для профилактики меноррагии в дальнейшем назначают непрерывную терапию КОК, контрацептивный пластырь (применяют длительно) или монотерапию гестагенным препаратом (например, мегестрола ацетатом в дозе 10–20 мг внутрь 2 раза в сутки).

8.6.5 Кровотечение на фоне приема гормональных контрацептивов

Приводимые ниже варианты лечения основываются не на клинических исследованиях, а скорее, отражают мнение экспертов.

Примечание
- Незапланированное кровотечение или незапланированные мажущие выделения не означают снижения эффективности контрацепции.
- Такое кровотечение не связано с другими факторами риска (например, злокачественной опухолью).
- Относительный риск незапланированного кровотечения или мажущих выделений при курении и нерегулярном приеме КОК повышается на 60–70%.

Остановка кровотечения, возникающего при классической схеме приема комбинированных гормональных контрацептивов (21/7)
- Повышают дозу эстрогенов, в частности дозу ЭЭ, содержащегося в КОК, до 30–35 мкг/сут.
- Сокращают безгормональный период.
- Дополнительно назначают эстрогены внутрь, например КЛЭ в дозе 1,25 мг/сут. или эстрадиол в дозе 2 мг/сут. в течение 7 дней.
- Меняют КОК на контрацептивное вагинальное кольцо (обеспечивает стабильную концентрацию гормона в сыворотке крови, бóльшую приверженность пациентки к лечению).
- Переходят от монофазной терапии КОК на двух- или трехфазную терапию КГК.
- Не рекомендуется повышать суточное количество принимаемых таблеток (например, 2 табл./сут.).

Остановка кровотечения, возникающего на фоне комбинированной гормональной терапии в режиме пролонгированного цикла (3–4 21-дневных цикла при одном 7-дневном перерыве) или длительного приема препаратов
- Переходят на препараты с более высоким содержанием эстрогенов, например на КОК с дозой ЭЭ 30–35 мкг/сут.
- Повышают дозу гестагена или заменяют его на норэтистерона ацетат.
- При незапланированном кровотечении или мажущих выделениях, появляющихся через 21 день приема гормонов и более, КОК отменяют на 3 дня, затем вновь принимают не менее 21 дня.

Остановка кровотечения, возникающего на фоне приема гестагенного монопрепарата (Abdel-Aleem et al., 2007)
- При введенном ДМПА дополнительно назначаются:

- эстрогены, например КЛЭ в дозе 1,25 мг/сут., или эстрадиол в дозе 2 мг/сут. внутрь, или эстрадиол в дозе 10 мкг/сут. трансдермально в течение 7–14 дней. Дополнительная профилактическая терапия эстрогенами при лечении ДМПА не рекомендуется; *или*
- транексамовая кислота в дозе 250 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней; *или*
- вальдекоксиб в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней; *или*
- мефенамовая кислота в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.
- Сокращение интервалов между инъекциями ДМПА не рекомендуется.

* При введенном подкожном имплантате (данные отражают только мнение экспертов и не проверены в больших клинических исследованиях):
  - дополнительно назначают КГК по классической схеме (21/7) на период до 3 мес.;
  - дополнительно назначают гестаген: медроксипрогестерона ацетат в дозе 10 мг 2 раза в сутки или норэтистерон в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, после чего делают паузу длительностью 7 дней;
  - дополнительно назначают ЧПТ на период до 3 мес.;
  - НПВС 1 раз в сутки в течение 5–10 дней;
  - транексамовая кислота в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.
* При приеме ЧПТ (мини-пили):
  - при продолжающемся кровотечении или мажущих выделениях меняют метод контрацепции;
  - при неспецифическом эндометрите оправдана попытка эмпирической терапии доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней;
  - дополнительное назначение эстрогенов не рекомендуется.
* При нормально установленном ЛНГ-ВМС:
  - НПВС, например ибупрофен в дозе 400 мг 3 раза в сутки или напроксен в дозе 250 мг 3 раза в сутки, или мефенамовая кислота в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней (Grimes et al., 2006);
  - дополнительно назначают КГК в течение 1–3 мес.;
  - при неспецифическом эндометрите оправдана попытка эмпирической терапии доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней;
  - через 3–6 мес. продолжающихся кровотечений меняют метод контрацепции.

8.6.6 Посткоитальное кровотечение

Если АМК не связано с гормональной терапией, то при посткоитальном кровотечении назначение гормональной терапии не показано. В этих случаях:

* придерживаются стандартной терапии, назначаемой при цервиците или кольпите;

- лечат эктопию шейки матки, если она проявляется клинически и исключена ее злокачественная трансформация;
- удаляют полип шейки матки, если он беспокоит пациентку, имеет большой размер (>3 см) или вызывает подозрение на атипию;
- прибегают к стандартному хирургическому лечению CIN и рака шейки матки.

Литература

Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong K, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD003449.

ACOG Committee Opinion No. 440. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. Obstet Gynecol 2009; 113 (2 Pt 1): 4462–4644.

Alfhaily F, Ewies AA. Postcoital bleeding: a study of the current practice amongst consultants in the United Kingdom 2009; 144: 72–75.

APGO. Clinical management ot abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics: Educational series on women's health issues 2002.

Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 82–86.

Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD001Ü17.

Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 (Suppl 1): S105–143.

Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer 2000; 89: 1765–1772.

DKG (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.), DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms – Interdisziplinäre Feitlinie. AWMF-I.eitlinien-Register Nr. 032–034, Entwicklungsstufe: 2k, 2008 (zurzeit in Überarbeitung).

Emans SJ. Dysfunctional uterine bleeding. In: Emans SJ, Läufer MR (eds.) Pediatric and Adolescent Gynecology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, 270.

Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD000154.

Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M; Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. Fertil Steril 2007; 87: 466–476.

Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 8. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011.

Goodman A. Overview of causes of genital tract bleeding in women. 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

Grimes DA, Hubacher D, Lopez EM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. Cochrane Database Syst Rev 2006; 4: CD006034.

Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7: 322–327.

Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. Am f Obstet Gynecol 1995; 172: 1488–1494.

Kuhl H, Wiegratz I. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, 4. Aufl. Bremen: Uni-Med Verlag 2008.

Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000249.

Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2005; 4: CD002126. Review.

Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD001016.

Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD000400.

Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection / ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD001501.

Lumsden MA, Wedisinghe L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 2089–2095.

Meirow D, Rabinovici J, Katz D, Or R, Shufaro Y, Ben-Yehuda D. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. Cancer 2006; 107: 1634–1895.

Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, O'Donovan P, Gannon M, Gray R, Khan KS; International Heavy Menstrual Bleeding Individual Patient Data Meta-analysis Collaborative Group, Abbott J, Barrington J, Bhattacharya S, Bongers MY, Brun JL, Busfield R, Sowter M, Clark TJ, Cooper J, Cooper KG, Corson SL, Dickersin K, Dwyer N, Gannon M, Hawe J, Hurskainen R, Meyer WR, O'Connor H, Pinion S, Sambrook AM, Tam WH, van Zon-Rabelink IA, Zupi E.Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. BMJ 2010; 341: c3929

Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, for the FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril 2011; 95: 2204–2208

Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them? Am I Obstet Gynecol 2012; PMID: 22386064 [Epub ahead of print].

Shapley M, Jordan J, Croft PR. A systematic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer. Br J Gen Pract 2006; 56: 453–460.

Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the

early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001-testing for early lung cancer detection. CA Cancer J Clin 2001; 51: 38–75; quiz 77–80.

Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press 2003.

Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, Gupta JK, Bakour SH, van den Bosch T, van Doorn HC, Cameron ST, Giusa MG, Dessole S, Dijk– huizen FP, Ter Riet G, Mol BW. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 116: 160–167.

van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, Clark TJ, Burger MP, Mol BW, Timmermans A. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence–based approach. Maturitas 2011; 68: 155–164. Review.

Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstet Gynecol 1993; 82: 736–740.

Zacur HA. Managing an episode of acute or prolonged uterine bleeding. 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

9 Предменструальный синдром

9.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Предменструальный синдром (ПМС):** повторяющиеся изменения в психической сфере, физическом состоянии и социальной активности женщины, связанные с менструальным циклом и влияющие на отдельные стороны ее жизни.
  - Распространенность: наблюдается примерно у 20–30% женщин в репродуктивном периоде.
- **Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР):** ПМС с преобладающим психическим компонентом.
  - Распространенность: наблюдается примерно у 2–8% женщин в репродуктивном периоде.
- **Предменструальные расстройства (premenstrual disorders):** термин, объединяющий ПМС и ПМДР, а также другие нарушения, связанные с приближением менструации.

9.2 Введение

ПМС относится к наиболее частым расстройствам, связанным с менструальным циклом. Лечение этого синдрома проводится в соответствии с вызвавшей его причиной и степенью тяжести клинических проявлений. На рисунке 9-1 показан диагностико-лечебный алгоритм, в котором значительное место отводится анамнезу пациентки (см. гл. 9.5). Терапия ПМС включает средства альтернативной и комплементарной медицины, а также фармакотерапию (см. гл. 9.6).

9.3 Этиология

ПМС является многофакторным заболеванием. В соответствии с основной гипотезой, ПМС развивается у женщин с генетически детерминированной предрасположенностью и склонностью к церебральной дизрегуляции, а также ограниченными возможностями механизмов адаптации.

Колебания концентрации половых гормонов в крови, обусловленные менструальным циклом, нарушают церебральный гомеостаз на фоне предсуществующей его уязвимости. Это приводит к нарушению баланса в различных системах нейромедиаторов (например, серотонина, норадреналина, γ-аминомасляной кислоты) и/или механизма обратной связи между нейромедиаторами и гормональными системами.

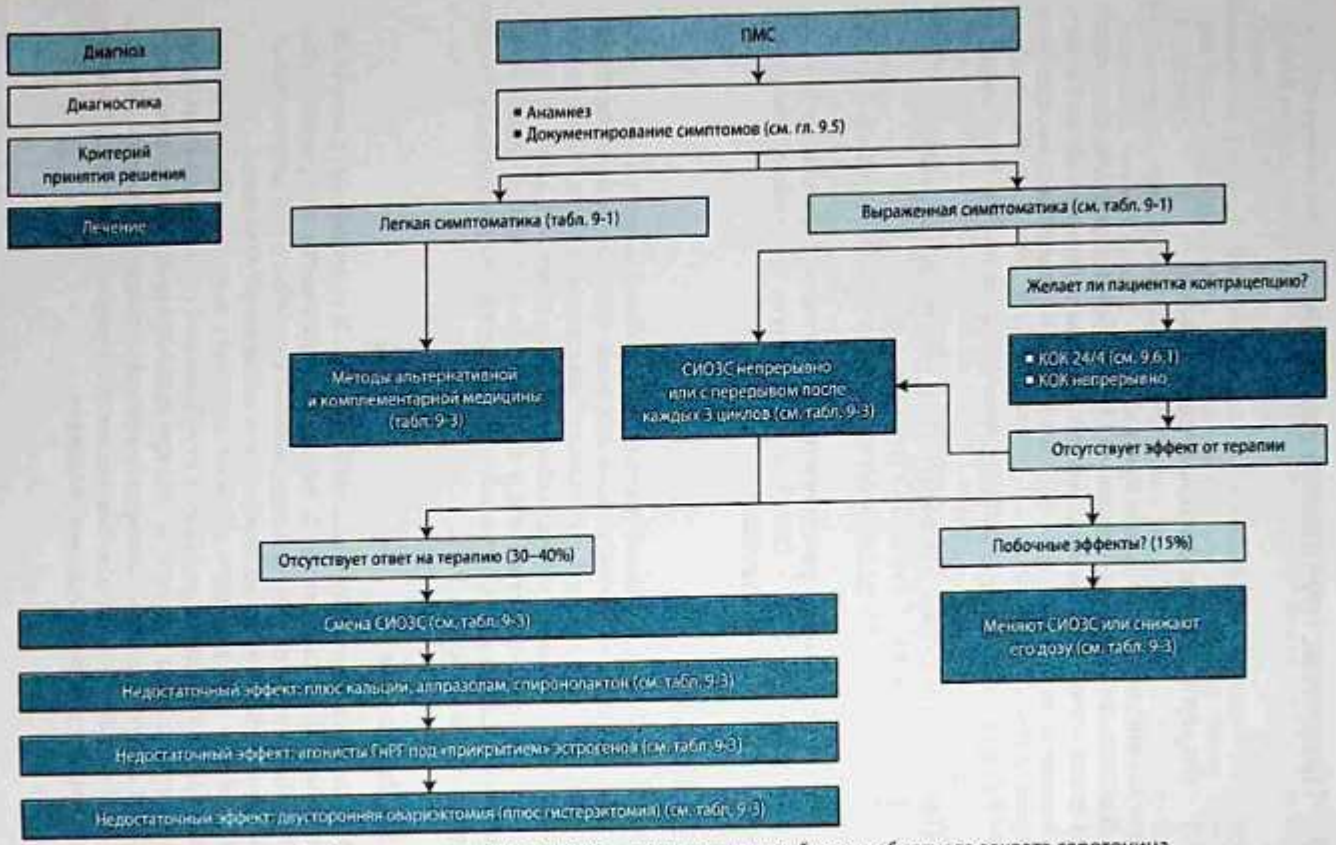


Рис. 9-1 Диагностико-лечебный алгоритм при ПМС. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Таблица 9-1 Симптомы предменструальных расстройств (ПМС и ПМДР)

Соматические	Поведенческие	Психические
• Склонность к отекам • Мастодиния • Боль • Мигрень • Увеличение массы тела	• Нарушение сна • Изменение аппетита • Нарушение концентрации внимания • Потеря интереса • Замкнутость	• Раздражительность • Колебания настроения • Тревога • Депрессия • Потеря контроля

Возраст, особенности менструального цикла, когнитивная функция, социально-экономический статус, образ жизни и количество родов в анамнезе никак не влияют на развитие ПМС и ПМДР (Fritz, Speroff, 2011).

9.4 Клиническая картина

Наиболее частые симптомы ПМС и ПМДР с доминирующим психическим компонентом представлены в таблице 9-1.

9.5 Диагностика

Диагностика основывается преимущественно на анамнезе. Диагностические критерии предменструальных расстройств (ПМР) приведены в таблице 9-2 (O'Brien et al., 2011).

Лабораторные исследования при диагностированных ПМР не требуются, но зато существенную роль для установления диагноза играет документирование симптомов в течение по меньшей мере 2 мес.

В англоязычных странах используются различные валидированные опросники для оценки проявлений ПМС самими пациентками, например опросники DRSP (Daily Record of Severity of Problems), COPE (Calendar of Premenstrual Experiences). В немецкоязычных странах с недавнего времени для диагностики ПМС пользуются валидированным опросником, основывающимся на DSM-IV-TR (Ditzen et al., 2011).

Существование бессимптомного промежутка в фолликулярной фазе овариального цикла подтверждает диагноз ПМС. Если же такого промежутка нет, следует исключить другие причины.

9.6 Лечение

Большинство схем лечения направлено на устранение гормональных флуктуаций или коррекцию регуляторной функции нейромедиаторов. Кроме того, применяются также фитотерапия и немедикаментозные методы лечения (см. табл. 9-3; O'Brian et al., 2007).

Таблица 9-2 Диагностические критерии ПМР

Категория ПМР	Характеристика
ПМР (= ПМС + ПМДР)	• Симптомы появляются при овуляторных циклах • Качественные характеристики симптомов не учитываются • Минимальное количество симптомов не оговаривается • Отсутствие симптомов после окончания менструации и перед наступлением овуляции • Возобновление симптомов в лютеиновую фазу овариального цикла • Симптомы существенно ограничивают повседневную активность пациентки (например, отрицательно сказываются на качестве работы или учебе в школе, на социальной активности, межличностном общении, вызывают дистресс)
Варианты ПМР	
Предменструальное обострение	Симптомы сопутствующих заболеваний перед менструацией значительно усиливаются (например, депрессия, тревога, проявления наркомании, нарушение пищевого поведения, мигрень, гипотиреоз, эндометриоз, синдром раздраженного кишечника, бронхиальная астма, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания)
ПМР, обусловленные неовуляторной активностью яичников	Иногда симптомы бывают обусловлены активностью яичников, которая не связана с овуляторной функцией
ПМР, индуцируемые гестагенами	Появление симптомов связано с гестагенной терапией (например, установкой левоноргестрел-высвобождающего контрацептива, приемом ЧПТ, эстроген-гестагенной гормональной терапией)
ПМР при отсутствии менструации	Симптомы появляются, например, после гистерэктомии с сохранением яичников или после аблации эндометрия

9.6.1 Подавление овуляции

Комбинированные оральные контрацептивы

В начале применения КОК для лечения ПМС однозначный положительный эффект не был отмечен. Возможно, это объясняется типом гестагена (2-е поколение) КОК, который сам может вызвать предменструальноподобный синдром. В 2006 г. в США FDA разрешило применять для лечения ПМС у женщин, желающих предохраняться от беременности контрацептивами, препарат Джес, содержащий 20 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона с укороченным до 4 дней безгормональным периодом (схема приема 24/4) (см. гл. 10.6.2; Lopez et al., 2012). Можно полагать, что и другие КОК, принимаемые по схеме с укороченным безгормональным периодом (21/4 или непрерывный прием), оказывают положительный эффект при ПМС.

Таблица 9-3 Лечение ПМС и ПМДР

Альтернативная и комплементарная медицина (немедикаментозное лечение, которое может быть эффективным)	• Занятия спортом • Релаксация • Рефлексотерапия • Когнитивная терапия • Акупунктура
Альтернативная и комплементарная медицина (витамины, минеральные вещества, фитотерапия – оказывают частичный эффект)	• Кальций в дозе 600 мг 2 раза в сутки • Экстракт прутняка обыкновенного (Vitex agnus-castus) в дозе 20 мг/сут.[1] • Витамин B_6 <100 мг/сут. • Витамин Е в дозе 400 МЕ/сут. • Магний: максимальная доза 200–360 мг 3 раза в сутки (можно ограничиться приемом только в лютеиновую фазу овариального цикла)
Подавление овуляции	• КГК • Агонисты ГнРГ • Эстрадиоловый пластырь • Овариэктомия
Антидепрессанты (непрерывно или только в лютеиновой фазе овариального цикла)	СИОЗС: • Флуоксетин в дозе 20 мг/сут. • Сертралин в дозе 50–150 мг/сут. • Пароксетин в дозе 20–30 мг/сут. • Циталопрам в дозе 20–30 мг/сут. • Эсциталопрам в дозе 10–20 мг/сут. СИОЗСН: • Венлафаксин в дозе 50–200 мг/сут.
Анксиолитики и другие препараты (принимают в лютеиновой фазе овариального цикла)	• Алпразолам (бензодиазепин) • Буспирон (анксиолитик) • Бромокриптин (агонист дофаминовых рецепторов) при мастодинии • Спиронолактон (диуретик) при вздутии живота • НПВС при боли • Прогестерон

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.
[1] Wuttke et al., 2003.

Агонисты ГнРГ

Агонисты ГнРГ в дозе, вызывающей ановуляцию (например, лейпрорелин депо 3,75 мг, гозерелин депо 3,6 мг, назальный спрей бусерелин-депо 100 мкг 3 раза в сутки), способствуют более выраженному уменьшению соматических и поведенческих симптомов ПМС. Эффективность агонистов ГнРГ в субановуляторной дозе (например, бусерелин 100 мкг/сут. интраназально) сопоставима по клиническому эффекту с плацебо.

Для устранения ранних и отдаленных проявлений эстрогенной недостаточности лечение агонистами ГнРГ целесообразно проводить под «прикры-

тием» эстроген-гестагенной терапии в непрерывном режиме или тиболона (см. 18.6.1), несмотря на то что у части пациенток симптомы ПМС и ПМДР возобновляются, хотя и бывают не столь выраженными, как прежде.

Если пациентка принимает агонисты ГнРГ более 6 мес., рекомендуется ежегодно определять плотность костной ткани с помощью ДРА (см. 19.5.1). В случае значительного уменьшения плотности костной ткани прием агонистов ГнРГ следует прекратить (Mortola, 1993).

Эстрадиоловый пластырь

Аппликация эстрадиолового пластыря (100 мкг 2 раза в неделю) в предменструальном периоде подавляет овуляцию (Studd, 2012). Результирующая концентрация эстрадиола в сыворотке крови достигает 250–350 пмоль/л (нормальное значение в пременопаузе). При здоровой матке для защиты эндометрия назначают гестаген (например, ЛНГ-ВМС). Отдаленные результаты такой терапии не изучены.

9.6.2 Антидепрессанты

Только СИОЗС и СИОЗСН положительно сказываются на соматических, поведенческих и психических симптомах у пациенток с ПМС (Brown et al., 2009; Pearlstein, 2012). Ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты и соединения лития такого действия не оказывают.

Эффективны как непрерывный прием этих препаратов, так и прием их только в лютеиновой фазе овуляторного цикла, т.е. со дня овуляции до первого дня менструации. Непрерывное применение более предпочтительно, а сокращенный прием в лютеиновой фазе, например в течение 1 нед., уступает по эффективности как непрерывному приему, так и приему в течение всей лютеиновой фазы. Резкое прекращение приема СИОЗС не вызывает признаков синдрома отмены. Действие СИОЗС, в отличие от эффекта терапии аффективных расстройств, проявляется быстро.

К побочным эффектам при лечении СИОЗС относятся тошнота (примерно у 20% пациенток), бессонница (10%), головная боль (15%), снижение полового влечения (10%); овуляцию эти препараты не нарушают.

9.6.3 Анксиолитики и другие препараты

Прием алпразолама, относящегося к бензодиазепинам, в дозе 0,25–0,5 мг/сут. в лютеиновой фазе овариального цикла уменьшает преимущественно психические симптомы, такие как раздражительность и напряжение, однако этот его эффект менее выражен, чем у СИОЗС. При длительности приема алпразолама в лютеиновой фазе более 1 нед. его следует постепенно отменить в первые дни менструального цикла. При мастодинии может помочь агонист дофаминовых рецепторов бромокриптин (начальная доза 1,25 мг/сут. вечером), а для облегчения психических и соматических симптомов – диуретик спиронолактон (в дозе 50 мг 2 раза в сутки; Wang et al.,

1995); назначают эти препараты с 14-го дня менструального цикла до начала следующей менструации. Прием биоидентичного аналога прогестерона при ПМС отчетливого лечебного эффекта не оказывает (Ford et al., 2012).

Литература

Brown J, O'Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD001396.

Ditzen B, Nussbeck F, Drobnjak S, Spoerri C, Wueest D, Ehlert U. Validierung eines deutschsprachigen DSM-IV-TR basierten Fragebogens zum Prämenstruellen Syndrom. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie 2011; 40: 149–159.

Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD003415.

Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 8. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011.

Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD006586.

Mortola JF. Applications of gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of premenstrual syndrome. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 753–763.

O'Brian PM, Rapkin AJ, Schmidt PJ. The premenstrual syndromes: PMS and PMDD. Informa Healthcare 2007.

O'Brien PM, Bäckstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, Eriksson E, Freeman E, Halbreich U, Ismail KM, Panay N, Pearlstein T, Rapkin A, Reid R, Schmidt P, Steiner M, Studd J, Yonkers K. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. Arch Womens Ment Health 2011; 14: 13–21.

Pearlstein T. Psychotropic medications and other non-hormonal treatments for premenstrual disorders. Menopause Int 2012; 18: 60–64.

Studd J. Treatment of premenstrual disorders by suppression of ovulation by transdermal estrogens. Menopause Int 2012; 18: 65–67.

Wang M, Hammarbäck S, Lindhe BA, Bäckström T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 803–808.

Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus)-pharmacology and clinical indications. Phytomedicine 2003; 10: 348–357.

10 Контрацепция

10.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Индекс Перля:** среднее число зачатий в год у 100 женщин, использующих данный метод контрацепции.
- **Микропили:** КОК, содержащие ЭЭ в дозе <50 мкг.
- **КГК:** комбинированные эстроген-гестагенные препараты, выпускаемые в различных формах: таблетках, в виде пластыря, вагинального кольца.
- **Чисто прогестиновые препараты:** контрацептивные препараты на основе только гестагенов: депонированные инъекционные препараты (например, медроксипрогестерона ацетат с длительностью действия 3 мес.); имплантаты; ЧПТ (таблетки, содержащие только гестаген); безэстрогенные препараты, подавляющие овуляцию; гормон-высвобождающие ВМС (ЛНГ-ВМС) и постконтальные экстренные контрацептивы.
- **Категории противопоказаний к применению различных методов контрацепции (классификация, предложенная ВОЗ):**
  - ВОЗ 1 – отсутствие ограничений для применения метода (**A** [always usable] – всегда применим);
  - ВОЗ 2 – достоинства метода перевешивают его недостатки (**B** [broadly usable] – широко применяется);
  - ВОЗ 3 – недостатки метода перевешивают его достоинства; пациентку следует проинформировать о существовании более предпочтительных методов. Если же она решается на данный метод, то требуется повышенное внимание (**C** [caution/counseling]);
  - ВОЗ 4 – метод противопоказан (**D** [do not use]).

Примерно 39% женщин в репродуктивном периоде (14–44 лет) применяют КОК, среди подростков (14–19 лет) доля девушек, принимающих эти препараты, достигает даже 55%. Презервативами в качестве единственного средства контрацепции или в сочетании с другими контрацептивами пользуются 28% женщин. Контрацептивный пластырь и контрацептивное вагинальное кольцо предпочитают 1% женщин. К помощи гормонального или медьсодержащего ВМС прибегают 6% женщин в репродуктивном периоде (DGGG, 2010).

10.2 Введение

Выбор метода контрацепции основывается на следующих критериях: эффективность, простота использования, период, в течение которого нужна контрацепция, обратимость контрацепции, профиль кровотечений,

Таблица 10-1 Индекс Перля в первый год применения метода контрацепции (цит. по: Trussell, 2011)

Метод	Типичное применение	Идеальное применение
Негормональная контрацепция		
Естественное планирование семьи (симптотермальный метод)	13–20	0,4
Метод лактационной аменореи	5	<2
Прерванный половой акт	22	4
Спермициды	28	18
Презерватив (без спермицидов)		
мужской	18	2
женский	21	5
Диафрагма со спермицидом	12	6
Стерилизация женщины	<1	<1
Вазэктомия	<1	<1
Гормональная контрацепция		
КОК или ЧПТ	9	<1
Контрацептивный гормональный пластырь	9	<1
Контрацептивное вагинальное кольцо	9	<1
ДМПА	6	<1
Имплантат	<1	<1
ВМС	<1	<1

побочные эффекты, риск, стоимость, защита от ИППП, медицинские показания.

10.3 Эффективность

Эффективность метода контрацепции выражают индексом Перля, который равен среднему числу зачатий в год у 100 женщин, практикующих данный метод контрацепции. На индекс Перля влияют приверженность схеме применения метода, правильность применения, возраст пациентки, частота половых контактов и регулярность менструального цикла (табл. 10-1).

10.4 Методы контрацепции

Различают гормональные и негормональные контрацептивы. Гормональные контрацептивы включают две группы: комбинированные эстроген-гестагенные и чисто прогестиновые препараты (табл. 10-2).

Таблица 10-2 Методы и средства негормональной и гормональной контрацепции

Негормональная контрацепция	Гормональная контрацепция	
	комбинированные эстроген-гестагенные препараты	чисто прогестиновые препараты
• Методы естественного планирования семьи • Медьсодержащее ВМС • Вагинальная диафрагма • Посткоитальная контрацепция • Презерватив • Спермициды • Трубная стерилизация • Стерилизация мужчин	• КОК • Контрацептивное вагинальное кольцо • Контрацептивный гормональный пластырь	• Депонированные препараты гестагенов • Имплантаты • ЧПТ • Безэстрогенные препараты, подавляющие овуляцию • Гормональные ВМС (ЛНГ-ВМС) • Посткоитальная (экстренная) контрацепция

10.5 Негормональные контрацептивы

10.5.1 Контрацепция без применения контрацептивных средств

Такая контрацепция заключается в предотвращении зачатия с помощью соответствующего сексуального поведения. К ней относятся метод естественного планирования семьи, который состоит в наблюдении за естественными проявлениями фертильной и нефертильной фаз овуляторного цикла. Предпосылками для использования этого метода являются высокий уровень дисциплинированности пациентки (приверженность к схеме контрацепции) и регулярность менструального цикла.

Метод, основанный на наблюдении за шеечной слизью

При данном методе контрацепции женщина отслеживает состояние шеечной слизи. Фертильная фаза овуляторного цикла начинается с появления первых признаков секреции слизи и заканчивается на третий день после изменения ее качества, т.е. когда слизь мутнеет или не выявляется.

Температурный метод

При температурном методе контрацепции женщина измеряет каждое утро с помощью термометра со специальной градуировкой температуру в полости рта или в заднем проходе (но не в подмышечной впадине). Повышение уровня прогестерона в крови после овуляции вызывает подъем температуры тела на 0,2–0,4°C. Нефертильная фаза овуляторного цикла начинается через 3 дня после повышения температуры тела.

Симптотермальный метод
Из различных методов, предлагаемых для естественного планирования семьи, наиболее надежным является симптотермальный, который представляет собой сочетание температурного метода и метода, основанного на наблюдении за шеечной слизью.

Метод лактационной аменореи
Применение метода лактационной аменореи представляет собой особую форму естественного планирования семьи, заключающуюся в подавлении созревания фолликулов грудным вскармливанием. Вероятность наступления беременности на фоне лактации составляет лишь 2%, если удовлетворяются следующие три критерия: после родов прошло не более 6 мес., кормление осуществляется исключительно грудью и сохраняется аменорея. Интервалы между кормлениями ночью также не должны превышать 4–6 ч.

10.5.2 Медьсодержащие внутриматочные средства

Медьсодержащее ВМС (спираль) представляет собой пластиковый стержень с навитой на него медной проволокой, оказывает спермицидное действие, повреждает бластоцисту и нарушает процесс имплантации плодного яйца в эндометрий. Срок, на который устанавливается медьсодержащее ВМС, зависит от типа ВМС и может достигать 10 лет.

К возможным побочным его действиям относятся дисменорея, маточное кровотечение, восходящая инфекция половых путей (в основном в первые 6 месяцев после установления ВМС) и перфорация матки (примерно 1–3 случая на 1000 женщин с установленным ВМС).

Особой формой медьсодержащих ВМС является GyneFix®. Оно лишено каркаса и представляет собой полиэтиленовое волокно, на которое нанизано шесть подвижных медных цилиндриков. Его устанавливают, заякоривая в области дна матки.

При установке ВМС следует выполнить следующие условия:

- предварительно, а также после установки уточнить, нет ли беременности, инфекции половых путей (включая хламидиоз) и аномалий развития матки; результаты цитологического исследования мазков с шейки матки за последние 12 месяцев должны быть нормальными;
- учитывать время установки ВМС:
  - обычно оно должно соответствовать 2–6-му дню менструального цикла;
  - при посткоитальной контрацепции: до 5-го дня после незащищенного полового акта;
  - в послеродовом периоде: 6 нед. после родов при полном грудном вскармливании и на фоне полной аменореи (после кесарева сечения – не ранее 10–12 нед.) или интраоперационно (например, после отслойки плаценты);

- выполнить премедикацию: например, назначить диклофенак в дозе 50 мг (1 суппозиторий) примерно за 1 ч до планируемой установки ВМС;
- осуществлять контроль состояния пациентки: обследование через 6 нед. и через 6 мес. после установки ВМС (исследование в зеркалах, УЗИ, при необходимости – пальпация, микроскопия нативного препарата), затем 1 раз в 6 мес. – 1 год.

10.5.3 Контрацепция с помощью диафрагмы

Влагалищная диафрагма представляет собой барьерное контрацептивное средство – эластическую мембрану с утолщенным в виде валика краем, которое препятствует контакту сперматозоидов с влагалищной частью шейки матки (контрацепция обеспечивается механически и за счет применения спермицидного средства). Женщина вставляет диафрагму перед половым актом во влагалище между задним его сводом и лобковым симфизом и после полового акта оставляет там на 6–8 ч (не более 24 ч).

Предпосылки для применения: отсутствие инфекций половых путей, аномалий развития влагалища, отсутствие в анамнезе операций на влагалище; диафрагмой нельзя пользоваться в послеродовом периоде.

Противопоказания: анатомические особенности, аллергия на латекс, острая инфекция мочеполового тракта.

10.5.4 Контрацепция с помощью шеечных колпачков

Шеечный колпачок, как и диафрагма, является барьерным контрацептивным средством, сделанным из пластика или резины, которое врач надевает на влагалищную часть шейки матки для предотвращения ее контакта со спермой. Шеечный колпачок можно оставлять во влагалище до 3 нед.

Предпосылки для применения: отсутствие инфекций половых путей, аномалий развития влагалища и шейки матки, отсутствие в анамнезе разрывов шейки матки и ее конизации, нормальный результат цитологического исследования мазка с шейки матки, отсутствие эндометриоидных гетеротопий в области сводов влагалища.

10.5.5 Контрацепция с помощью презерватива

Презервативы изготавливают из латексной или безлатексной мембраны толщиной 0,06–0,07 мм. Следует обращать внимание на качество изготовления изделия (оно должно быть сертифицировано) и не применять его с кремами, содержащими минеральные масла.

10.5.6 Контрацепция с помощью спермицидов

Спермициды, например ноноксинол-9, октоксинол-9 и менфегол, представляют собой средства для контрацепции, которые вызывают химиче-

скую инактивацию сперматозоидов. Выпускают эти средства в различных формах (пены, геля, овулей, крема), а также наносят на презервативы. Овули (вагинальные суппозитории яйцевидной формы) вводят за 10–30 мин до полового акта, действие их продолжается не более 1 ч. Гель, пену, крем наносят непосредственно перед половым актом. Перед каждым следующим половым актом их следует наносить снова.

10.5.7 Трубная стерилизация

Трубная стерилизация состоит в механическом нарушении непрерывности маточной трубы. Надежность этого метода контрацепции зависит от техники хирургического вмешательства. При электрокоагуляции маточной трубы ее прижигают на протяжении 1 см, отступив дистально от перешейка на ширину пальца; наступление беременности отмечается в 1 случае на 1000 операций. Вопрос о возможном риске овариальной недостаточности и раннем наступлении менопаузы в результате нарушения кровоснабжения яичников, связанного с пересечением яичниковой ветви маточной артерии при расширенной коагуляции, в настоящее время является предметом дискуссий. Время, на которое может ускориться наступление менопаузы, в любом случае не превышает нескольких месяцев.

Предпосылки для трубной стерилизации: свободный хирургический доступ к маточным трубам, низкий анестезиологический риск. Операцию следует планировать на первую половину менструального цикла.

10.5.8 Стерилизация мужчин

Стерилизацию мужчин осуществляют путем перевязки или резекции семявыносящего протока. Азооспермия достигается через 2–3 мес. Частота случаев наступления беременности составляет 1:400.

Предпосылки для стерилизации: отсутствие воспалительного процесса, инфекции, системных заболеваний, варикоцеле, грыжи. Через 3 мес. после операции показано контрольное исследование с получением спермограммы, которое затем повторяют, пока не будет достигнута азооспермия.

10.6 Гормональная контрацепция

10.6.1 Общие сведения

Эффект гормональных контрацептивов обеспечивается в основном гестагенами. Они подавляют овуляцию и вызывают неблагоприятные для зачатия изменения эндометрия, шеечной слизи и трубного секрета. Эстрогенный компонент этих препаратов стабилизирует менструальный цикл и за счет подавления секреции ФСГ тормозит созревание фолликулов.

Из перечисленных частичных эффектов гестагенов антиандрогенный эффект имеет наибольшее практическое значение для лечения андрогенизации. Этот эффект при приеме КОК обусловлен:

- подавлением секреции ГТГ и в результате – снижением продукции андрогенов яичниками;
- усилением синтеза ГСПГ, что приводит к снижению концентрации свободных андрогенов в сыворотке крови;
- подавлением синтеза андрогенов в надпочечниках (предположительный механизм: индукция КОК образования глобулина, связывающего АКТГ → стимуляция коры надпочечников → повышение уровня общего кортизола → снижение секреции АКТГ);
- конкурентной блокадой андрогенных рецепторов гестагенами (ципротерона ацетатом, хлормадинона ацетатом, диеногестом, дроспиреноном).

Гестагены по убыванию силы антиандрогенного эффекта располагаются в следующем порядке: ципротерона ацетат → хлормадинона ацетат → диеногест → дроспиренон. При симптомах андрогенизации не следует назначать КОК, содержащие гестагены левоноргестрел и норэтистерона ацетат, а также парентеральные контрацептивы.

Гормональные контрацептивные препараты, содержащие эстрогены и гестагены, выпускаются в разных формах (моно- и многофазные препараты) и применяются в различных схемах: 21–26-дневный цикл с 2–7-дневным перерывом (безгормональным периодом), в режиме пролонгированного цикла (3–4 мес. с последующим 7-дневным перерывом) или непрерывного приема. Безопасность применения КОК в режиме пролонгированного цикла и непрерывного приема пока недостаточно изучена.

10.6.2 Комбинированные препараты, подавляющие овуляцию

Комбинированные препараты, подавляющие овуляцию, выпускаются в двух формах: для приема внутрь (таблетки, например контрацептивы линейки МОДЭЛЛЬ [ПРО, ТРЕНД, ЛИБЕРА, ПЬЮР]) и для парентерального применения (пластырь Евра® и вагинальное кольцо НоваРинг®).

Предпосылки для применения

- Анамнез: семейный анамнез, не отягощенный по нарушениям свертывания крови, тромбофилии, тромбозу глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, сердечно-сосудистым заболеваниям (например, артериальной гипертензии, инфаркту миокарда, нарушению мозгового кровообращения); отсутствие других противопоказаний: семейной гиперлипидемии, сахарного диабета, заболеваний крови, аденомы печени, эстрогензависимой злокачественной опухоли, аномалий развития (особенно пороков сердца).
- Клиническое состояние (общее): артериальное давление (АД), рост и масса тела; желтуха, рак половых органов, кровотечения; у женщин

с массой тела >90 кг эффективность контрацептивного пластыря Евра® не гарантирована.

- Клиническое состояние (гинекологический статус): исследование в полном объеме (за исключением случаев осмотра девственниц), в том числе цитологическое исследование мазков с шейки матки, нативного препарата, пальпация молочных желез; возможность неправильного применения вагинального кольца НоваРинг® в случае пролапса матки, цисто- или ректоцеле, хронического запора.
- Лабораторное исследование (только при настораживающих анамнестических данных): уровень сахара в крови, липидный профиль, показатели свертывания крови, уровень креатинина в сыворотке крови, скрининг на сахарный диабет, тромбофилию; анализ мочи (белок, сахар, при необходимости – тест на беременность).
- Разъяснительная беседа с пациенткой относительно дозы препарата, безопасности применения, побочных эффектов и риска (см. ниже), о мерах предосторожности: незамедлительное прекращение приема при появлении симптомов, составляющих мнемоническую аббревиатуру ACHES (*англ.*, боли): **A** (**a**bdominal pain) – боль в животе; **C** (**c**hest pain) – боль в груди; **H** (**h**eadache) – головная боль/мигрень; **E** (**e**ye swelling) – расстройство зрения; **S** (**s**welling of the legs) – отек ног.
- Контрольное обследование: через 3 мес. после начала применения, затем каждые 6–12 месяцев (обращают внимание на переносимость препаратов, побочные эффекты, дисциплинированность пациентки, АД, массу тела).

Примечание. Рекомендации по объему исследований перед началом применения КГК отчасти зависят от страны пребывания пациентки. По рекомендациям ВОЗ, достаточным является минимальный объем, основывающийся на анамнезе и измерении АД.

Дополнительные полезные эффекты

Помимо контрацептивного действия, препараты, подавляющие овуляцию, обладают также целым рядом других полезных эффектов, которые присущи КГК:

- уменьшают кровотечение и другие симптомы, связанные с менструацией, – меноррагию (см. 8.6.2), дисменорею (см. гл. 7), ПМС (см. гл. 9), менструальную мигрень;
- оказывают действие (хотя и незначительное) при овариальных кистах;
- снижают андрогенизацию (см. гл. 11);
- уменьшают симптомы гинекологических заболеваний, в частности миомы матки (уменьшают кровотечение), эндометриоза (облегчают боль);
- снижают риск заболевания раком эндометрия, яичника, толстой кишки.

Противопоказания

В рекомендациях ВОЗ по применению КГК приводятся следующие абсолютные противопоказания (см. также гл. 10.7):

- лактация в первые 6 недель послеродового периода;
- возраст старше 35 лет и выкуривание ≥15 сигарет в день;
- артериальная гипертензия: систолическое АД ≥160 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥100 мм рт.ст.;
- изменения сосудов при артериальной гипертензии;
- наличие нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- ВТЭ на момент обращения или в анамнезе;
- тромбофилия;
- большие хирургические вмешательства и связанная с ними длительная иммобилизация;
- стенокардия в анамнезе или при обращении;
- инсульт в анамнезе;
- комбинированный клапанный порок сердца;
- мигрень без ауры у пациенток в возрасте 35 лет и старше;
- мигрень с аурой;
- рак молочной железы;
- сахарный диабет, осложненный нефро-, невро- или ретинопатией либо возникший более 20 лет назад;
- острый вирусный гепатит;
- декомпенсированный цирроз печени;
- аденома и рак печени.

Другими противопоказаниями в соответствии с Немецким каталогом лекарственных средств («Красный список» – Rote Liste®), главной базой данных по лекарственным средствам в Германии, являются: панкреатит с выраженной триглицеридемией на момент обращения или в анамнезе, гиперплазия эндометрия, острые и хронические заболевания печени, а также состояние после перенесенного заболевания печени, если биохимические показатели ее функции не нормализовались, нарушение секреции и оттока желчи, гестационный герпес в анамнезе, отосклероз, проявившийся дальнейшим ухудшением слуха в период предшествующей беременности, тяжелая форма ожирения, серповидно-клеточная анемия, вагинальное кровотечение неясной природы.

Побочные эффекты

Первое время после начала применения КГК наблюдается ряд побочных эффектов, которые, однако, в течение последующих нескольких месяцев постепенно уменьшаются или исчезают: кровотечение (см. 8.3.4), метеоризм, тошнота, увеличение массы тела (в исследованиях не доказано), аффективные расстройства, нагрубание молочных желез, головная боль, аллергические кожные реакции при аппликации контрацептивного пластыря и бели при применении контрацептивного вагинального кольца.

Вопрос о влиянии КОК на половое влечение окончательно не изучен и является предметом дискуссий. В тех случаях, когда снижение полового влечения сопровождается сухостью влагалища и диспареунией (см. 14.3.5),

можно рекомендовать симптоматическое лечение негормональными средствами или КОК с более высоким содержанием эстрогенов. Можно попытаться также перейти на другой препарат, который оказывает частичный андрогенный эффект, например левоноргестрел (см. табл. 2-1).

Риск

При назначении пациенткам КГК следует предупредить их также о сердечно-сосудистом и онкологическом риске.

Если у пациентки нормальное АД, она не курит и у нее нет других факторов риска артериального тромбоза, то прием КОК, в которых доза ЭЭ составляет ≤35 мкг/сут., не повышает риск инфаркта миокарда и инсульта (табл. 10-4). Прием КОК не повышает также риск ИБС в будущем.

Как и в случае гестагенов 3-го поколения, прием КОК с дроспиреноном, по данным трех обсервационных исследований (Lidegaard et al., 2009, 2011; van Hylckama Vlieg et al., 2009) и двух исследований типа «случай–контроль» (Parkin et al., 2011; Jick et al., 2011), повышает риск ВТЭ, однако в двух других проспективных исследованиях различий в риске между дроспиреноном и другими контрацептивами, не содержащими дроспиренон, выявлено не было (Dinger et al., 2007; Seeger et al., 2007).

Вопрос о влиянии КГК на риск заболевания раком молочной железы вызывает споры, но риск развития рака шейки матки, по-видимому, повышен (что, возможно, объясняется действием метаболита эстрогенов, содержащихся в контрацептивах, как кофактора в повышенной пролиферации клеток у женщин, часто меняющих полового партнера, которые инфициро-

Таблица 10-4 Риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, принимающих КОК (цит. по: Petitti, 2003)

Показатель	Возраст, годы		
	20–24	30–34	40–44
Количество случаев инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения (ишемии мозга), наблюдающихся сверх среднего показателя, при применении КОК (на 100 000 женщин в год)			
Некурящие	0,4	0,6	2
Курящие	1	2	20
Женщины с артериальной гипертензией	4	7	29
Случаи смерти, ассоциированной с беременностью (на 100 000 живорожденных детей)*	10	12	45
Количество случаев ВТЭ, наблюдающихся сверх среднего показателя, при применении КОК (на 100 000 женщин в год)			
Норэтистерон, норэтистерона ацетат, левоноргестрел	6	9	12
Дезогестрел или гестоден	16	23	30

* Приводится для сравнения.

ваны онкогенным вирусом папилломы человека), как и риск злокачественной опухоли мозга.

Лекарственное взаимодействие

Следующие средства: фенобарбитал, фенитоин, гризеофульвин, рифампицин, препараты зверобоя – усиливают метаболизм КОК и, следовательно, снижают их контрацептивный эффект.

Противоположное действие оказывает флуконазол при назначении вместе с КОК, т.е. снижает метаболизм КОК и тем самым повышает уровень ЭЭ в сыворотке, однако клиническое значение такого повышения пока не ясно.

Начало применения комбинированных гормональных контрацептивов

- При классической схеме препарат начинают принимать в первый день менструального цикла, после чего нет необходимости в каких-либо дополнительных методах контрацепции.
- «Быстрый старт» (прием начинают в день назначения препарата) (рис. 10-1).
- Прием начинают в воскресенье во избежание кровотечения отмены в конце недели.

Пропущенный прием нескольких таблеток комбинированных оральных контрацептивов

- Пропущена 1 таблетка: необходимо сразу же принять пропущенную таблетку, следующая таблетка принимается в положенное время. Дополнительных мер контрацепции не требуется.
- Пропущены 2 таблетки и более и незащищенный половой акт на первой неделе: постконтальная экстренная контрацепция и в течение последующих 7 дней предохранение негормональными методами контрацепции.
- Пропущены 2 таблетки и более с начала второй недели: необходимо сразу принять одну из пропущенных таблеток и продолжить далее принимать следующие таблетки в положенное время. В течение следующих 7 дней дополнительно предохраняться негормональными контрацептивами.
- Если после последней пропущенной таблетки в упаковке остается ≥7 таблеток, следует закончить прием таблеток из этой упаковки и начать, как обычно, безгормональный период.
- Если после последней пропущенной таблетки в упаковке остается <7 таблеток, следует закончить упаковку и на следующий день начать другую.

Внимание! О толерантности к гестагенным препаратам см. 10.6.3.

Смена метода контрацепции

В таблице 10-5 показано, как можно перейти от одного метода контрацепции (1-й столбец) к другому (соответствующие ячейки).

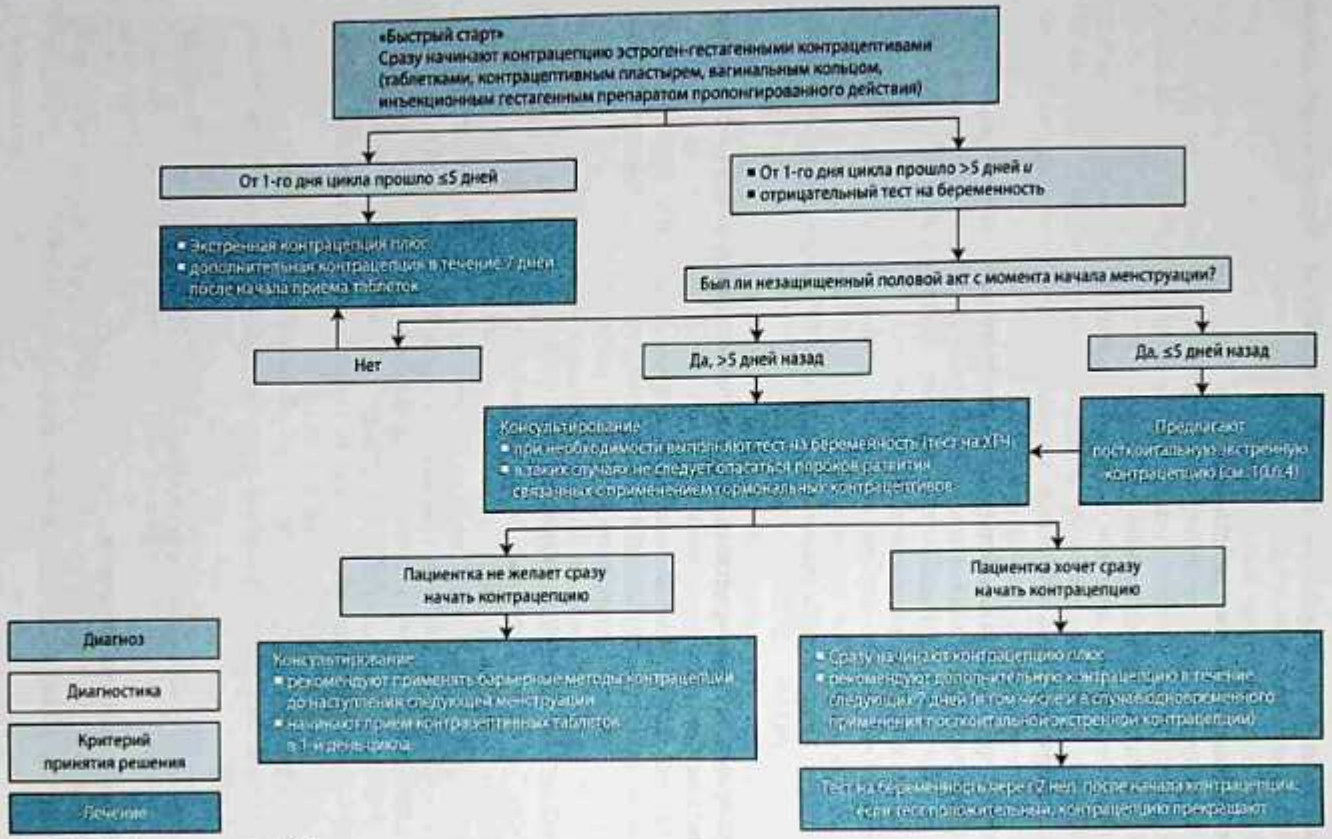


Рис. 10-1 Начало терапии КГК.

Таблица 10-5 *Смена метода контрацепции (по материалам сайта www.reproductiveaccess.org)*

	КОК	Пластырь	Кольцо	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
КОК	Отказ от безгормонального периода	Приклеивают за 1 день до прекращения приема КОК	Отказ от безгормонального периода	Инъекцию выполняют за 7 дней до отмены КОК или удаления КП/КВК	Устанавливают за 4 дня до отмены КОК/удаления КП/КВК	Устанавливают максимум через 5 дней после отмены КОК/удаления КП/КВК	Устанавливают за 7 дней до отмены КОК/удаления КП/КВК
Пластырь	Прием КОК начинают за 1 день до удаления пластыря/кольца	–	–				
Кольцо		Приклеивают за 2 дня до удаления кольца					
ДМПА	КОК/пластырь/кольцо начинают применять максимум через 15 нед. после последней инъекции ДМПА			–	Устанавливают максимум через 15 нед. после последней инъекции	Устанавливают максимум через 16 нед. после последней инъекции	Устанавливают максимум через 15 нед. после последней инъекции
Имплантат	КОК/пластырь/кольцо начинают применять за 7 дней до удаления имплантата/ВМС			Инъекцию выполняют за 4 дня до удаления имплантата/ВМС	–	Устанавливают максимум через 5 дней после удаления имплантата	Устанавливают через 7 дней после удаления имплантата
Cu-ВМС					Устанавливают за 7 дней до удаления ВМС	–	Прямая замена + 7 дней дополнительной контрацепции
ЛНГ-ВМС						Прямая замена	–

Cu-ВМС – медьсодержащее ВМС; КП – контрацептивный пластырь, КВК – контрацептивное вагинальное кольцо.

10.6.3 Гестагенные препараты

В Немецком каталоге лекарственных средств («Красный список») многие из противопоказаний приводятся на основании данных для КГК, так как безопасность чисто гестагенных препаратов у женщин, принимающих КГК, отдельно не исследована.

Поэтому между предостережениями, приведенными в инструкции, прилагаемой к упаковке лекарства, и рекомендациями, разработанными ВОЗ, существует расхождение. Так, например, гестагенные монопрепараты рекомендуются в тех случаях, когда КГК противопоказаны, например когда пациентка страдает мигренью, или она старше 35 лет и курит и/или страдает ожирением, в послеродовом периоде, при ВТЭ, ИБС, цереброваскулярной патологии или артериальной гипертензии с артериосклерозом в анамнезе, а также при гипертриглицеридемии, системной красной волчанке с поражением сосудов или почек либо при антифосфолипидном синдроме (см. 10.7.4).

Предпосылки для назначения гестагенных препаратов такие же, как для применения КГК (см. 10.6.2).

Гестагены, принимаемые внутрь

К гестагенам, принимаемым внутрь (таблетки, содержащие только гестаген), относятся мини-пили* (норэтистерона ацетат, левоноргестрел) и безэстрогенный препарат дезогестрел (Чарозетта®, МОДЭЛЛЬ МАМ), блокирующий овуляцию. Эти препараты принимают ежедневно. Мини-пили не вызывают подавления овуляции и имеют иной механизм контрацептивного действия, который характерен для гестагенных препаратов (см. 10.6.1). Их следует принимать регулярно, допустимое время задержки составляет 3 ч.

В отличие от мини-пили непрерывный ежедневный прием 75 мкг дезогестрела блокирует овуляцию. Допустимое время задержки приема дезогестрела больше, чем у мини-пили, и составляет 12 ч. Принимать препарат начинают в первый день цикла. В течение первой недели приема мини-пили необходима дополнительная контрацепция негормональными методами.

Противопоказания: в соответствии с Немецким каталогом лекарственных средств к противопоказаниям относятся осложненная беременность, тяжелые заболевания печени (включая опухоли и холестатическую желтуху), вагинальные кровотечения неустановленной природы (в анамнезе или на момент обращения), острая ВТЭ, гормонально-зависимая злокачественная опухоль.

Побочные эффекты: кровотечение, образование овариальных кист, появление угревой сыпи; изменения в массе тела и головная боль наблюдаются редко.

---

* В РФ столь однозначного разделения на мини-пили и дезогестрел нет. Более того, на отечественном фармацевтическом рынке для плановой (не экстренной) контрацепции лицензированы только дезогестрелсодержащие ЧПТ. Но в данной книге под термином «мини-пили» здесь и далее будут подразумеваться таблетированные препараты любых гестагенов, кроме дезогестрела. – *Прим. ред.*

Риск. Результаты эпидемиологических исследований не выявили повышенного риска инфаркта миокарда, инсульта, ВТЭ или рака молочной железы. Риск сахарного диабета у женщин в период лактации, у которых был выявлен диабет беременных, оказался повышенным (при применении гестагенных контрацептивов в период лактации при высоком риске сахарного диабета рекомендуется мониторинг толерантности к глюкозе).

Гормональные имплантаты

Имплантат Импланон НКСТ® сравним по своему эффекту с безэстрогенным препаратом Чарозетта, блокирующим овуляцию. Его устанавливают под кожу внутренней поверхности плеча, предпочтительно в период с 1-го по 5-й день цикла, в течение 5 дней после аборта, в течение 21 дня после родов или через 28 дней после родов при лактации.

Местные осложнения при применении гормонального имплантата редки. Тем не менее перед установкой имплантата необходимо убедиться в возможности выполнения этой операции. Имплантат содержит латекс, лактозу, никель или другие металлы.

Эффективность контрацепции проверяют через 24 ч после имплантации. Вначале имплантат выделяет ежедневно 60–70 мкг этоногестрела (активный метаболит дезогестрела), затем количество его уменьшается до 25 мкг/сут. У женщин с ИМТ >30 эффективность контрацепции не изучена. Поэтому некоторые авторы рекомендуют при массе тела >80 кг менять имплантат уже через 2,5 года.

Противопоказания: такие же, как у мини-пили (см. 10.6.3).

Побочные эффекты: кровотечение, головная боль, увеличение массы тела, угревая сыпь, нагрубание молочных желез, аффективные расстройства, боль в животе (соответственно <15%).

Риск. Гормональный имплантат не влияет на уровень липидов в крови и метаболизм в печени, не повышает риск инфаркта миокарда, инсульта и ВТЭ (по результатам клинических испытаний). В отличие от инъекционных гестагенных препаратов пролонгированного действия имплантат не вызывает эстрогенной недостаточности, которая могла бы обусловить остеопороз и связанные с ним негативные последствия.

Инъекционные гестагенные препараты пролонгированного действия

Имеются три разных препарата, блокирующих овуляцию: норэтистерона ацетат (Noristerat®), вводимый внутримышечно, ДМПА, в котором содержится 150 мг действующего вещества для внутримышечного введения (Депо-Провера®), и препарат Sayana®, который содержит 104 мг действующего вещества для подкожного введения*.

---

* В настоящее время в РФ инъекционные прогестагены для контрацепции не лицензированы, однако на рынке имеются препараты ДМПА, лицензированные для применения в онкологической практике. – *Прим. ред.*

Первую инъекцию выполняют между 1-м и 7-м днями менструального цикла. Фармакологически эффективная концентрация препарата в сыворотке крови достигается в течение 24 ч после инъекции. Концентрации ДМПА поддерживаются на относительно высоком уровне, поэтому у пациенток с ожирением и при одновременном применении других лекарств контрацептивная эффективность препарата не снижается.

В идеале следующую инъекцию следует выполнить через 12 нед. В случае ДМПА, вводимого внутримышечно, инъекцию можно задержать еще на 2 нед., т.е. выполнить ее через 14 нед. после предыдущей. Если инъекция выполняется в более отдаленные сроки, то перед ее выполнением следует исключить беременность. В случае более раннего введения этого препарата инъекцию можно выполнить не ранее чем через 10 нед. после предыдущей.

Концентрация прогестерона в сыворотке крови через несколько месяцев после инъекции ДМПА низкая (<0,4 нг/мл ≈ 1,272 нмоль/л). Сывороточная концентрация эстрадиола (E_2) колеблется, но у женщин, которые применяют гестагены длительное время, она обычно более низкая, чем у женщин с нормальным менструальным циклом (в среднем 40 пг/мл ≈ 146,84 пмоль/л).

Дополнительные полезные эффекты: уменьшение дисменореи и менорраги, профилактика кровоизлияния в желтое тело при одновременном получении пациенткой антикоагулянтов (риск возникновения гематомы в месте инъекции, по-видимому, не увеличивается, имеющиеся данные недостаточны), протективное действие в отношении гиперплазии эндометрия, снижение риска ВЗОМТ, облегчение боли при эндометриозе и отсутствие лекарственного взаимодействия.

Противопоказания. В Немецком каталоге лекарственных средств («Красный список») указываются следующие противопоказания: осложненное течение беременности в анамнезе, тяжелые заболевания печени, холестатическая желтуха, опухоль печени на момент обращения или в анамнезе, вагинальное кровотечение неясной природы, острая ВТЭ, гормонально-зависимая опухоль, заболевание артерий или сердца в анамнезе или на момент обращения, сахарный диабет с ангиопатией, нарушение жирового обмена; при применении ДМПА к этим противопоказаниям добавляются также ферментопатии (например, синдром Дубина–Джонсона и синдром Ротора), 6-недельный период перед операцией, иммобилизация, порфирия, осложненное течение беременности в анамнезе (желтуха, зуд, отосклероз, гестационный герпес), одновременный прием аминоглутетимида, повышенный риск остеопороза и планируемая в течение предстоящего года беременность.

Побочные эффекты (>5%): кровотечение, мажущие выделения (особенно в первый месяц применения препарата) и аменорея (при длительном применении примерно у 75% пациенток), увеличение массы тела (данные противоречивы; в исследованиях отмечена прибавка до 3–6 кг, особенно у подростков, склонных к ожирению), головная боль, боль в животе, раздражительность, ощущение оглушенности, снижение полового влечения, метеоризм.

Риск: снижают риск развития рака эндометрия и, насколько известно, не влияют на риск заболевания раком яичника, шейки матки, молочной железы и печени.

Гипоэстрогения, наблюдающаяся при применении ДМПА (но отсутствующая в случае применения ЧПТ и имплантатов), неблагоприятно сказывается на течении артериальной гипертензии, ИБС, цереброваскулярной патологии и сахарного диабета.

В связи с данными о повышенном риске ВТЭ при применении ДМПА отношение к назначению этого препарата женщинам, у которых выявлено несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, должно быть сдержанным (см. 10.7.3). У пациенток, применяющих ДМПА, по сравнению с женщинами, которые не пользуются этим препаратом, в течение первого года плотность кости (бедренной и позвонков) снижается на 0,5–3,5%, второго года – на 5,7–7,5%. Однако пока не ясно, повышает ли такое уменьшение плотности костной ткани риск переломов при отсутствии других патологических изменений. Кроме того, не известно также, препятствует ли применение ДМПА достижению максимальной костной массы (peak bone mass) у подростков и достигает ли максимальная костная масса нормальных значений у взрослых женщин, которые перестают применять ДМПА перед наступлением климакса.

Измерение плотности костной ткани до назначения ДМПА или на фоне его применения не показано. ДМПА-обусловленному уменьшению плотности костной ткани могла бы воспрепятствовать эстрогенная терапия. Однако недостаток данных по этому вопросу пока не позволяет во всех случаях применения ДМПА рекомендовать заместительную эстрогенную терапию. Тем не менее важно, чтобы пациентки принимали достаточно кальция и витамина D и соблюдали должный уровень двигательной активности.

Внутриматочная контрацепция гестагенами

При введении гормонального ВМС Мирена® оно высвобождает ежедневно 20 мкг ЛНГ в течение более 5 лет, что вызывает обратимую атрофию эндометрия. Концентрация ЛНГ в сыворотке крови в первые недели после установки ЛНГ-ВМС достигает 150–200 пг/мл и в дальнейшем снижается. Это соответствует половине концентрации гестагена, которая отмечается при установке гестагенного имплантата, и ниже концентрации, обеспечиваемой ЧПТ, тем не менее у некоторых пациенток такая концентрация ЛНГ может вызвать побочные эффекты.

Созревание фолликулов и овуляция частично подавляются, даже если 75% менструальных циклов бывают овуляторными (Lähteenmäki et al., 2000). Ниже приводится ожидаемый профиль кровотечений при установленном ЛНГ-ВМС:

- через 6 мес. в 44% случаев наблюдается аменорея, в 25% – олигоменорея, в 25% – мажущие выделения, в 6% – эу- или гиперменорея;
- через 2 года в 50% случаев наблюдается аменорея, в 25% – олигоменорея, в 11% – мажущие выделения, в 14% – эу- или гиперменорея.

Дополнительные полезные эффекты: уменьшение дисменореи, объема менструальной крови, протективное действие на эндометрий при эстрогенной терапии, проводимой в пери- и постменопаузе (в Германии применение гормонального ВМС для получения перечисленных эффектов выходит за рамки показаний, обозначенных в инструкции, в отличие, например, от Швейцарии, где эти эффекты отмечены в официальных показаниях к применению ВМС, выделяющих гестаген), облегчение боли, удлинение сроков возникновения рецидивов при эндометриозе, снижение риска ВЗОМТ, возможность лечения гиперплазии эндометрия без признаков атипии.

Противопоказания. В соответствии с Немецким каталогом лекарственных средств («Красный список») противопоказаниями к установке гормонального ВМС являются беременность, острые, подострые и хронические инфекции половых путей, острое или рецидивирующее ВЗОМТ, злокачественная опухоль половых органов, врожденные или приобретенные анатомические дефекты матки или ее шейки, гипоплазия или крайне выраженные аномалии положения матки, кровотечение из половых путей неясной природы, нарушение свертывания крови, послеродовой эндометрит или септический аборт в предшествующие 3 месяца, цервицит, дисплазия шейки матки, заболевания, ассоциированные с высоким риском инфекции, острые заболевания или опухоли печени.

Примечание: ВОЗ в качестве противопоказаний приводит также рак молочной железы.

Побочные эффекты. Нагрубание молочных желез, андрогенизация, аффективные расстройства, увеличение массы тела, тошнота, головная боль (из-за гормональных побочных эффектов ЛНГ-ВМС у 12% пациенток в первые 5 лет приходится извлекать). Другие побочные эффекты и осложнения, а также способы их устранения приводятся далее.

Риск: у пациенток с ВИЧ-инфекцией гормональное ВМС не повышает риск ВЗОМТ, а также риск заражения ВИЧ-отрицательного полового партнера, оно не увеличивает риск бактериемии при клапанных пороках сердца (профилактика эндокардита при установленном ВМС не требуется, если исключена инфекция половых путей), не повышает риск кровотечения у получающих антикоагулянты; после эмболизации маточной артерии у пациенток с миомой матки устанавливать гормональное ВМС можно только через 3–6 мес.; снижает риск рака эндометрия и шейки матки и, насколько известно, не повышает риск рака молочной железы.

Тактика при осложнениях (при применении медьсодержащего ВМС и ЛНГ-ВМС):

- **Экспульсия:** у 3–10% пациенток в первый год после установки ВМС происходит его экспульсия или дислокация вне полости матки. Факторы, предрасполагающие к данному осложнению: отсутствие родов в анамнезе, меноррагия, тяжелая дисменорея, экспульсия ВМС в анамнезе, возраст моложе 20 лет и установка ВМС сразу после родов. При подозрении на выпадение ВМС из полости матки следует выполнить УЗИ, чтобы убедиться в отсутствии ВМС в полости матки, и рентгенографию для исключения миграции ВМС в брюшную полость или полость малого таза.

- **Неоптимальное положение ВМС:** примерно в 10% случаев положение ВМС после установки оказывается неоптимальным. Если речь идет о случайном выявлении такого положения и отсутствии каких-либо симптомов у пациентки и ВМС располагается вблизи дна матки, то удалять его не обязательно. Если же ВМС расположено вблизи шейки матки и высока вероятность незаметной экспульсии, то его рекомендуется удалить и заменить новым.
- **Отсутствие видимых нитей ВМС:** отсутствие нитей ВМС при осмотре шейки матки наблюдается в следующих случаях:
  - ВМС на месте, но нити порвались или втянулись в цервикальный канал или полость матки, если она достаточно большая;
  - произошла экспульсия ВМС;
  - ВМС проникло в миометрий или мигрировало в брюшную полость в результате перфорации матки. В таком случае следует выполнить тест на беременность:
    - если тест на беременность положительный, тактика такая, как описано ниже: см. «Беременность»;
    - если тест на беременность отрицательный и в шейке матки видны нити, следует попытаться удалить ВМС с помощью зажима; назначения антибиотиков с профилактической целью не требуется.
    - если тест на беременность отрицательный и нити ВМС в шейке матки не видны, следует выполнить УЗИ и при необходимости обзорную рентгенографию живота и таза (см. выше: «Экспульсия»); если ВМС внедрилось в миометрий или мигрировало в брюшную полость, необходимо его хирургическое удаление.
- **Ощущение нитей ВМС половым партнером:** слишком короткие нити ВМС при половом акте могут вызвать у партнера раздражение полового члена, поэтому их следует подрезать на расстоянии 2,5 см от наружного зева матки.
- **Появление кровотечения из половых путей:** к возможным причинам появления кровотечения из половых путей относятся неоптимальное положение ВМС, беременность, инфекция, заболевания шейки или тела матки (например, полип, миома, рак).
- **Инфекция:** риск инфицирования половых путей после установки ВМС особенно высок в первые 20 дней (1–10 случаев на 1000 установленных ВМС), в дальнейшем он снижается до уровня 1,4:1000. При появлении клинических симптомов ВЗОМТ необходимо удалить ВМС и назначить антибиотики, отправив перед этим материал, взятый с шейки матки, для микробиологического исследования. При кольпите (бактериальном вагинозе, кандидозе, трихомонозе) помогает соответствующая противомикробная терапия, которую можно проводить без удаления ВМС.
- **Просроченное нахождение ВМС в полости матки:** по истечении срока, на который рассчитано нахождение ВМС в полости матки, его необходимо извлечь. Исключением являются случаи, когда удалить ВМС невозможно, пациентка не предъявляет жалоб, у нее начался климакс

и отсутствует необходимость в контрацепции. Данные о безопасности такой тактики отсутствуют, и в случае появления симптомов (например, боли, кровотечения) ВМС подлежит обязательному удалению.

- **Беременность:** при наступлении беременности у пациентки, которой установлено ВМС, риск невынашивания достигает 40–50%. Существенно повышен также риск рождения недоношенного ребенка, преждевременного начала схваток и раннего отхождения околоплодных вод, а также развития восходящей инфекции половых путей. В связи с этим следует обсудить тактику ведения беременной с коллегами по лучевой диагностике и акушерами.

10.6.4 Посткоитальная экстренная контрацепция

Вероятность наступления беременности после незащищенного полового акта в зависимости от срока наступления овуляции у партнерской пары в возрасте от 20 до 30 лет представлена в таблице 10-6.

Посткоитальная экстренная контрацепция не должна применяться рутинно, она возможна только в особых случаях, в частности:

- незащищенный половой акт, совершенный в предшествующие 120 часов;
- отказ от контрацепции или погрешности в применении других контрацептивных средств в предшествующие 120 часов, например, таких как:
  - презерватив: повреждение, соскальзывание, неправильное применение;
  - КГК: 2 пропущенные таблетки и более (см. 10.6.2);
  - мини-пили: задержка в приеме более чем на 3 ч (см. 10.6.3);
  - гестаген пролонгированного действия (ДМПА): задержка в инъекции более чем на 2 нед. (см. 10.6.3).

Классы контрацептивных веществ

Для посткоитальной экстренной контрацепции разработан ряд методов, которые представлены в таблице 10-7. Кроме перечисленных, перспективными, по данным клинических испытаний, являются мелоксикам и целекоксиб.

При использовании так называемого метода Юзпе, при котором пациентка через 48(–72) ч после полового акта дважды с интервалом 12 ч принимает 100 мкг ЭЭ в сочетании с 0,5 мг левоноргестрела, удается предупредить наступление беременности в 75–80% случаев.

Таблица 10-6 Вероятность наступления беременности после незащищенного полового акта (усредненные данные) (цит. по: Trussell, 1998)

Срок наступления овуляции	Вероятность, %
На 3-й день после полового акта	15
Через 1–2 дня после полового акта	30
В день совершения полового акта	12
За 1–2 дня до полового акта	Почти нулевая

Таблица 10-7 Методы постконтальной экстренной контрацепции (цит. по: Zieman, 2013)

Метод	Применение	Доля предотвращенных беременностей
Гестагены		
Левоноргестрел	2 раза по 0,75 мг через 12 ч или однократно 1,5 мг (прием в пределах 72 ч после незащищенного полового акта)	89%
Антигестагены		
Улипристал	30 мг однократно (прием в пределах 120 ч после незащищенного полового акта)	Сопоставима с левоноргестрелом, больше окно терапевтических возможностей
Мифепристон	5–600 мг (оптимальная доза неизвестна, не лицензирован для экстренной контрацепции)	100% (лицензирован для прерывания беременности)
ВМС		
Cu-ВМС	Вводится в пределах 120 ч после расчетной овуляции (на практике: в пределах 120 ч после незащищенного полового акта)	>90%

Снизить эффективность постконтальной экстренной контрацепции могут следующие факторы: повышенный ИМТ (в частности, ИМТ ≥30 при применении левоноргестрела), низкая базовая вероятность зачатия при обычном применении контрацептива в зависимости от дня менструального цикла и продолжающиеся незащищенные половые акты после постконтальной экстренной контрацепции.

Тактика

Применение. Перед постконтальной экстренной контрацепцией необходимо выполнить клиническое обследование пациентки и лабораторное исследование. Следует исключить беременность. При неоднозначных анамнестических данных выполнение теста на беременность перед установкой ВМС особенно важно, так как контрацепция может негативно сказаться на ее течении. В случае рвоты (в течение 1 ч – после приема левоноргестрела или 3 ч – после улипристала) препарат рекомендуется принять повторно вместе с антиэметиком. Многократный прием в течение одного цикла нежелателен, хотя и не противопоказан.

Противопоказания. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, абсолютных противопоказаний нет, так как риск для пациенток, страдающих, например, сердечно-сосудистыми заболеваниями, тромбофилией, мигренью и заболеваниями печени, в случае наступления беременности более высок, чем риск при экстренной контрацепции.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, кровотечение.

10.7 Контрацепция в особых случаях

Приведенные ниже данные основываются на рекомендациях ВОЗ (2009). Различают четыре категории противопоказаний к применению различных методов контрацепции:

- ВОЗ 1 – отсутствие ограничений для применения метода (**A** [always usable] – всегда применим).
- ВОЗ 2 – достоинства метода перевешивают его недостатки (**B** [broadly usable] – широко применяется).
- ВОЗ 3 – недостатки метода перевешивают его достоинства; пациентку следует проинформировать о существовании более предпочтительных методов. Если же она решается на данный, то требуется повышенное внимание (**C** [caution/counseling]).
- ВОЗ 4 – метод противопоказан (**D** [do not use]).

Если имеется несколько факторов риска, следующая тактика может помочь в правильной ориентировке; согласно рекомендациям ВОЗ, перечисленные выше категории не всегда можно или нужно суммировать (Guillebaud, 2009):

- ВОЗ 2 + ВОЗ 2 = ВОЗ 3
- ВОЗ 3 + ВОЗ 2/3 = ВОЗ 4

Далее описывается применение средств контрацепции в различных клинических ситуациях.

10.7.1 Репродуктивный анамнез

Категории противопоказаний, разработанные ВОЗ с учетом данных репродуктивного анамнеза, приведены в таблице 10-8.

Таблица 10-8 Категории противопоказаний ВОЗ с учетом данных репродуктивного анамнеза

Ситуация	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Менархе до 18 лет	–	–	1	2	1	–	–
Менархе до 20 лет	–	–	–	–	–	2	2
Возраст, лет							
≥20	–	–	–	–	–	1	1
18–45	–	–	1	1	1	–	–
<40	1	1	–	–	–	–	–
≥40	2	2	–	–	–	–	–
>45	–	–	1	2	1	–	–

Таблица 10-8 (*окончание*)

Ситуация	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Роды в анамнезе							
Нерожавшая	1	1	1	1	1	2	2
Рожавшая	1	1	1	1	1	1	1
Лактация							
<6 нед. после родов	4	4	3	3	3	–	–
6 нед. до 6 мес.	3	3	1	1	1	–	–
≥6 мес. после родов	2	2	1	1	1	–	–
Послеродовой период без лактации							
<21 дня	–	–	–	–	–	–	–
Отсутствие повышенного риска ВТЭ	3	3	1	1	1	–	–
Повышенный риск ВТЭ	3/4	3/4	1	1	1	–	–
≥21 дня до 42 дней	–	–	–	–	–	–	–
Отсутствие повышенного риска ВТЭ	2	2	1	1	1	–	–
Повышенный риск ВТЭ[1]	2/3	2/3	1	1	1	–	–
>42 дня	1	1	–	–	–	–	–
Послеродовой период (с лактацией или без лактации, в том числе после кесарева сечения)							
<48 ч без лактации	–	–	–	–	–	1	1
<48 ч с лактацией	–	–	–	–	–	1	3
≥48 ч до <4 нед.	–	–	–	–	–	3	3
≥4 нед.	–	–	–	–	–	1	1
Послеродовой сепсис	–	–	–	–	–	4	4
После аборта							
I триместр	1	1	1	1	1	1	1
II триместр	1	1	1	1	1	2	2
После септического аборта	1	1	1	1	1	4	4
Внематочная беременность в анамнезе	1	1	1	1	1	1	1

[1] Ранее перенесенная ВТЭ, тромбофилия, длительная иммобилизация, гемотрансфузии во время родов, ИМТ >30, послеродовая атония матки, период сразу после кесарева сечения, преэклампсия, курение.

Таблица 10-9 Противопоказания к применению контрацептивных препаратов в зависимости от образа жизни (по данным ВОЗ)

Клинический параметр	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Никотиновая зависимость							
Возраст <35 лет	2	2	1	1	1	1	1
Возраст ≥35 лет							
<15 сигарет в день	3	3	1	1	1	1	1
≥15 сигарет в день	4	4	1	1	1	1	1
Ожирение							
ИМТ ≥30	2	2	1	1	1	1	1
Наступление менархе до 18 лет и ИМТ ≥30	2	2	1	2	1	1	1

10.7.2 Образ жизни

Факторы, характеризующие образ жизни, и соответствующие категории противопоказаний ВОЗ приведены в таблице 10-9.

При проведении клинических испытаний женщин с избыточной массой тела или ожирением исключают из исследования в связи с тем, что у них повышен риск осложнений. При ожирении период полувыведения препарата увеличивается из-за изменения его метаболизма и эффекта разбавления бóльшим объемом крови. Имеются данные о более высокой частоте случаев неудачного предохранения от беременности у женщин, страдающих ожирением, которые применяли КОК, контрацептивный пластырь или гестагенный имплантат, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. После бариатрической терапии более предпочтительно применение парентеральных контрацептивных препаратов.

10.7.3 Сердечно-сосудистые заболевания

В таблице 10-10 приводятся категории противопоказаний ВОЗ к применению контрацептивных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Базовый риск ВТЭ у женщин в репродуктивном периоде составляет 1 случай на 10 000 человеко-лет. При применении КОК риск ВТЭ повышается до 3–4 случаев на 10 000 человеко-лет. Согласно последним данным, этот показатель, по-видимому, занижен и для женщин, принимающих КОК и не склонных к тромбофилии, составляет 5–10 случаев на 10 000 человеко-лет.

К наиболее распространенным причинам наследственной тромбофилии в порядке возрастания частоты относятся гетерозиготное носительство лейденской мутации фактора V (чаще встречается у женщин европеоидной расы [5%]), гетерозиготное носительство мутантного протромбина (G20210A), недостаточность протеина C, протеина S и антитромбина III.

Таблица 10-10 Сердечно-сосудистые факторы риска заболеваний и категории противопоказаний к применению контрацептивных препаратов (по данным ВОЗ)

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Несколько сердечно-сосудистых факторов риска[1]	3/4	3/4	2	3	2	1	2
Артериальная гипертензия							
Артериальная гипертензия в анамнезе, недокументированное повышение АД (включая артериальную гипертензию беременных)	3	3	2	2	2	1	2
Артериальная гипертензия с доброкачественным течением	3	3	1	2	1	1	1
Систолическое АД 140–159 мм рт.ст. или диастолическое АД 90–99 мм рт.ст.	3	3	1	2	1	1	1
Систолическое АД ≥160 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥100 мм рт.ст.	4	4	2	3	2	1	2
Сосудистое заболевание	4	4	2	3	2	1	2
В анамнезе артериальная гипертензия беременных, но нормальное АД на момент осмотра	2	2	1	1	1	1	1
ВТЭ							
ВТЭ в анамнезе	4	4	2	2	2	1	2
Острая ВТЭ	4	4	3	3	3	1	3
ВТЭ и антикоагулянтная терапия	4	4	2	2	2	1	2
Отягощенный семейный анамнез (I степень)	2	2	1	1	1	1	1
Большая операция							
с длительной иммобилизацией	4	4	2	2	2	1	2
без длительной иммобилизации	2	2	1	1	1	1	1
Малая операция без иммобилизации	1	1	1	1	1	1	1
Тромбофилия[2]	4	4	2	2	2	1	2

Таблица 10-10 (*окончание*)

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	1	1	1	1	1	1
Тромбофлебит	2	2	1	1	1	1	1
Цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания							
ИБС в анамнезе или на момент обращения	4	4	С:2 П:3	3	С:2 П:3	1	С:2 П:3
Инсульт (нарушение мозгового кровообращения)	4	4	С:2 П:3	3	С:2 П:3	1	2
Липидемия[3]	2/3	2/3	2	2	2	1	2
Клапанный порок сердца							
Неосложненный	2	2	1	1	1	1	1
Осложненный[4]	4	4	1	1	1	2	2

С – старт; П – продолжение.

[1] Например, старший возраст, никотин, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

[2] Например, мутация гена, кодирующего фактор V (лейденская мутация), мутация в гене, кодирующем протромбин, недостаточность протеина С, протеина S, антитромбина III.

[3] Контрацепция не нужна.

[4] Легочная гипертензия, мерцательная аритмия, бактериальный эндокардит в анамнезе.

При гетерозиготном носительстве лейденской мутации риск ВТЭ повышен в 4–10 раз, при гомозиготном – в 50–100 раз. При гетерозиготном носительстве прием женщиной КОК повышает риск ВТЭ в 6–40 раз по сравнению с этим показателем у женщин, не принимающих КОК.

Гетерозиготность по дефектному протромбину повышает риск ВТЭ в 2,8 раза; при приеме КОК риск повышается в 10 раз по сравнению с женщинами, не принимающими эти препараты. У женщин, принимающих КОК и у которых при этом имеется недостаточность протеина С, протеина S или антитромбина III, риск ВТЭ в 10 раз выше, чем у женщин, принимающих эти препараты, но у которых нет указанных форм тромбофилии.

Риск ВТЭ при применении контрацептивного пластыря и контрацептивного вагинального кольца следует считать таким же, как при приеме КОК, пока не будут получены данные, опровергающие это мнение.

Скрининг на тромбофилию перед назначением КОК, контрацептивного пластыря или вагинального кольца не рекомендуется. В случае ВТЭ (особенно тромбоэмболии, угрожающей жизни и/или спонтанно возникшей в возрасте до 50 лет) у родственников первой степени родства их следует обследовать. Если сделать это невозможно, необходимо выполнить пациентке скрининговое исследование. Если у родственника пациентки или у нее самой выявлена тромбофилия, нельзя исключить, что у пациентки

Таблица 10-11 Категории противопоказаний ВОЗ при системной красной волчанке

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Имеются антифосфолипидные антитела или анализ на их присутствие не выполнялся	4	4	3	3	3	1	3
Тяжелая тромбоцитопения	2	2	2	С:3 П:2	2	С:3 П:2	2
Иммуносупрессия	2	2	2	2	2	С:2 П:1	2
Ни один из перечисленных факторов	2	2	2	2	2	1	2

С – старт; П – продолжение.

в прошлом была нераспознанная тромбофилия, и подход к ней должен соответствовать приведенным выше рекомендациям ВОЗ.

10.7.4 Системная красная волчанка

В таблице 10-11 представлены категории противопоказаний ВОЗ к применению контрацептивных препаратов при системной красной волчанке.

10.7.5 Нервные болезни

В таблице 10-12 представлены категории противопоказаний ВОЗ к применению контрацептивных препаратов при нервных болезнях.

В принципе, эпилепсия не является противопоказанием к гормональной контрацепции. Однако возможно лекарственное взаимодействие, которое может повлиять на эффективность как КОК, так и противосудорожных препаратов.

Прием противосудорожных препаратов, в частности фенитоина, карбамазепина, барбитуратов, примидона, топирамата и окскарбазепина, может ослабить эффект КОК, ЧПТ и контрацептивного имплантата. Поэтому пациенткам следует воспользоваться другими методами контрацепции. Но если бывает необходимо принимать гормональный препарат, то методом выбора является ДМПА. Если выбор останавливается на КГК, то желательно, чтобы он содержал не менее 30 или лучше 50 мкг ЭЭ и чтобы его принимали в непрерывном режиме. Дополнительно следует применять также один из методов барьерной контрацепции.

Концентрация противосудорожного препарата ламотриджина на фоне приема КГК снижается, что повышает риск наступления незапланиро-

Таблица 10-12 Категории противопоказаний ВОЗ при нервных болезнях

Фактор	КОК	Пластыри/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Головная боль							
Немигренозная (легкая/тяжелая)	С:1 П:2	С:1 П:2	1	1	1	1	1
Мигрень без ауры							
возраст пациенток <35 лет	С:2 П:3	С:2 П:3	С:1 П:2	2	2	1	2
возраст пациенток ≥35 лет	С:3 П:4	С:3 П:4	С:1 П:2	2	2	1	2
Мигрень с аурой	4	4	С:2 П:3	С:2 П:3	С:2 П:3	1	С:2 П:3
Эпилепсия							
Без приема препаратов	1	1	1	1	1	1	1
На фоне приема противосудорожных препаратов (фенитоин, карбамазепин, барбитураты, примидон, топирамат, окскарбазепин)	3	3	3	1	2	1	1
На фоне лечения ламотриджином	3	3	1	1	1	1	1

С – старт; П – продолжение.

ванной беременности. В случае применения гестагенных монопрепаратов пациентками, которые лечатся ламотриджином, лекарственное взаимодействие не описано.

10.7.6 Эндокринные заболевания

В таблице 10-13 представлены категории противопоказаний ВОЗ к применению контрацептивных препаратов при эндокринных заболеваниях.

10.7.7 Заболевания печени и желчного пузыря

В таблице 10-14 представлены категории противопоказаний ВОЗ к применению контрацептивных препаратов при заболеваниях печени и желчного пузыря.

Таблица 10-13 Категории противопоказаний ВОЗ при эндокринных заболеваниях

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Гестационный диабет в анамнезе	1	1	1	1	1	1	1
Сахарный диабет без ангиопатии (инсулинонезависимый/инсулинозависимый)	2	2	2	2	2	1	2
Сахарный диабет с проявлениями нефро-, ретино-, невропатии	3/4	3/4	2	3	2	1	2
Сахарный диабет более чем 20-летней давности или с поражением других сосудистых бассейнов	3/4	3/4	2	3	2	1	2
Заболевания ЩЖ (зоб, гипо-, гипертиреоз)	1	1	1	1	1	1	1

Таблица 10-14 Категории противопоказаний ВОЗ при заболеваниях печени и желчного пузыря

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Заболевание желчного пузыря							
Проявляющееся клинически							
заболевание, потребовавшее выполнения холецистэктомии	2	2	2	2	2	1	2
заболевание, требующее медикаментозной терапии	3	3	2	2	2	1	2
с острым течением	3	3	2	2	2	1	2
Имеющее бессимптомное течение	2	2	2	2	2	1	2
Холестаз в анамнезе							
У беременных	2	2	1	1	1	1	1
Индуцированный КОК	3	3	2	2	2	1	2
Вирусный гепатит							
Острый/обострение	С:3/4 П:2	С:3/4 П:2	1	1	1	1	1
Носительство/хроническое течение	1	1	1	1	1	1	1

Таблица 10-14 (*окончание*)

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Цирроз печени							
Компенсированный	1	1	1	1	1	1	1
Декомпенсированный	4	4	3	3	3	1	3
Опухоли печени							
Гепатоцеллюлярная аденома	4	4	3	3	3	1	3
Очаговая узловая гиперплазия печени	2	2	2	2	2	1	2
Злокачественные новообразования (гепатома)	4	4	3	3	3	1	3

С – старт; П – продолжение.

10.7.8 Гинекологические заболевания с доброкачественным течением и злокачественные опухоли

В таблице 10-15 представлены категории противопоказаний ВОЗ к применению контрацептивных препаратов при гинекологических заболеваниях с доброкачественным течением и злокачественных опухолях.

Таблица 10-15 Категории противопоказаний ВОЗ при гинекологических заболеваниях

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Молочные железы							
Заболевания с доброкачественным течением	1	1	1	1	1	1	1
Отягощенный семейный анамнез	1	1	1	1	1	1	1
Рак молочной железы при назначении контрацептивов	4	4	4	4	4	1	4
Рак молочной железы с 5-летним безрецидивным периодом после удаления	3	3	3	3	3	1	3
Шейка матки							
Эктопия	1	1	1	1	1	1	1
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	2	2	1	2	2	1	2
Рак шейки матки (до лечения)	2	2	1	2	2	С:4 П:2	С:4 П:2

Таблица 10-15 (*окончание*)

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Яичники							
Доброкачественные опухоли (включая кисты)	1	1	1	1	1	1	1
Рак яичника	1	1	1	1	1	С:3 П:2	С:3 П:2
Эндометрий							
Эндометриоз	1	1	1	1	1	2	1
Рак эндометрия (до лечения)	1	1	1	1	1	С:4 П:2	С:4 П:2
Трофобластическая болезнь при беременности							
Снижающаяся или нормализовавшаяся концентрация ХГЧ в сыворотке крови	1	1	1	1	1	3	3
Сохраняющийся высокий уровень ХГЧ или злокачественная опухоль	1	1	1	1	1	4	4
Миома матки							
Не деформирующая полость матки	1	1	1	1	1	1	1
Деформирующая полость матки	1	1	1	1	1	4	4
ВЗОМТ							
ВЗОМТ в анамнезе и отсутствие риска ИППП							
без наступившей затем беременности	1	1	1	1	1	1	1
при наступившей затем беременности	1	1	1	1	1	2	2
ВЗОМТ на момент назначения контрацептивов или в течение предшествующих 3 месяцев	1	1	1	1	1	С:4 П:2	С:4 П:2
ИППП							
Гнойный цервицит, хламидиоз, гонорея	1	1	1	1	1	С:4 П:2	С:4 П:2
Другие ИППП (за исключением ВИЧ и гепатита)	1	1	1	1	1	2	2
Кольпит (в том числе бактериальный вагиноз и трихомоноз)	1	1	1	1	1	2	2
Повышенный риск ИППП	1	1	1	1	1	С:2/3 П:2	С:2/3 П:2

С – старт; П – продолжение.

Таблица 10-16 Категории противопоказаний ВОЗ при ВИЧ-инфекции и СПИДе

Фактор	КОК	Пластырь/кольцо	ЧПТ	ДМПА	Имплантат	Cu-ВМС	ЛНГ-ВМС
Высокий риск инфицирования	1	1	1	1	1	2	2
ВИЧ-инфекция	1	1	1	1	1	2	2
СПИД (стабильное состояние на фоне ВААРТ)	1	1	1	1	1	С:3 П:2	С:3 П:2
ВААРТ							
Терапия нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы	1	1	1	1	1	С:2/3 П:2	С:2/3 П:2
Терапия ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы	2	2	2	1	2	С:2/3 П:2	С:2/3 П:2
Терапия ингибиторами протеазы, усиленная ритонавиром	3	3	3	1	2	С:2/3 П:2	С:2/3 П:2

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия; С – старт; П – продолжение.

10.7.9 ВИЧ-инфекция и СПИД

В таблице 10-16 приведены категории противопоказаний ВОЗ к применению контрацептивных препаратов у пациенток с ВИЧ-инфекцией или СПИДом.

К нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы относятся тенофовир и зидовудин, к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы – эфавиренз, этравирин и невирапин, к ингибиторам протеазы, усиленным ритонавиром, – атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, саквинавир и типранавир/ритонавир.

Высокоактивная антиретровирусная терапия, проводимая любым из антиретровирусных препаратов, не является абсолютным противопоказанием к назначению гормональных контрацептивов, однако прием комбинированных и чисто прогестиновых контрацептивов может проявиться многочисленными эффектами взаимодействия с антиретровирусными препаратами. В связи с этим в отдельных случаях для выбора оптимальной контрацептивной терапии гинекологу и врачу-инфекционисту приходится согласовывать подбираемые препараты.

Литература

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) Empfängnisverhütung. Familienplanung in Deutschland. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. Stand September 2010. www.dggg.de (zurzeit in Überarbeitung)

Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-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; 75: 344–354.

Guillebaud J. Contraception. Your questions answered, 5th edition. Churchill Livingstone Elsevier 2009.

Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011; 342: d2151.

Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. Steroids 2000; 65: 693–697.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.

Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. BMJ 2011; 343: d6423.

Parkin L, Sharpies K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011; 342: d2139.

Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med 2003; 349: 1443–1450.

Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol 2007; 110 (3): 587–593.

Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. Contraception 1998; 57: 363–369.

Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011; 83: 397–404.

van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339: b2921.

World Health Organization (WHO). Medical eligibility criterial for contraceptive use, 4th edition 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf

www.reproductiveaccess.org/fact_sheets/downloads/switching_bc.pdf (Online-Recherche 01.04.2013)

Zieman M. Emergency contraception. 2013. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

11 Андрогенизация

11.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Андрогенизация:** появление симптомов, типичных для высокого уровня андрогенов, в частности гирсутизма, алопеции, угревой сыпи и вирилизации.
- **Гиперандрогенемия:** повышенная концентрация андрогенов в сыворотке крови, проявляющаяся в большинстве случаев андрогенизацией (например, частота гирсутизма при гиперандрогенемии достигает 80%). Распространенность составляет 10%.
- **Гиперандрогения:** андрогенизация без гиперандрогенемии.
- **Гипертрихоз:** избыточный рост волос на участках тела, не характерный для данного пола, и появление терминальных волос на участках, где в норме растут пушковые волосы (чрезмерное оволосение).
- **Гирсутизм:** обусловленные генетически или каким-либо заболеванием рост и распределение терминальных волос по мужскому типу у женщины. Наблюдается у 5–10% женщин в репродуктивном периоде.
- **Вирилизация:** появление мужских черт телосложения и мужских вторичных половых признаков (низкий тембр голоса, увеличение гортани, мужские пропорции тела, увеличение клитора, гирсутизм).
- **Эквиваленты гирсутизма:** обыкновенные и инверсные угри, андрогенетическая алопеция, себорея и гипергидроз рассматриваются некоторыми авторами как эквиваленты гирсутизма.
- **Цикл терминального волосяного фолликула:**
  - фаза анагена: фаза роста; в фазе анагена находится 80–90% волос на волосистой части головы, длительность фазы 2–3 года, прирост длины волоса за 1 год достигает 10 см; эти особенности присущи только волосам, растущим на голове;
  - фаза катагена: фаза инволюции; в фазе инволюции находится 1–3% волос, длительность ее составляет 2–3 нед.;
  - фаза телогена: фаза покоя; в этой фазе находится примерно 5–10% волос, длительность ее составляет 3–4 мес.
- **Эффлювий:** чрезмерное выпадение волос.
- **Алопеция:** видимое на глаз разрежение волос на голове с появлением проплешин. Наиболее частая форма – андрогенетическая алопеция (син.: женская андрогенетическая алопеция; распространенность составляет 30–40%), чаще наблюдается у женщин в перименопаузе.
- **Угри (акне):** заболевание сальных желез волосяных фолликулов. Распространенность обыкновенных угрей среди подростков составляет 35–90% (у юношей наблюдаются чаще, чем у девушек), в более позднем возрасте соотношение мужчин и женщин с угревой сыпью обратное

(ж > м); с возрастом частота ее уменьшается: у женщин 20–29 лет она составляет 51%, старше 50 лет – 15%.

- **Синдром поликистозных яичников (СПЯ):** эндокринное заболевание со сложным патогенезом, в основе которого лежит нарушение метаболизма андрогенных гормонов, усугубляемое действием ряда других метаболических факторов; распространенность составляет примерно 10% (определение: см. 11.3.1).
- **Метаболический синдром (синдром X):** совокупность нарушений обмена веществ, например центральной формы ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и нарушения метаболизма глюкозы, ассоциированная с высоким риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Примерно у 30–50% женщин с СПЯ выявляют метаболический синдром.
- **Резистентность к инсулину:** субнормальная биологическая реакция организма на вырабатываемый в организме (эндогенный) или вводимый извне (экзогенный) инсулин.
- **Врожденный АГС**, или врожденная гиперплазия надпочечников: общее название нескольких наследуемых по аутосомно-рецессивному типу дефектов биосинтеза кортизола в надпочечниках. Наиболее частым из них является недостаточность 21-гидроксилазы: на долю этого дефекта приходится более 95% случаев АГС. Редко встречающиеся формы АГС обусловлены недостаточностью 11β-гидроксилазы (1–2%), 3β-ГСД (1–2%) и 17α-гидроксилазы (<1%). В зависимости от степени недостаточности дефектного фермента различают тяжелую (классическую) и легкую (неклассическую, или позднюю) формы АГС.
- **Андрогенпродуцирующие опухоли:** редкие опухоли яичников (вырабатывающие тестостерон) и коры надпочечников (вырабатывающие различные андрогены). Составляют менее 1% всех опухолей яичников.
- **Гипертекоз яичников:** заболевание, характеризующееся разрастанием стромы яичников в виде гнездных скоплений лютеинизированных текаклеток. Диагноз устанавливают по результатам гистологического исследования.
- **Синдром Кушинга:** гиперкортизолизм.

11.2 Введение

Симптомы андрогенизации – наиболее частая причина обращения к гинекологу за консультацией. Терапия проводится в соответствии с этиологией (см. гл. 11.3), степенью выраженности и намерениями по планированию семьи.

На рисунке 11-1 приведен диагностико-лечебный алгоритм при симптомах андрогенизации, основывающийся на клинической картине (см. гл. 11.4), анамнестических данных (см. 11.5.1), результатах клинического обследования (см. 11.5.2) и лабораторных анализов (см. 11.5.3), а также исследованиях методами визуализации. Лечение включает немедикаментозную

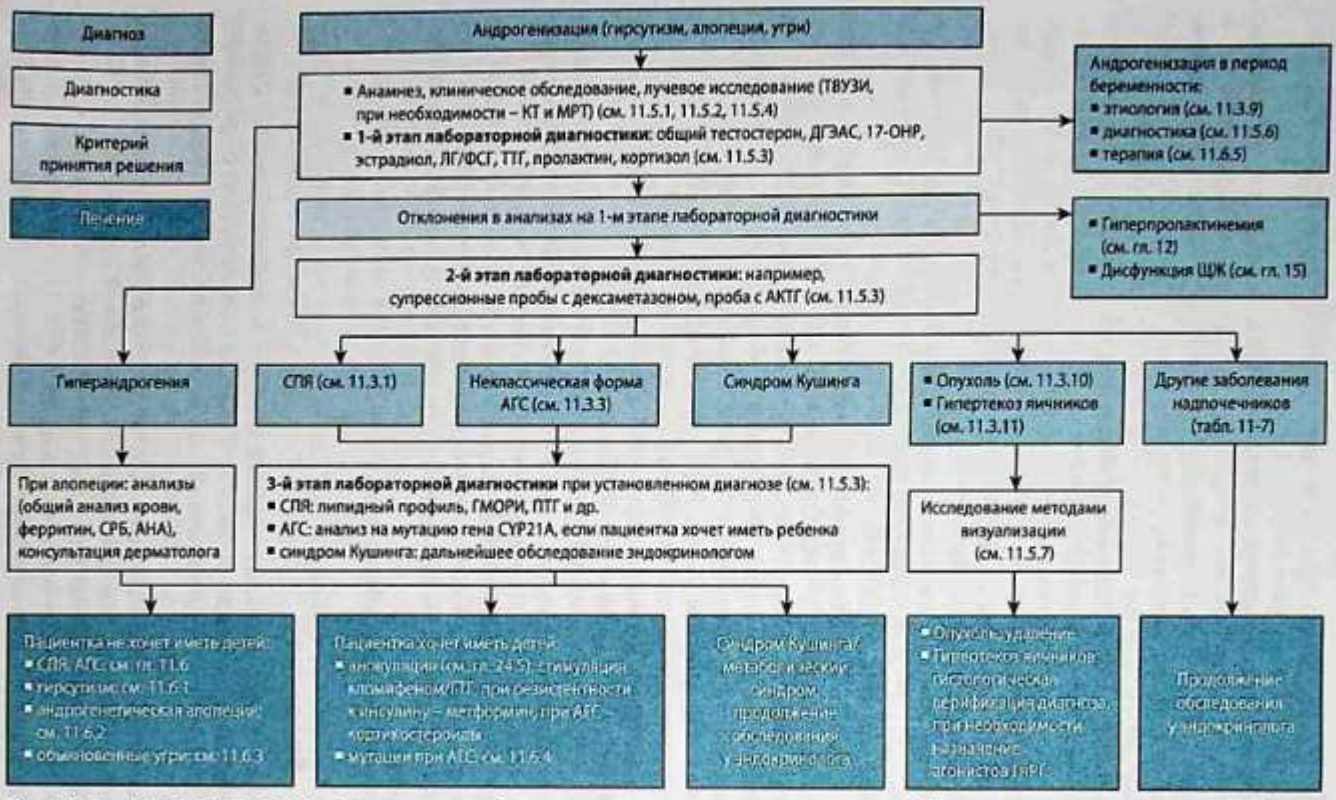


Рис. 11-1 Диагностико-лечебный алгоритм для больных с симптомами андрогенизации. АНА – антинуклеарные антитела, ГМОРИ – гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину, СРБ – С-реактивный белок.

и фармакотерапию гирсутизма (см. 11.6.1), андрогенетической алопеции (см. 11.6.2) и угревой сыпи (см. 11.6.3). Контроль за динамикой осуществляется в соответствии с основным заболеванием.

Этиология андрогенизации у беременных (см. 11.3.9), ее диагностика (см. 11.5.6) и терапия (см. 11.6.5) рассмотрены отдельно.

11.3 Этиология

11.3.1 Синдром поликистозных яичников

Предложено несколько определений СПЯ, что связано со сложной его природой.

- Критерии, представленные в 1990 г. Национальным институтом здравоохранения США (Zawadski et al., 1992): распространенность в популяции составляет 6–12%, в группах риска она выше (например, у женщин с олигоовуляторным бесплодием, ожирением, резистентностью к инсулину, сахарным диабетом, преждевременным адренархе, отягощенным семейным анамнезом):
  - нарушение менструального цикла, связанное с олиго- или ановуляцией;
  - гиперандрогения (проявляющаяся клинически) или гиперандрогенемия (по данным биохимического анализа крови);
  - исключены другие причины.
- Роттердамские критерии, представленные в 2003 г. (Роттердамская рабочая группа по СПЯ, спонсируемая ESHRE/ASRM, 2004): диагноз ставят при наличии по крайней мере двух из следующих трех критериев, когда исключены другие причины:
  - олиго- и/или ановуляция;
  - гиперандрогения (проявляющаяся клинически) и/или гиперандрогенемия (по данным биохимического анализа крови);
  - поликистозные яичники по данным ТВУЗИ: объем яичника >10 мл (определяется как произведение длины, ширины и высоты яичника, умноженное на 0,5) и/или наличие ≥12 фолликулов (размером 2–9 мм) в одном яичнике; распределение фолликулов и эхогенность стромы яичника не учитываются.

  Примечание: для постановки диагноза достаточно характерных изменений яичника.
- Критерии Общества по изучению гиперандрогении, предложенные в 2009 г. (Azziz et al., 2009):
  - гиперандрогения (проявляющаяся клинически) и/или гиперандрогенемия (по данным биохимического анализа крови);
  - дисфункция яичников (олигоановуляция и/или поликистозные яичники по данным УЗИ);
  - исключены другие причины.

Этиология СПЯ не ясна. Согласно принятой гипотезе, СПЯ развивается у женщин с генетической предрасположенностью (нарушение механизма регуляции функции ГТГ, инсулина, а также энергетического обмена и метаболизма стероидных гормонов) под действием неблагоприятных факторов (например, неполноценное питание, гиподинамия и ожирение) и неоптимального поведения (стрессовые ситуации, неблагоприятные факторы окружающей среды). К симптомам СПЯ относятся следующие.

- Нарушение менструального цикла: олиго- или аменорея и урежение или отсутствие овуляции (отмечается у 2/3 женщин с СПЯ), что повышает риск ановуляторного бесплодия и рака эндометрия на фоне обычно нормального содержания эстрогенов (уровень эстрадиола в сыворотке крови нормальный или сниженный, уровень эстрона повышен).
- Андрогенизация, проявляющаяся гирсутизмом, угревой сыпью и/или андрогенетической алопецией и вирилизацией. У 50–90% женщин с СПЯ отмечается гиперандрогенемия, которая, однако, с возрастом сглаживается (после 40 лет она уменьшается примерно на 50% по сравнению с женщинами в возрасте 20–40 лет).
- Симптомы резистентности к инсулину, такие как черный акантоз, псевдосиндром Кушинга, псевдоакромегалия.
- Изменения в яичниках в виде многочисленных (пре)антральных фолликулов, выявляемых при УЗИ (частота этого признака составляет 80–100%); изменения яичников, аналогичные таковым при СПЯ, выявляют также у женщин с идиопатическим гирсутизмом (в 90% случаев), олигоменореей (в 85% случаев), сахарным диабетом 2-го типа в пременопаузе (у 80% пациенток), АГС (у 80% пациенток), андрогенетической алопецией (у 65% пациенток), аменореей (у 25% пациенток) и при нормальном менструальном цикле (примерно у 25% женщин). Поэтому одних только ультразвуковых критериев для постановки диагноза СПЯ недостаточно. (*Внимание!* Не следует забывать о физиологическом уменьшении количества фолликулов в яичниках и размеров самих яичников с возрастом!)
- Регуляция ГТГ: уровень ЛГ в сыворотке крови повышен (частота и амплитуда), уровень ФСГ нормальный или снижен, в результате отношение ЛГ/ФСГ повышено. Вероятность того, что уровень ЛГ окажется повышенным, зависит помимо прочего от времени, прошедшего после последней менструации, от активности яичников, ИМТ и от того, применяет ли пациентка КГК.
- Незначительная гиперпролактинемия, по-видимому, связанная с сенсибилизацией лактотропных клеток аденогипофиза циркулирующими в крови эстрогенами (эстроном).
- Аффективные расстройства: депрессия, тревожное состояние, нарушение пищевого поведения (в частности, компульсивное переедание).
- Метаболические расстройства: ожирение (более чем в 50% случаев), резистентность к инсулину, снижение толерантности к глюкозе (примерно в 35% случаев), сахарный диабет 2-го типа (в 10% случаев), дислипидемия с гиперхолестеринемией (в 35% случаев), снижение

уровня холестерина ЛПВП (в 15% случаев) и/или гипертриглицеридемия (в 15% случаев), метаболический синдром в пременопаузе (у 40% пациенток).

- Синдром обструктивного апноэ сна. У женщин с СПЯ наблюдается в 7 раз чаще по сравнению с контрольной группой пациенток.
  Примечание: в настоящее время дискутируется роль синдрома обструктивного апноэ сна как возможного предиктора резистентности к инсулину, снижения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа.
- Неалкогольный стеатогепатит.
- Повышенный риск ИБС.

11.3.2 Метаболический синдром

Метаболический синдром, или синдром X, диагностируют в тех случаях, когда имеются по крайней мере три из следующих пяти критериев (National Cholesterol Education Program/ATP III 2005; Grundy et al., 2005):

- объем талии >88 см (у женщин);
- уровень триглицеридов натощак >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или прием препаратов, снижающих уровень триглицеридов в сыворотке крови;
- уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) натощак (у женщин) или прием препаратов, повышающих уровень холестерина ЛПВП;
- АД выше 130/85 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов;
- уровень глюкозы в сыворотке крови натощак >100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или прием препаратов для снижения уровня глюкозы.

Таким образом, метаболический синдром представляет собой совокупность различных метаболических расстройств. Он сопутствует сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Поскольку резистентность к инсулину играет важную роль в патогенезе СПЯ, примерно у 30–50% женщин с СПЯ имеется метаболический синдром.

11.3.3 Адреногенитальный синдром

Биосинтез стероидных гормонов происходит в коре надпочечников: минералокортикоидов – в клубочковой зоне, глюкокортикоидов – в пучковой, андрогенов – в сетчатой (рис. 11-2). При АГС в зависимости от дефектного фермента отмечаются различные типы нарушения биосинтеза стероидных гормонов, в результате чего происходит повышение уровня субстрата дефектного фермента.

При недостаточности фермента CYP21A2, например, нарушается превращение 17-ОНР в 11-дезоксикортизол, в результате снижается синтез кортизола и в ответ повышается секреция АКТГ гипофизом. АКТГ стимулирует кору надпочечников, и из накапливающегося 17-ОНР синтезируются андрогены, уровень которых в результате повышается (избыточная секреция андрогенов).

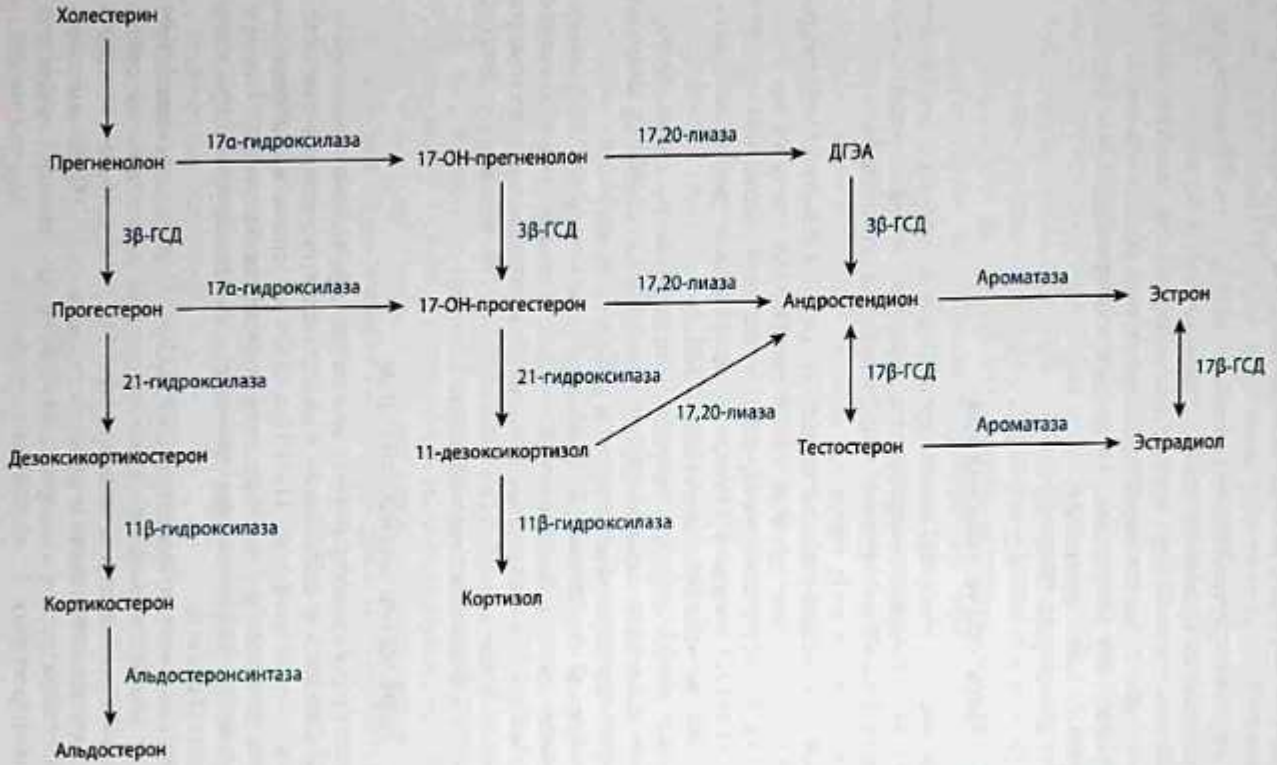


Рис. 11-2 Биосинтез стероидных гормонов.

Существование различных форм АГС обусловлено генетическим дефектом того или иного фермента, участвующего в биосинтезе. В дальнейшем генетический дефект будет рассмотрен на примере недостаточности 21-гидроксилазы (CYP21A2).

У человека имеются два гена, кодирующих CYP21A, которые локализованы на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3): нефункциональный псевдоген (CYP21A1 или CYP21P) и активный ген (CYP21A2 или CYP21). Высокая степень гомологии (>90%) обеспечивает возможность рекомбинации во время мейоза, и обмен участками гена может привести к делеции в активном гене или к образованию нефункционального гибридного гена. Обмен небольшими участками гена может привести к образованию гибридного гена CYP21A1/CYP21A2, активность которого хотя и сохранена, но снижена. Наследуется такой генетический дефект по аутосомно-рецессивному типу.

Классическая сольтеряющая форма АГС, как и неклассическая его форма, обусловлена гомозиготной или смешанной гетерозиготной мутацией. Остаточная активность 21-гидроксилазы при классической сольтеряющей форме АГС составляет 0% активности фермента дикого типа, при классической форме без потери соли – 1–5% и при неклассической форме АГС – 20–50%. Кроме того, возможно также гетерозиготное носительство, при котором мутирована аллель CYP21A2.

Классическая форма АГС

Классическую форму АГС обычно диагностирует педиатр. Для полноты изложения в таблице 11-1 приведены особенности наиболее важных форм АГС (Melmed et al., 2011).

Неклассическая форма АГС

Большинство мутаций CYP11B1 вызывают дефект фермента с почти полной утратой его активности; в литературе описаны отдельные случаи неклассической формы АГС. То же относится и к мутациям гена HSD3B2. Клиническое значение имеет прежде всего неклассическая форма АГС со сниженной активностью фермента CYP21A2, о ней пойдет речь далее.

Неклассическая форма АГС со сниженной активностью фермента CYP21A2 проявляется не симптомами, затрагивающими половые органы, недостаточностью кортизола или альдостерона, а только клиническими признаками избыточной выработки андрогенов, усиливающимися с возрастом. Степень тяжести клинических проявлений зависит от того, как сильно мутация снижает активность фермента.

- Дети старшего возраста: преждевременное пубархе (почти в 100% случаев); кистозные угри, резистентные к медикаментозной терапии (в 20% случаев); опережающий возраст костной ткани (превышает средний возраст более чем на 2 стандартных отклонения), нерезко выраженная гипертрофия клитора у девочек, относительно быстрый рост тела до пубертатного периода и относительно медленный рост после него.

Таблица 11-1 Особенности различных форм АГС (DGKJ, 2010)

Заболевание	Недостаточность 21-гидроксилазы	Недостаточность 11β-гидроксилазы	Недостаточность 17α-гидроксилазы	Недостаточность 3β-ГСД
Дефектный ген	CYP21A2 (P450c21)	CYP11B1 (P450c11)	CYP17A1 (P450c17)	HSD3B2 (3β-ГСД)
Распространенность	• Классическая форма: 1:10 000–15 000 • Неклассическая форма: 1:500–1:1000	1:100 000–200 000	Встречается редко	Встречается редко
Половые органы	• Классическая форма: изменения у девочек • Неклассическая форма: изменения отсутствуют	Изменения у девочек	Изменения у мальчиков; отсутствие пубертатного периода у девочек	Изменения у мальчиков; слабовыраженные изменения у девочек
Первичное поражение	Надпочечники	Надпочечники	Надпочечники, гонады	Надпочечники, гонады
Глюкокортикоиды	• Классическая форма: уровень снижен • Неклассическая форма: уровень нормальный	Уровень снижен	Уровень снижен	Уровень снижен
Минералокортикоиды	• Классическая форма: при сольтеряющем синдроме уровень снижен • Неклассическая форма: уровень нормальный	Повышен уровень предшественников	Уровень повышен	Уровень часто снижен
Половые стероидные гормоны	Уровень повышен	Уровень повышен	Уровень снижен	У мальчиков уровень снижен, у девочек – повышен
Повышенный уровень сывороточного маркера	17-OHP, 21-DOF	DOC, S	Прегненолон, прогестерон, DOC, S	17-OH-прегненолон, ДГЭА
Повышенный уровень маркера в моче	Прегнантриол, 17-OH-прегнанолон, прегнантриолон	THDOC, THS	THDOC, THB, прегнендиол, прегнандиол	Прегнантриол

Заболевание	Недостаточность 21-гидроксилазы	Недостаточность 11β-гидроксилазы	Недостаточность 17α-гидроксилазы	Недостаточность 3β-ГСД
Активность ренина плазмы	• Классическая форма: повышена • Неклассическая форма: нормальная или слегка повышена	Снижена	Снижена	Повышена
Артериальная гипертензия	Отсутствует	Имеется	Имеется	Отсутствует
Уровень Na^+ в сыворотке крови	• Классическая форма: снижен при сольтеряющем синдроме • Неклассическая форма: нормальный	Повышен	Повышен	Снижен при сольтеряющем синдроме
Уровень K^+ в сыворотке крови	• Классическая форма: повышен при сольтеряющем синдроме • Неклассическая форма: нормальный	Снижен	Снижен	Повышен при сольтеряющем синдроме
Потеря соли с мочой	• Классическая форма: имеется • Неклассическая форма: отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Имеется
Аномалии развития скелета	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют

21-DOF – 21-дезоксикортизол; DOC – 11-дезоксикортикостерон; S – 11-дезоксикортизол; THB – тетрагидрокортикостерон; THDOC – тетрагидро-11-дезоксикортикостерон; THS – тетрагидро-11-дезоксикортизол.

- Подростки и взрослые: угри (примерно в 30% случаев), гирсутизм (в подростковом периоде в 60% случаев, во взрослом – в 90%), алопеция (менее чем в 10% случаев), нарушение менструального цикла, например олигоменорея (в 55% случаев) или аменорея (в 5% случаев), бесплодие (в 15% случаев), карликовый рост во взрослом периоде.

Гетерозиготное носительство
Клинические проявления гетерозиготного носительства мутантных генов CYP21A2 и CYP11B1 неоднозначны. Фертильная функция, по-видимому, не страдает. У женщин возможны признаки андрогенизации.

11.3.4 Гипертрихоз

Причинами гипертрихоза могут быть:
- прием некоторых препаратов, например фенитоина, пеницилламина, диазоксида, миноксидила, циклоспорина, вальпроатов, глюкокортикоидов;
- системные заболевания, такие как гипотиреоз, нервная анорексия, неполноценное питание, порфирия, дерматомиозит, паранеопластический синдром.

11.3.5 Гирсутизм

Гирсутизм развивается как следствие взаимодействия андрогенов, содержащихся в сыворотке крови, с волосяным фолликулом, сенсибилизированным к андрогенам. В таблице 11-2 приведена классификация гирсутизма по этиологическому признаку.

11.3.6 Резистентность к инсулину

Под резистентностью к инсулину понимают ослабление его действия на клетку. Наиболее важные причины резистентности к инсулину приведены в таблице 11-3.

Таблица 11-2 Классификация гирсутизма с учетом частоты этиологических факторов (цит. по: Barbieri, Ehrmann, 2012)

Частые причины	Редкие причины
• СПЯ • Идиопатический гирсутизм (этиология не установлена, т.е. нет гиперандрогенемии или нарушений менструального цикла)	• Прием некоторых препаратов (например, андрогенов, анаболических стероидов [даназол]) • АГС с поздним началом • Гипертекоз яичников • Опухоль яичника (опухоль Сертоли–Лейдига, гранулезоклеточная, текаклеточная, хилусно-клеточная опухоли) • Опухоли надпочечника • Тяжелая форма синдрома резистентности к инсулину • Гиперпролактинемия (см. гл. 12) • Синдром Кушинга

Таблица 11-3 Причины резистентности к инсулину (цит. по: Mantzoros, 2013)

Наследственные формы	Вторичные формы	Многофакторная этиология
• Лепречаунизм (мутации гена, кодирующего рецептор инсулина) • Синдром Рабсона–Менденхолла (мутации гена, кодирующего рецептор инсулина) • Синдром резистентности к инсулину типа А (мутация гена, кодирующего рецептор инсулина, и дефекты белков сигнального пути инсулина) • Некоторые формы липодистрофий	• Ожирение • Избыточная секреция контринсулярных гормонов (глюкокортикоидов, катехоламинов, СТГ, плацентарного лактогена) • Сахарный диабет 2-го типа • Низкая физическая активность • Стресс, инфекции • Беременность • Иммунные реакции (антитела к рецептору инсулина) • Прочие причины (голодание, уремия, цирроз печени, кетоацидоз)	• Артериальная гипертензия • СПЯ • Метаболический синдром • Сахарный диабет 2-го типа

Резистентность к инсулину может проявиться такими симптомами, как:

- нарушение гомеостаза глюкозы (вариабельность уровня глюкозы в крови; сахарный диабет 2-го типа, снижение толерантности к глюкозе, гипогликемия);
- поражение кожи: черный акантоз (коричневатый цвет кожи и гиперкератотические бляшки с бархатистой поверхностью, расположенные в области затылка, подмышечных впадин, локтевых суставов и в паховых областях), папулы, алопеция;
- гормональные нарушения: аменорея, гирсутизм, вирилизация, бесплодие (только у женщин);
- изменение особенностей отложения жировой ткани, роста тела, жирового обмена (характеризуется вариабельностью);
- изменения со стороны костно-мышечной системы (носят непостоянный характер; судороги мышц, гипертрофия мышц, псевдоакромегалия);
- отдаленные последствия: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли (например, рак молочной железы, толстой кишки, эндометрия), метаболический синдром.

11.3.7 Алопеция

Различают рубцовую и нерубцовую алопецию. Рубцовая алопеция всегда сопровождается разрушением волосяных фолликулов, в то время как для нерубцовой алопеции не характерно постоянное разрушение волосяных фолликулов, но возможен переход в рубцовую форму (например, при андрогенетической алопеции, стойкой алопеции после химиотерапии; табл. 11-4).

Телогеновая алопеция является наиболее частой причиной диффузной алопеции. Она обычно появляется через 3–4 мес. после стрессовой ситу-

Таблица 11-4 Частые причины алопеции (цит. по: Goldstein, Goldstein, 2012)

Рубцовая алопеция	Нерубцовая алопеция
• Дискоидная красная волчанка • Фолликулярный плоский лишай • Тяжелый длительный воспалительный процесс, например подрывающий фолликулит • Онкологические заболевания	• Анагеновая алопеция • Андрогенетическая алопеция • Алопеция при легкой форме фолликулита • Телогеновая алопеция • Гнездная алопеция

ации (например, после родов, тяжелого заболевания, большой операции, напряженной ситуации) или бывает связана с лечением некоторыми препаратами (например, антикоагулянтами, каптоприлом, гиполипидемическими средствами, циметидином, колхицином, соединениями тяжелых металлов, гормонами, изотретиноином, кетоконазолом, соединениями лития, пеницилламином, пропранололом, вальпроатами).

Диффузное выпадение волос может быть обусловлено также заболеванием ЩЖ (см. гл. 15), соединительной ткани, гипервитаминозом А и неполноценным питанием (недостаточность цинка, биотина, а также железа).

Андрогенетическая алопеция связана с полигенно детерминированным укорочением фазы анагена, которое опосредуется андрогенными гормонами и вызывает укорочение и утончение волосяного стержня (так называемая миниатюризация волосяного фолликула), или обусловлена локальным изменением метаболизма андрогенов на фоне нормоандрогенемии либо, как при гирсутизме, гиперандрогенемией (см. табл. 11-1).

11.3.8 Угри

Патогенез угревой сыпи недостаточно изучен. Большое значение в ее появлении придают нарушению процесса ороговения, себорее, обсеменению сальных желез *Propionibacterium acnes*, воспалительной реакции и особенностям иммунной системы.

Появлению угрей способствуют андрогены (стимуляция сальных желез), частая травматизация кожи (например, при пилинге), раздражение мылом или пальцами (усиление воспалительной реакции), а возможно, и неполноценное питание, в том числе молочная диета (содержание в молоке факторов роста, высокий гликемический индекс), а также стресс.

К препаратам, индуцирующим образование угрей, относятся глюкокортикоиды, фенитоин, соли лития, изониазид, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), йодиды, бромиды, андрогены, АКТГ, циклоспорин, дисульфирам, псорален, тиомочевина, витамины B_2, B_6 и B_{12}, азатиоприн.

Таблица 11-5 Особенности наиболее частых причин андрогенизации в период беременности

Особенности	Лютеома	Текалютеиновые кисты	Опухоль Сертоли–Лейдига	Опухоль Крукенберга
Распространенность	?	?	Встречается очень редко	Встречается очень редко
Двустороннее поражение, %	50	95	5	>80
Избыточная секреция андрогенов у матери, %	35	30	70–90	80–100
Вирилизация плода, %	Возможна при вирилизации матери	0	Возможна при вирилизации матери	80–100
Злокачественная опухоль, %	0	0	45	100

11.3.9 Андрогенизация в период беременности

В таблице 11-5 приведены наиболее частые причины андрогенизации в период беременности и некоторые их особенности. К относительно редким причинам андрогенизации у беременных относятся экзогенное поступление гестагенов или андрогенов (действие этих гормонов в первые 7–12 недель беременности, когда происходит развитие наружных половых органов по женскому типу, вызывает неполное слияние половых губ и гипертрофию клитора), недостаточность плацентарной ароматазы, СПЯ (отсутствие вирилизации у плода), а также другие опухоли яичников и надпочечников.

11.3.10 Андрогенпродуцирующие опухоли

Андрогенпродуцирующие опухоли образуются в яичниках и надпочечниках (табл. 11-6). В целом эти опухоли встречаются редко. На долю гранулезоклеточной и текаклеточной опухоли приходится 1–2% всех опухолей яичников, прочие андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников встречаются еще реже.

Опухоль Лейдига обычно имеет размер менее 2 см, что затрудняет ее локализацию; в 10% случаев она поражает оба яичника. Все остальные опухоли на момент установления диагноза имеют значительно больший размер (5–10 см) и бывают преимущественно односторонними.

Таблица 11-6 Андрогенпродуцирующие опухоли (за исключением опухолей, индуцируемых беременностью) (цит. по: Stegner et al., 2003; Klotz et al., 2010)

Опухоль	Возраст, предрасполагающий к развитию опухоли	Образование андрогенов	Злокачественное перерождение
Опухоль из клеток Сертоли	Подростковый и юный	Часто	Довольно редко
Опухоль из клеток Лейдига	Постклимактерический период	Часто	Редко
Текома	Пери-/постменопауза	Редко	Редко
Гранулезоклеточная опухоль	Пери-/постменопауза	Редко (в основном эстрадиол)	Редко
Стромальная лютеома	Пери-/постменопауза	Редко (в основном эстрадиол)	Не наблюдается
Опухоль коры надпочечника	Детский и климактерический период	Часто	50%

11.3.11 Гипертекоз яичника

В основе гипертекоза яичников лежит дифференцировка интерстициальных клеток в лютеинизированные стромальные клетки, секретирующие стероидные гормоны. По фенотипу гипертекоз яичников напоминает СПЯ. Часто встречается семейная форма заболевания. У довольно значительной части женщин с гипертекозом яичников имеются признаки андрогенизации и ожирение. Нередко у них выявляют черный акантоз. Гормональные изменения при гипертекозе яичников существенно более выражены, чем при СПЯ.

Гирсутизм при гипертекозе часто появляется с пубертатного возраста. Прогрессирует гипертекоз медленнее, чем при гормонпродуцирующих опухолях яичников и надпочечников. В то время как СПЯ наблюдается преимущественно в репродуктивном периоде, гипертекоз яичников может быть выявлен и в постменопаузе. При ТВУЗИ яичники имеют нормальные размеры или слегка увеличены, объем стромы увеличен, количество кист меньше по сравнению с СПЯ.

11.4 Клиническая картина

Андрогенизация может проявляться следующими клиническими симптомами.

- Гирсутизм: усиление оволосения тела, которое может сочетаться с другими симптомами в зависимости от причины.
- Андрогенетическая алопеция: частичное разрежение волос на голове, которое обычно начинается с лобной и теменной области; у женщин

облысение редко бывает полным и обычно проявляется разрежением волос, которые становятся тоньше, короче и утрачивают часть пигмента, граница роста волос в лобной области в большинстве случаев сохраняется; иногда наблюдаются другие симптомы в зависимости от причины.
- Угри: локализуются прежде всего на лице, шее, грудной стенке, надплечьях и плечах. В типичных случаях открытые или закрытые комедоны и/или воспалительные элементы (папулы, пустулы и узелки) при обыкновенных угрях приводят к образованию рубцов и нарушению пигментации; иногда возможны другие симптомы в зависимости от причины заболевания. Пока нет общепринятой классификации, в которой учитывалась бы также степень тяжести обыкновенных угрей.

11.5 Диагностика

Цель обследования состоит в том, чтобы по возможности идентифицировать ту небольшую группу пациенток с серьезными заболеваниями, которые могут стать причиной андрогенизации.

11.5.1 Анамнез

- Особенности менструального цикла: возраст менархе, характеристика менструального цикла (см. гл. 8.1), количество беременностей, применение гормональных контрацептивов (с какой целью? когда? как долго? какой препарат? какой был эффект?).
- Динамика клинических проявлений: возраст, в котором были отмечены первые проявления, темпы прогрессирования, изменения массы тела, эффект от медикаментозного лечения.
- Лекарственный анамнез.
- Семейный анамнез (отягощенность по гирсутизму, угрям, андрогенетической алопеции, нарушению менструального цикла, бесплодию, сердечно-сосудистым заболеваниям с ранним началом, ожирению).

Серьезную причину гирсутизма можно заподозрить при:
- внезапном появлении и быстрых темпах (<1 года) прогрессирования;
- появлении в 3-м десятилетии жизни;
- вирилизации.

11.5.2 Клиническое обследование

Осмотр кожных покровов

- Угри, себорея, выпадение волос (признак избыточной продукции андрогенов).
- Черный акантоз (признак резистентности к инсулину).
- Стрии, тонкая кожа, трудно заживающие ссадины (признаки синдрома Кушинга).

Измерения

- Рост и масса тела, расчет ИМТ, окружность живота (≥88 см – признак абдоминальной формы ожирения), АД.
- Длина клитора (в норме ≤10 мм) или клиторальный индекс, определяемый как произведение длины клитора на его ширину (в норме ≤35 мм^2).

Количественная оценка гирсутизма с помощью шкалы Ферримана–Голлвея

С помощью шкалы Ферримана–Голлвея на девяти участках тела с андрогенчувствительной кожей (область над верхней губой, подбородок, грудь, верхняя и нижняя части спины, верхняя и нижняя части живота, верхняя и нижняя конечность) определяют плотность распределения терминальных волос, которую оценивают по 5-балльной шкале (0 – норма, 4 – очень густое оволосение), после чего баллы суммируют. (Различные версии шкалы Ферримана–Голлвея можно найти в интернете.) Примерно у 95% женщин сумма баллов по этой шкале составляет <8. Хотя у большинства женщин оценку >3 баллов рассматривают как гирсутизм, патологией считается сумма баллов ≥8 (исключение: у женщин азиатского происхождения патологической считается оценка >2 баллов). Оценка 8–15 баллов соответствует легкому гирсутизму, >15 баллов – умеренному или выраженному. Применение пациентками косметических средств до обращения к врачу часто ограничивает клиническое значение шкалы Ферримана–Голлвея.

Количественная оценка гирсутизма по Барону

В тех случаях, когда оценка по шкале Ферримана–Голлвея кажется слишком трудоемкой, можно воспользоваться более простым методом – оценкой по шкале Барона:

- I степень: волосяная дорожка от гениталий к пупку, волосы над верхней губой и на околососковом кружке;
- II степень: как при I степени + оволосение на подбородке и на внутренней стороне плеча;
- III степень: как при II степени + оволосение престернальной области, области спины, на ягодицах и в области надплечий.

Количественная оценка андрогенетической алопеции (стадии по Людвигу)

Различают два основных типа андрогенетической алопеции: мужской и женский. У женщин в большинстве случаев отмечается женский тип андрогенетической алопеции. Оценку степени выраженности женского типа алопеции осуществляют в соответствии с так называемой шкалой Людвига (различные версии шкалы Людвига можно найти в интернете). При этом типе алопеции разрежение волос отмечается вдоль пробора, в то время как в области висков и на затылке сохраняется нормальный рост волос. Однако у женщин после менопаузы можно также наблюдать так называемую женскую андрогенетическую алопецию по мужскому типу

с образованием височных залысин. В этом случае степень выраженности алопеции оценивают по классификации Гамильтона–Норвуда.

Оценка структуры и функции волос (трихограмма)
При подозрении на структурное поражение волос или в поисках причины их выпадения дерматолог может выполнить исследование, называемое трихографией. Она представляет собой оценку состояния 50–100 корней волос. В норме 80–90% волос находятся в стадии анагена, 10–15% – в стадии телогена. В течение последних нескольких лет вместо трихограммы выполняют компьютерную трихографию. Для этого на небольшом участке волосы подрезают и через 2 дня фотографируют. Таким образом можно определить, какая часть волос находится в стадии анагена (подросшие волосы), не прибегая к их выдергиванию. Трихография в диагностике алопеции пока имеет ограниченное значение.

Оценка степени тяжести угревой сыпи
Междисциплинарная диагностика (дерматологическая и гинеколого-эндокринологическая) включает осмотр головы, сбор лекарственного анамнеза (см. выше), клиническое (физикальное) исследование для выявления других признаков андрогенизации и проведения дифференциальной диагностики. Клинически по степени тяжести принято выделять (Nast et al., 2012):
- комедоны;
- папулезно-пустулезную угревую сыпь средней тяжести;
- тяжелую угревую сыпь с узелками и сливными угрями (*acne conglobata*).

11.5.3 Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика при легком гирсутизме (оценка 8–15 баллов по шкале Ферримана–Голлвея), когда отсутствуют другие клинические признаки, необязательна. Однако она всегда показана в перечисленных ниже случаях:
- умеренно выраженный/тяжелый гирсутизм (оценка по шкале Ферримана–Голлвея >15 баллов);
- гирсутизм независимо от его степени тяжести в сочетании со следующими клиническими признаками:
  - внезапное начало;
  - нарушение менструального цикла/бесплодие;
  - ожирение;
  - черный акантоз;
  - быстро прогрессирующее течение;
  - гипертрофия клитора.
- гирсутизм у подростков и при резистентном к терапии ожирении; независимо от андрогенизации и/или нарушения менструального цикла (Buggs et al., 2005).

1-я ступень: базовая лабораторная диагностика

Брать образец крови для исследования сыворотки желательно натощак на 3–5-й день менструального цикла между 8 и 10 часами утра. При необходимости, если у пациентки имеется вторичная олигоменорея, после исключения беременности можно с помощью гестагенных препаратов (например, дидрогестерона в дозе 10 мг 1–2 раза в день в течение 10–14 дней) вызвать менструацию. Если пациентка получает гормональные контрацептивы, их следует на 1–2 цикла отменить. Базовая лабораторная диагностика включает определение следующих показателей.

- Общий тестостерон: лучший диагностический маркер. Уровень >150 нг/дл (5,2 нмоль/л) характеризуется высокой чувствительностью в диагностике опухолей, в частности высокой предсказательной ценностью отрицательного и низкой предсказательной ценностью положительного результата, т.е. по указанному выше граничному значению уровня общего тестостерона можно успешно исключить опухоли; только в редких случаях за повышенным значением этого показателя скрывается опухоль, чаще оно указывает на СПЯ или гипертекоз яичника.
- Свободный тестостерон: его целесообразно определять только в тех случаях, когда симптоматика не соответствует полученному значению общего тестостерона (это связано с методическими трудностями определения уровня свободного тестостерона в сыворотке крови).
- ДГЭАС, в отличие от ДГЭА, вследствие более длительного периода полувыведения не подвержен циркадианным ритмам и потому является более подходящим маркером выработки андрогенов в надпочечниках.
- 17-ОНР – при раннем появлении гирсутизма (в сочетании с преждевременным адренархе и при отягощенном по АГС семейном анамнезе: у ребенка, мать которого страдает неклассической формой АГС, риск тяжелой недостаточности CYP21A2 составляет 2,5%, а риск неклассического АГС – 15%), при настоятельной просьбе пациентки установить точный диагноз и в случае принадлежности пациентки к определенным этническим группам (латиноамериканской, славянской, евреям-ашкенази).
- ФСГ, ЛГ и пролактин – прежде всего при нарушении менструального цикла.
- Общий кортизол – при подозрении на синдром Кушинга (*Внимание!* Прием эстрогенов вызывает повышение уровня общего кортизола в сыворотке крови).
- ТТГ: при подозрении на нарушение функции ЩЖ.
- ИПФР-1 – у девушек-подростков при подозрении на опухоль гипофиза или акромегалию (*Внимание!* Прием внутрь эстрогенов снижает уровень ИПФР-1 в сыворотке крови).
- При необходимости – ГСПГ (при резистентности к инсулину уровень ГСПГ часто <10 нмоль/л).

Веским основанием для подозрений на андрогенизацию является уровень:

- тестостерона >150 нг/дл (5,2 нмоль/л), а у женщин в постклимактерическом периоде >100 нг/дл (3,5 нмоль/л);

- свободного тестостерона >2 нг/дл (0,07 нмоль/л);
- ДГЭАС >700 мкг/дл (13,6 мкмоль/л).

Однако и в тех случаях, когда уровень андрогенов ниже указанного граничного, но гирсутизм или вирилизация прогрессируют, следует исключить опухоль.

2-я ступень: дальнейшая лабораторная диагностика при отклонениях в базовых исследованиях

При подозрении на гиперпролактинемию (см. гл. 12) или нарушение функции ЩЖ (см. гл. 15), возникшем на 1-й ступени лабораторной диагностики, следует выполнить анализы, описанные в указанных главах.

Овариальная и/или надпочечниковая гиперандрогенемия

При овариальной (повышен уровень общего тестостерона) и/или надпочечниковой (повышен уровень ДГЭАС) гиперандрогенемии следует выполнить длинную супрессионную пробу с дексаметазоном (см. 3.5.6), чтобы отдифференцировать поражение яичников от поражения надпочечников как причину гиперандрогенемии (табл. 11-7). Интерпретация результатов пробы:

- если гиперандрогенемия сохраняется и уровень кортизола в сыворотке под влиянием дексаметазона не снижается, следует исключить синдром Кушинга, резистентность к кортизолу и опухоль надпочечника (дальнейшее обследование проводит эндокринолог);
- если уровень ДГЭАС и кортизола в сыворотке под влиянием дексаметазона снижается, а уровень общего и свободного тестостерона продолжает оставаться высоким, диагноз СПЯ практически не вызывает сомнения;
- если уровень адрогенов и кортизола в сыворотке под влиянием дексаметазона снижается, следует с помощью пробы с АКТГ исключить АГС. Если у пациентки нет АГС, необходимо продолжить дифференциальную диагностику и исключить редко встречающуюся недостаточность кортизолредуктазы (дальнейшее обследование проводит эндокринолог).

Таблица 11-7 Частые причины надпочечниковой гиперандрогенемии (цит. по: Chrousos, 2012)

Первичное поражение надпочечников	Гиперсекреция АКТГ
• Преждевременное адренархе • Опухоли надпочечника (аденома, рак, двусторонняя макронодулярная гиперплазия) ± синдром Кушинга ± гиперальдостеронизм	• АГС • Центральная форма синдрома Кушинга ± задержка роста • Резистентность к глюкокортикоидам ± гиперминералокортикоидизм • Недостаточность кортизолредуктазы

Тактика при подозрении на неклассическую форму АГС или на гетерозиготное носительство мутантного гена CYP21A2 (Melmed et al., 2011):

- базальный уровень 17-ОНР <150 нг/дл (5 нмоль/л) позволяет исключить диагноз АГС;
- базальный уровень 17-ОНР >1000–1500 нг/дл (30–45 нмоль/л) считается достоверным признаком АГС; пробу с АКТГ в этом случае можно не выполнять;
- базальный уровень 17-ОНР >200 нг/дл (6 нмоль/л) является показанием к выполнению пробы с АКТГ (на 3–8-й день менструального цикла, в 8 часов утра натощак, без параллельного применения гормональной контрацепции; см. 3.5.5):
  - неклассическая форма АГС: после стимуляции надпочечников с помощью АКТГ происходит повышение уровня 17-ОНР в сыворотке крови, который превышает 11 мкг/л (35 нмоль/л);
  - гетерозиготное носительство мутантного гена CYP21A2: после стимуляции с помощью АКТГ уровень 17-ОНР в сыворотке крови умеренно повышается (до 330–1000 нг/дл [10–30 нмоль/л]).

CYP11B1. При стимуляции с помощью АКТГ чрезмерно повышается уровень 11-дезоксикортизола (более чем трехкратное повышение по сравнению с нормальным [для данного возраста] значением, соответствующим 95-му процентилю), в то время как повышение уровня кортизола соответствует нормальному. При гетерозиготном носительстве мутантного гена CYP11B1 при стимуляции АКТГ повышения уровня 11-дезоксикортизола в сыворотке крови не происходит (Melmed et al., 2011).

HSD3B2. Мутацию гена HSD3B2 диагностируют по повышенному отношению концентрации δ5-стероидов (прегненолона, 17-ОН-прегненолона, ДГЭА) к δ4-стероидам (прогестерону, 17-ОНР, андростендиону) в крови или моче. После стимуляции АКТГ отмечается чрезмерное повышение уровня 17-ОН-прегненолона в сыворотке крови при нормальном повышении в ней уровня кортизола (Melmed et al., 2011).

Тактика при подозрении на синдром Кушинга

При подозрении на синдром Кушинга (повышение уровня общего кортизола в сыворотке крови) в распоряжении врача имеются различные пробы для подтверждения диагноза (см. 3.5.6; Melmed et al., 2011):

- дву-/трехкратное определение уровня свободного кортизола и креатинина (ориентируются на верхнюю границу нормы, принятой в лаборатории) в суточной моче;
- скрининговая ночная проба с малой дозой дексаметазона (прием 1 мг дексаметазона внутрь в полночь); патологией считается уровень кортизола в крови >2 мкг/дл (50 нмоль/л) на следующее утро в 8–9 часов;
- скрининговая 2-дневная проба с малой дозой дексаметазона (2 мг):

- 1-й день: в 8 часов пациентка принимает 0,5 мг дексаметазона внутрь, после чего прием повторяет каждые 6 часов (всего 8 приемов);
- 2-й день: в промежуток времени между 8 и 9 часами определяют уровень кортизола в сыворотке крови;
- граничное значение уровня кортизола через 48 ч, при превышении которого ставят диагноз синдрома Кушинга, равно 2 мкг/дл (50 нмоль/л).

3-я ступень: лабораторная диагностика при подтвержденном диагнозе

Синдром поликистозных яичников

СПЯ ассоциирован с повышенным риском нарушений обмена веществ и сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому следует регулярно выполнять лабораторные исследования для определения профиля риска.

- Исследование липидного статуса натощак: определяют уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов; следят за динамикой этих показателей и эффективностью коррекции, если она проводится. Рассчитывают 10-летний риск сердечно-сосудистых событий (можно воспользоваться различными программами, например PROCAM www.chdtaskforce.com, программа Европейского общества кардиологов www.escardio.org, Фрамингемская программа www.nhlbi.nih.gov), согласовывают график наблюдения пациентки с терапевтом или кардиологом.
- ПТГ, при которой пациентка принимает 75 г глюкозы; при необходимости определяют уровень глюкозы натощак, а также уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}.
  - Если результат этих анализов нормальный (уровень глюкозы в крови <100 мг/дл [5,6 ммоль/л]), рекомендуется контрольное исследование по меньшей мере 1 раз в 2 года (AES – Androgen Excess Society).
  - При патологическом результате определения уровня глюкозы натощак (100–125 мг/дл [5,6–6,9 ммоль/л]) контроль необходим по меньшей мере 1 раз в год.
  - При патологическом результате ПТГ (уровень глюкозы в крови через 2 ч после ее приема 140–199 мг/дл [7,8–11,0 ммоль/л]) необходим контроль по меньшей мере 1 раз в год (AES).
  - При подозрении на сахарный диабет 2-го типа (уровень глюкозы натощак ≥126 мг/дл [7,0 ммоль/л], или через 2 ч после сахарной нагрузки ≥200 мг/дл [11,1 ммоль/л], или HbA_{1c} ≥6,5%, или уровень глюкозы в сыворотке произвольно взятой пробы крови ≥200 мг/дл [11,1 ммоль/л] в сочетании с симптомами сахарного диабета) необходимо совместное наблюдение гинеколога и терапевта или диабетолога.

При необходимости проводят скрининговое исследование на резистентность к инсулину. *Внимание!* В настоящее время нет валидированного теста для проведения такого исследования (см. 3.5.7).

- Индекс HOMA (расчет индекса инсулинорезистентности с помощью гомеостатической модели): Инсулин (мкЕД/мл) × Глюкоза (ммоль/л)/22,5.
  Интерпретация:
  – >2: указание на повышенный риск резистентности к инсулину;
  – 2,5: возможно, имеется резистентность к инсулину;
  – >5,0: среднее значение при сахарном диабете 2-го типа.
- Уровень инсулина в крови, определяемый в течение 2 ч при проведении ПТГ.
  Интерпретация:
  – 100–150 ЕД/мл: высокая вероятность резистентности к инсулину;
  – 151–300 ЕД/мл: резистентность к инсулину;
  – >300 ЕД/мл: тяжелая форма резистентности к инсулину.
- Индекс чувствительности к инсулину, или индекс Matsuda:

$$\frac{10\,000}{\sqrt{(\text{Глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак}) \times (\text{глюкоза при ПТГ} \times \text{инсулин при ПТГ})}}$$

  Интерпретация:
  – 6–12: норма;
  – 4–6: чувствительность снижена (пограничное значение);
  – <4: патологическое снижение чувствительности.

Другие скрининговые исследования:
- скрининг на метаболический синдром (определение: см. 11.3.2) по меньшей мере 1 раз в 3 года;
- скрининг на аффективные расстройства;
- полисомнография при подозрении на синдром обструктивного апноэ сна и при постоянной усталости.

Адреногенитальный синдром

При АГС независимо от его формы и при желании пациентки иметь ребенка рекомендуется генетическое исследование.

Гипертекоз яичников

Абсолютное значение концентрации тестостерона и андростендиона в сыворотке крови часто достигает уровня, который характерен для андрогенпродуцирующих опухолей. Уровень ЛГ и значение отношения ЛГ/ФСГ соответствуют норме, не повышен также уровень ДГЭА и ДГЭАС.

Чтобы поставить диагноз «гипертекоз яичников», необходимо выполнить гистологическое исследование. Яичники увеличены, заключены в толстую капсулу, имеют массивную строму, в которой содержатся атретические фолликулы. Внутренняя оболочка (*theca interna*) лютеинизирована и содержит большие скопления лютеинизированных клеток. В отличие от СПЯ, поликистозная дистрофия отсутствует.

Синдром Кушинга
Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга в зависимости от возраста пациентки является компетенцией педиатра или эндокринолога.

Андрогенетическая алопеция
- Тактика при выявлении других признаков избыточной секреции андрогенов описана выше в разделе о базовой лабораторной диагностике.
- Общий анализ крови без лейкоцитарной формулы, выполняемый с добавлением к образцу крови этилендиаминтетраацетата, уровень СРБ и ферритина в сыворотке для исключения анемии.
- У пациенток-вегетарианок: уровень цинка, биотина и витамина B_{12} в сыворотке.
- При подозрении на аутоиммунное заболевание определяют титр антинуклеарных антител.

Угри
Тактика при выявлении других признаков гиперандрогении описана выше в разделе о базовой лабораторной диагностике.

11.5.4 Исследование методами визуализации

- ТВУЗИ
  - Исключают СПЯ, определение и диагностические критерии которого приведены в главе 11.3.1; ультразвуковые критерии СПЯ пока не адаптированы для женщин старше 40 лет.
  - Исключение опухоли при уровне общего тестостерона в сыворотке крови ≥150 нг/дл (5,2 нмоль/л). Чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике опухолей яичника у женщин с гиперандрогенемией пока не установлена. Хилусно-клеточные опухоли небольшого размера с высоким уровнем секреции андрогенов при УЗИ иногда остаются незамеченными.
- МРТ (при необходимости также КТ) надпочечников. Ее выполняют при уровне ДГЭАС в сыворотке крови ≥700 мкг/дл (13,6 мкмоль/л), а также если имеются другие симптомы повышенной секреции гормонов надпочечниками или надпочечниками и яичниками, либо если с помощью УЗИ исключена опухоль яичника; в остальных случаях показания ограничены высокой распространенностью нефункционирующих инциденталом надпочечников (3–4%).

Если с помощью методов визуализации выявлена опухоль яичника или надпочечника, пациентке рекомендуют госпитализацию соответственно в гинекологическое или эндокринологическое отделение для хирургического удаления этой опухоли.

11.5.5 Интервенционные методы диагностики

Диагностику интервенционными методами женщине с гирсутизмом рекомендуют в том случае, если нарушен менструальный цикл, уровень общего тестостерона в сыворотке ≥200 нг/дл (6,9 нмоль/л) и патология не обнаружена средствами диагностической визуализации (см. 11.5.4). Из интервенционных методов диагностики следует отметить раздельную катетеризацию вен для выявления повышенной концентрации андрогенов в крови, оттекающей соответственно от яичников и надпочечников. Кроме того, с диагностической целью выполняют сцинтиграфию с применением специфических радиофармпрепаратов в зависимости от биологических особенностей опухоли и при необходимости – лапароскопию или лапаротомию. При подозрении на овариальную природу гиперандрогенемии, особенно у пациентки в постклимактерическом периоде, предпочтительным является хирургическое лечение.

11.5.6 Андрогенизация в период беременности

Анамнез

- Хронический гирсутизм без прогрессирования: низкий риск вирилизации плода.
- При внезапном появлении гирсутизма или его прогрессировании, а также при вирилизации показаны дальнейшее клиническое обследование, лабораторная диагностика: у матери определяют уровень общего и свободного тестостерона, андростендиона в сыворотке крови; в редких случаях исследуют кровь, взятую из пуповины (уровень общего и свободного тестостерона, андростендиона, кариотип; при необходимости определяют пол плода, исследуя его клетки, взятые из крови матери), и выполняют УЗИ.
- Если пациентка получала андрогены или в анамнезе имеется вирилизирующая опухоль, то у плода женского пола повышен риск вирилизации.

Исследование методами визуализации (УЗИ)

- Диагностика текалютеиновых кист при выявлении двусторонних кистозных образований в яичниках (дифференциальная диагностика с трофобластической болезнью беременных, многоплодной беременностью, другими причинами повышения уровня ХГЧ в сыворотке крови) → отсутствие риска вирилизации плода.
- Диагностика лютеомы при выявлении двусторонних солидных образований яичника (дифференциальная диагностика с опухолью Крукенберга) → повышенный риск вирилизации плода женского пола.
- Односторонняя солидная опухоль яичника: лютеома (дифференциальная диагностика с другими опухолями яичника) → лапароскопия или лапаротомия для гистологического подтверждения диагноза → повышенный риск вирилизации плода женского пола.

- При отсутствии признаков опухоли яичника показана МРТ надпочечников (при необходимости также КТ): оперативная диагностика опухоли → повышенный риск вирилизации плода женского пола.
- При отсутствии признаков опухоли яичников и надпочечника этиология андрогенизации остается неясной.

11.5.7 Подозрение на андрогенпродуцирующую опухоль

Анамнез

Андрогенпродуцирующие опухоли в типичных случаях проявляются особенно быстрым появлением симптомов андрогенизации. Наиболее надежным симптомом является гирсутизм, в то время как вирилизация развивается только после длительной экспозиции андрогенов. Опухоли поражают в основном яичники и реже выявляются в надпочечниках.

Локализация

- УЗИ яичников.
- МРТ надпочечников.
- При необходимости прибегают к раздельной катетеризации вен для выявления повышенного уровня андрогенов в крови, оттекающей от яичника и надпочечника.
- При необходимости выполняют сцинтиграфию с применением специфической метки, подбираемой с учетом биологических особенностей опухоли.

Важно отметить, что опухоли из клеток Лейдига могут иметь очень маленькие размеры, и в этих случаях локализовать их бывает трудно (Bohlmann et al., 2006).

Лабораторная диагностика

Диагностике помогает повышенный уровень общего тестостерона. Если он превышает 1,3 мкг/л (т.е. в 2 раза выше верхней границы нормы), то с вероятностью 50% можно диагностировать андрогенпродуцирующую опухоль яичника (Levens et al., 2009). При концентрации тестостерона в сыворотке, соответствующей верхней границе нормы, чтобы не выполнять довольно трудоемкое раннее обследование, целесообразно повторить исследование через 3–6 мес.: повышение уровня гормонов в сыворотке крови указывает на опухоль.

Поскольку опухоли яичников в основном продуцируют тестостерон, а опухоли надпочечников секретируют широкий спектр андрогенов (von Wolff et al., 2011), повышенный уровень ДГЭАС (>7 мг/л, т.е. в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы), а также явно повышенный уровень 17-ОНР, андростендиона и кортизола указывают, скорее, на опухоль надпочечника.

Значительное подавление концентрации кортизола в сыворотке крови при выполнении короткой супрессионной пробы с дексаметазоном (см. 3.5.6)

с большой долей вероятности позволяет исключить синдром Кушинга, который может проявиться также клиническими признаками гиперандрогенемии.

Другие пробы для дифференцирования нарушений синтеза стероидных гормонов в яичниках или надпочечниках ненадежны и обычно не выполняются.

11.6 Лечение

Перед тем как начать лечение, следует обсудить с пациенткой его цель и выяснить, какие у нее ожидания от предстоящей терапии. В зависимости от основного заболевания, послужившего причиной андрогенизации, при лечении пациентки преследуются следующие цели.

- **СПЯ:** уменьшение проявлений андрогенизации (см. далее), защита эндометрия (см. 8.6.2), индукция овуляции при бесплодии (см. гл. 24.5), уменьшение степени тяжести ожирения и резистентности к инсулину (модификация образа жизни и особенностей питания), повышение физической активности, снижение массы тела, при необходимости применение сенситайзеров инсулина, лечение синдрома обструктивного апноэ сна (в сотрудничестве с врачом-сомнологом и/или пульмонологом: применение пневматической шины и создание постоянного положительного давления в дыхательных путях), улучшение функции печени и обмена веществ при неалкогольном стеатогепатите (снижение массы тела и сотрудничество с терапевтом, применение сенситайзеров инсулина).
- **Неклассическая форма АГС:** уменьшение проявлений андрогенизации (глюкокортикоиды не являются препаратами выбора; см. 11.6.1) и индукция овуляции при ановуляторном бесплодии (глюкокортикоиды являются препаратами выбора; см. гл. 24.5).
- **Гипертекоз яичников:** уменьшение проявлений андрогенизации (см. 11.6.1), степени выраженности ожирения и резистентности к инсулину (изменение образа жизни и особенностей питания, увеличение физической активности, снижение массы тела и при необходимости назначение сенситайзеров инсулина), индукция овуляции при бесплодии (см. гл. 24.5).

Примечание по применению сенситайзеров инсулина: метформин допущен к применению при сахарном диабете 2-го типа. Американское диабетологическое общество рекомендует лицам моложе 60 лет, у которых выявлены повышенный уровень глюкозы натощак *и* снижение толерантности к глюкозе, принимать метформин для профилактики сахарного диабета 2-го типа (Rosenzweig et al., 2008). Кроме того, метформин часто применяют и в следующих случаях, не оговоренных в инструкции к этому препарату.

- **Олигоменорея.** Хотя при СПЯ с олигоменореей примерно у 50% пациенток в результате лечения метформином через 6 мес. появляются овуля-

торные циклы, защита эндометрия не обеспечивается и должна осуществляться другими средствами и методами (см. 8.6.2).
- **Ожирение.** Метформин в дозе >1500 мг/сут. вызывает сопоставимое с эффектом орлистата уменьшение массы тела (примерно на 3%) и может быть рекомендован женщинам с ожирением и СПЯ в качестве дополнительной меры наряду с модификацией образа жизни (Nieuwenhuis-Ruifrok et al., 2009).
- **Бесплодие:** см. гл. 24.5.

11.6.1 Гирсутизм

Для лечения гирсутизма применяют в основном лекарственные препараты, назначаемые системно или местно (табл. 11-8), и различные методы удаления волос (табл. 11-9).

Медикаментозная терапия в пременопаузе

Международным эндокринологическим обществом для женщин в пременопаузе разработаны рекомендации по медикаментозной терапии гирсутизма (Martin et al., 2008).
- Всегда следует начинать с монотерапии, подобрав оптимальную дозу препарата, и проводить ее по меньшей мере 6 мес. (длительность анагеновой фазы волосяного фолликула):
  - женщинам с сохранной фертильной функцией назначают КОК (*Внимание!* При гипертекозе яичники в меньшей степени зависят от ЛГ, чем при СПЯ, поэтому КОК часто оказываются менее эффективными);
  - женщинам с бесплодием назначают КОК или антиандрогены (ципротерона ацетат, спиронолактон, финастерид);
  - не следует проводить монотерапию метформином, глюкокортикоидами (за исключением случаев неклассической формы АГС и при наличии противопоказаний или отсутствии ответа на терапию КОК).

Если проявления гирсутизма после 6-месячной терапии не уменьшаются, следует:
- изменить дозу, которая была подобрана в начале терапии;
- сменить препарат (КОК, антиандрогены, агонисты ГнРГ);
- перейти на комбинированную терапию, включающую:
  - КОК в сочетании с антиандрогенами (ципротерона ацетат, спиронолактон, финастерид);
  - КОК в сочетании с агонистом ГнРГ.

При получении ответа на лечение (примерно у 80% женщин, которые строго придерживаются схемы) его следует продолжить по меньшей мере в течение 2 лет, однако большинству пациенток терапию приходится продолжать пожизненно.

Таблица 11-8 Медикаментозное лечение гирсутизма (в таблице приведены наиболее существенные сведения о побочных эффектах и противопоказаниях; более подробно эти вопросы освещаются в руководствах по лекарственным препаратам)

Вещество	Механизм действия	Эффективность	Применение	Особенности
КГК	Подавляют секрецию ЛГ (70%) и вторично – секрецию андрогенов в яичниках, вызывают индукцию ГСПГ в печени, незначительно подавляют секрецию андрогенов в надпочечниках и блокируют АР	Существенно уменьшают рост волос у 60–100% женщин по сравнению с контрольной группой (с плацебо или без лечения); среднее снижение оценки по ШФГ: 8 баллов; пока получены только данные по КОК с содержанием ЭЭ 30–35 мкг	См. гл. 10.6.2	• Противопоказания и побочные эффекты: см. гл. 10.6.2 • Дополнительно: контроль менструального цикла, контрацепция
Антиандроген ципротерона ацетат (ЦА)	Конкурентно блокирует АР, подавляет секрецию ЛГ, вызывает слабое снижение активности 5α-редуктазы	РКИ с плацебо-контролем монотерапии ЦА не проводились. Комбинированная терапия ЭЭ + ЦА более эффективна, чем плацебо (см. КОК), терапия ЭЭ + ЦА сопоставима с терапией финастеридом	• Монотерапия по показаниям, не указанным в инструкции: ЦА 10 мг/сут. в 1–15-е дни цикла или 50–100 мг/сут. в 1–10-е дни цикла • КОК: ЭЭ 35 мкг/сут. + ЦА 2 мг/сут. • Гибкая комбинированная терапия (КОК + ЦА): ЦА 10 мг/сут. в 1–15-й дни или 50–100 мг/сут. в 1–10-й дни	• Побочные эффекты: головная боль, увеличение массы тела, депрессия • Противопоказания: см. гл. 10.6.3 • Имеется риск специфического неблагоприятного воздействия на эмбрион и плод[1]

Вещество	Механизм действия	Эффективность	Применение	Особенности
Антиандроген спиронолактон	Конкурентно блокирует альдостероновые и андрогенные рецепторы, снижает активность 5α-редуктазы	Спиронолактон в дозе 100 мг/сут. превосходит плацебо (снижение оценки по ШФГ в среднем на 4 балла), спиронолактон превосходит метформин (снижение оценки по ШФГ в среднем на 3,7 балла) и сравним с финастеридом (прямые сравнительные исследования не проводились), спиронолактон + КОК эффективнее, чем монотерапия КОК (разница в оценке по ШФГ в среднем 1,7 балла)	Максимальная доза 200 мг/сут., в два приема (применение, выходящее за рамки, оговоренные в инструкции)	• Побочные эффекты: нарушение менструального цикла, гиперкалиемия, повышение диуреза (головокружение, гипотензия), мужской ложный гермафродитизм у плода • Противопоказания: нарушение функции печени и почек, одновременный прием калийсберегающих диуретиков, калийзамещающих препаратов и ингибиторов АПФ • *Внимание!* Следует обеспечить защиту эндометрия, контролировать активность печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), уровень креатинина и электролитов в сыворотке крови (определяют за 1–2 нед. до начала терапии и через 1–2 нед. после начала)
Антиандроген финастерид	Конкурентно подавляет активность 5α-редуктазы II типа	Финастерид в дозе 5 мг/сут. эффективнее плацебо (снижение оценки по ШФГ в среднем 4 балла), сравним со спиронолактоном (прямые сравнительные исследования не проводились); финастерид + КОК эффективнее монотерапии КОК (разница в оценке по ШФГ в среднем составляет 1,7 балла)	5 мг/сут. (применение, выходящее за рамки, оговоренные в инструкции)	• Побочный эффект: тератогенность • *Внимание!* Повышает риск рака молочной железы у мужчин; влияние на риск рака молочной железы у женщин не изучено

Таблица 11-8 (*окончание*)

Вещество	Механизм действия	Эффективность	Применение	Особенности
Глюкокортикоиды	Подавляют синтез ДГЭАС в надпочечниках и недостаточно – синтез тестостерона	Уступают по эффективности ЦА и КОК, аддитивный эффект при комбинировании дексаметазона с агонистами ГнРГ по сравнению с монотерапией агонистами ГнРГ отсутствует	• Гидрокортизон по 10–20 мг 2 раза в сутки • Преднизон в дозе 2,5–10 мг/сут. на ночь • Дексаметазон в дозе 0,25–0,5 мг/сут. на ночь	• Показания: классическая форма АГС, неклассическая форма АГС для индукции овуляции, но не для лечения гирсутизма, только если пациентка хочет иметь ребенка (исключение: противопоказание или отсутствие ответа на терапию КОК или антиандрогенами) • Контроль динамики для исключения слишком сильного подавления функции коры надпочечников: уровень кортизола в сыворотке натощак в 8 часов ≥10 мкг/дл (276 нмоль/л) • Побочные эффекты: кушингоидный синдром (увеличение массы тела, повышение АД, уменьшение костной плотности, атрофия надпочечников) • Противопоказания: неконтролируемый сахарный диабет, ожирение

Вещество	Механизм действия	Эффективность	Применение	Особенности
Агонисты ГнРГ	Подавляют секрецию ЛГ, что влечет за собой вторичное подавление секреции андрогенов	РКИ с плацебо-контролем не проводились; агонисты ГнРГ (+ дополнительная гормональная терапия) более эффективны или сопоставимы с КОК; агонисты ГнРГ более эффективны, чем финастерид	См. гл. 9.6.1. При появлении приливов или через 6–8 нед. приема агонистов ГнРГ начинают дополнительную гормональную терапию; иногда при недостаточном подавлении функции яичников, например при ожирении (неподавленная секреция E_2, отсутствие приливов) дозу повышают на 50%	• Побочные эффекты: жалобы, характерные для климакса, остеопороз • *Внимание!* Не рекомендуется назначать девушкам до 16 лет
Сенситайзер инсулина метформин (бигуанид)	Подавляет образование глюкозы в печени → снижение секреции инсулина → снижение секреции ЛГ → подавление синтеза тестостерона (примерно на 20%) + повышение синтеза ГСПГ	Метформин по эффективности сравним с плацебо и менее эффективен по сравнению с КОК и спиронолактоном	Метформин назначают начиная с дозы 500 мг за ужином, затем через неделю по 500 мг 1 раз в неделю; при необходимости дозу можно повысить до максимальной 2000 мг 1 раз в неделю (применение, выходящее за рамки, оговоренные в инструкции)	• Дополнительно: регуляция менструального цикла (не оказывает протективного действия на эндометрий) • Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства, нарушение всасывания витамина B_{12}, лактат-ацидоз (очень редко); не вызывает гипогликемии • Противопоказания: нарушение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин), алкоголизм

АР – андрогенные рецепторы, ШФГ – шкала Ферримана–Голлвея, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.
[1] Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste, 2012.

Таблица 11-9 Эффективность и надежность различных подходов к лечению андрогенетической алопеции у женщин

Лечение	Уровень достоверности доказательств*	Снижение темпов выпадения волос	Рост волос	Надежность
Миноксидил 2%	1	+++	++	+++
Пероральные гормональные препараты/антиандрогены				
При гиперандрогенемии	3	+	+	+
При нормоандрогенемии	3	+/–	+/–	+/–
Операция	4	–	++	++

* Уровень достоверности доказательств (1 – высокий, 4 – низкий).

Флутамид – нестероидный блокатор андрогенных рецепторов – мы рассматривать не будем, учитывая, что дозы этого препарата, эффективные при гирсутизме (250–750 мг/сут.), связаны с повышенным риском токсического действия на печень.

Медикаментозная терапия в постменопаузе

После исключения гормонпродуцирующей опухоли, несмотря на недостаток данных, оправданна попытка терапии антиандрогенами (ципротерона ацетатом, спиронолактоном, финастеридом). При выраженном гирсутизме и подозрении на гипертекоз яичников следует обсудить возможность выполнения двусторонней овариэктомии (Blume-Peytavi et al., 2012).

Контроль эффективности медикаментозной терапии

При оценке эффективности терапии существенное значение имеет мнение самой пациентки. Для объективной оценки можно воспользоваться шкалой Ферримана–Голлвея. Если пациентка довольна достигнутым эффектом, необходимости в регулярном лабораторном контроле эффективности (например, путем определения уровня свободного тестостерона в сыворотке крови через 4–6 мес. после начала терапии КОК) нет. Однако если, несмотря на терапию, гирсутизм прогрессирует, пациентке необходимо обследование, включая лабораторную диагностику.

Удаление волос

Институтами косметологии и дерматологии в настоящее время предлагаются различные терапевтические подходы к лечению гирсутизма, которые обеспечивают временный или стойкий эффект (de Viragh, 2012).

Средства для наружного применения:

- **Отбеливание.** При этом способе волосы не удаляют, а только делают их менее заметными путем обесцвечивания пигмента с помощью перекиси водорода и сульфатного пластификатора. Метод применяется практически только при появлении пушка над верхней губой и на щеках. Он недо-

рогой, что является его преимуществом, но имеет недостатки: может вызвать раздражение кожи, аллергическую реакцию, осветление кожи, что особенно заметно у смуглых и темнокожих пациенток.

- **Бритье.** Этот метод не оказывает влияния на рост и толщину волос. Он недорогой, но также имеет недостатки: необходимость сбривать волосы каждые 1–3 дня, появление щетины после бритья, риск фолликулита.
- **Эпиляция.** Ее выполняют с помощью пинцета, адгезивных средств (холодный или теплый воск, сахар), аппаратов. При длительном применении в большинстве случаев приводит к уменьшению жесткости и толщины волос. Преимуществом метода является относительная дешевизна, отсутствие щетины. Недостатки: боль при удалении волос, необходимость выполнения каждые 2–3 недели, возможность повторения процедуры только при достаточно отросших волосах, недостаточный эффект при применении к пушковым волосам, повышенный риск фолликулита.
- **Химическая депиляция**, или химическое разрушение волосяного стержня. Преимущество: дешевизна, безболезненность. Недостатки: необходимость выполнения каждые 2–3 недели; возможность повторения процедуры только при достаточно отросших волосах; появление относительно жесткой щетины; возможность раздражения кожи, аллергической реакции, фолликулита, а при очень толстом волосяном стержне – опасность ожога.

Уменьшение количества волос и подавление их роста:

- **Дерматологические препараты:** ингибитор клеточного цикла эфлорнитин, вызывающий необратимое подавление активности орнитиндекарбоксилазы, наносят на пораженные участки кожи. Достоинства препарата: может быть использован в качестве средства, дополняющего лазерную терапию (подавляет рост тонких волос, которые трудно удалить с помощью лазера; кроме того, на обработанные эфлорнитином волосы можно воздействовать лазерным излучением меньшей мощности). Хороший эффект достигается примерно у трети пациенток (еще у одной трети эффект от препарата слабый, у другой – он отсутствует). Недостатки: удовлетворительный косметический эффект отмечается только при использовании препарата для удаления пушковых волос; эффект проявляется спустя 6–8 нед. после начала применения; при нанесении препарата на большую площадь кожи стоимость лечения оказывается довольно высокой (больничными кассами она не оплачивается), иногда препарат вызывает неприятные ощущения или угревую сыпь (10–20%) в месте нанесения.
- **Низкоэнергетические импульсные лампы.** Применяются в домашних условиях. Энергия излучения имеет слишком малую плотность и вызывает преходящее угнетение роста волос. Для окончательного удаления волос сеансы лечения необходимо повторять каждые 2–4 недели. Недостатки: риск парадоксального гипертрихоза, обусловленного вос-

палением и стимуляцией роста непроросших волос, появление угрей, розацеа.

Окончательное удаление волос:

- **Электролиз.** Син.: игольчатая эпиляция, электроэпиляция. Различают гальвано-химическую, термолитическую и комбинированную электроэпиляцию. При этом методе воздействие оказывается на каждый волос в отдельности. Недостатки метода – его трудоемкость, дороговизна, болезненность, применимость на небольшой поверхности кожи; является методом выбора при необходимости удаления щетинистых седых волос. В настоящее время этот метод применяется редко. Он может привести к рубцеванию, пигментации, инфицированию.
- **Высокоэнергетические импульсные лампы и лазеры.** Лечение этими средствами проводит врач. В зависимости от расположения пораженного участка проводят 3–6 или более сеансов облучения с интервалом 2–6 мес. Метод применяют только для удаления темных и толстых терминальных волос на светлой коже. Он особенно предпочтителен при растущих волосах. Преимущества: достижение стойкого эффекта в местах первичного полового оволосения (в области лобка и подмышечных впадин эффект является практически постоянным). Недостатки: в местах вторичного оволосения (лицо, голени) эффект длительный, но не постоянный, что связано с трансформацией пушковых волос в терминальные с возрастом; болезненность процедуры, дороговизна, опасность ожога, пигментация, рубцевание. У 3–5% пациенток ответ на лечение отсутствует (после 6 сеансов облучения остается более 50% волос).

11.6.2 Андрогенетическая алопеция

Для лечения андрогенетической алопеции существует много средств, отпускаемых без рецепта врача, эффективность которых пока научно не доказана. Они перечислены далее.

- Вещества, способствующие росту волос: аминокислоты; препараты железа (несмотря на отсутствие данных о недостаточности этого элемента при алопеции), витаминов (в частности, биотина, ниацина); просо, двуокись кремния, китайские фитопрепараты, гинкго двулопастный, алоэ, бергамот, гибискус, кофеин, мелатонин.
- Электромагнитное поле.
- Вещества, подавляющие превращение тестостерона в ДГТ: экстракт плодов серенои ползучей, β-ситостерол, полисорбат 60, зеленый чай, отвар клопогона ветвистого.
- Противовоспалительные: кетоконазол, препараты цинка, глюкокортикоиды.
- Вещества, улучшающие трофику волос: витамины (в частности, биотин и ниацин), микроэлементы (цинк, медь).

- Вещества и методы, улучшающие перифолликулярный кровоток: простагландины, аминексил, сложные оксиэфиры глицерина, соединения кремния и другие минеральные вещества, ниацин; мезотерапия.

Местное лечение

Для медикаментозной терапии андрогенетической алопеции у женщин разрешены только вещества для местного применения (см. табл. 11-9; Blumeyer et al., 2011):

- **Миноксидил:** механизм действия этого препарата не ясен, но полагают, что он улучшает микроциркуляцию в области сосочков кожи (т.е. действует на кожу волосистой части головы, а не на волосы!). По данным двух клинических испытаний с плацебо-контролем, лечение 2% миноксидилом (концентрация, разрешенная для применения у женщин) вызвало у 13–20% пациенток умеренное увеличение роста волос, у 40–50% – минимальное.
  - Лечение 5% (концентрация, разрешенная для применения у мужчин) и 2% миноксидилом оказалось более эффективным по сравнению с плацебо-контролем, причем субъективная оценка пациенток была в пользу 5% миноксидила.
  - В целом существенный рост волос на голове отмечается у 30–40% пациентов. Наибольший эффект от применения миноксидила наблюдается в тех случаях, когда выпадение волос длится не более 5 лет и размеры участка кожи, на котором выпадают волосы, небольшие (менее 10 см в диаметре).
  - Рекомендации по применению: 1 мл препарата наносят на сухую кожу в очаге поражения 2 раза в день в течение по меньшей мере 4 мес. Втирать препарат не следует из-за опасности раздражения кожи. Иногда в первые 1–2 месяца после начала лечения отмечается усиление выпадения волос, связанное со стимуляцией перехода волосяных фолликулов из фазы телогена в анаген, рост новых волос становится заметным через 4–8 мес., а через 12–18 мес. он стабилизируется. Прерывать терапию миноксидилом не следует, так как это повлечет за собой массивное выпадение волос и возврат состояния, аналогичного исходному.
  - Побочные эффекты: при лечении 5% миноксидилом побочные эффекты – зуд, дерматит и усиление оволосения на лице – возникают чаще (у 15%), чем при лечении 2% миноксидилом (у 5%). Изменения АД наблюдаются редко. Тем не менее пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует соблюдать осторожность из-за возможного появления тахикардии и отеков, а также увеличения массы тела как проявлений системного действия препарата при его всасывании в случае нарушения барьерной функции кожи.
  - Противопоказания: беременность и кормление грудью.
- **Альфатрадиол 0,025%:** стереоизомер 17β-эстрадиола, эффективность которого при андрогенетической алопеции однозначно не доказана.

Системное лечение

Перечисленные ниже препараты проходят клинические испытания в качестве средств для применения у женщин по показаниям, не предусмотренным в инструкции (*Внимание!* Данные о результатах этих исследований отсутствуют; см. табл. 11-9).

- **Финастерид.** Прием этого препарата в дозе 5 мг/сут. у женщин в пременопаузе может оказаться эффективным (*Внимание!* Женщинам в пременопаузе финастерид абсолютно противопоказан, при его применении необходима надежная контрацепция), однако достоверная информация о приеме этого препарата в постклимактерическом периоде при отсутствии гиперандрогенемии (или, возможно, на фоне гиперандрогенемии?) отсутствует. Можно полагать, что комбинация финастерида в дозе 1 мг/сут. в сочетании с 2% миноксидилом более эффективна по сравнению с монотерапией 2% миноксидилом. Однако применять финастерид по показаниям, не предусмотренным в инструкции, пока не рекомендуется из-за отсутствия необходимой информации.
- **Спиронолактон.** Прием спиронолактона в дозе 200 мг/сут. женщинами, у которых местное лечение миноксидилом оказалось неэффективным, может вызвать усиление или стабилизацию роста волос. Однако назначать спиронолактон для стимуляции роста волос (это показание не предусмотрено инструкцией препарата) из-за отсутствия должного объема данных пока не рекомендуется.
- **Антиандрогенная гормональная терапия:** стероидные блокаторы андрогенных рецепторов (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, дроспиренон) в настоящее время не рекомендуются для широкого применения из-за отсутствия достаточных данных. При гиперандрогенемии и появлении других признаков андрогенизации следует обсудить целесообразность назначения ципротерона ацетата (см. табл. 11-9).

Замещение утраченных волос и хирургическое лечение алопеции

Наряду с описанными выше препаратами в распоряжении дерматологов и пластических хирургов имеются также различные методы замещения утраченных волос и возможность их трансплантации.

11.6.3 Обыкновенные угри

Рекомендуются следующие меры по уходу за кожей:

- следует воздержаться от энергичного растирания и других манипуляций на коже пораженных участков;
- применять лосьоны, косметику и средства для волос только на водной, а не жировой основе.

Медикаментозная терапия направлена на четыре патогенетических фактора угревой сыпи (см. 11.3.8) и включает (Gollnick et al., 2003; Nast et al., 2012):

- местное применение ретиноидов (производных витамина А): третиноин, адапален, тазаротен;
- местное применение противомикробных средств: бензоила пероксид, клиндамицин, эритромицин, дапсон (продается в аптеках только в США, но его можно заказать в международных аптеках), ранее сульфацетамид;
- местное применение азелаиновой кислоты;
- антибиотики для внутреннего применения: тетрациклин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки), лимециклин (в дозе 300 мг 1 раз в сутки), доксициклин (в дозе 50–100 мг 2 раза в сутки), миноциклин (в дозе 50–100 мг 2 раза в сутки), эритромицин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки), триметоприм/сульфаметоксазол (160/800 мг 1–2 раза в сутки);
- гормональная терапия (только для женщин): КГК (см. 10.6.2), спиронолактон (в дозе 25–200 мг/сут.);
- ретиноиды внутрь: изотретиноин (в дозе 0,5–1 мг на 1 кг массы тела в сутки, суммарная доза на курс лечения 120–150 мг на 1 кг массы тела).

Лечение ретиноидами, назначаемыми внутрь, должен проводить дерматолог с учетом риска и побочных эффектов, с которыми оно связано. Особенно важно, чтобы лечение проводилось специалистом при тяжелом течении угрей, так как в этом случае имеется опасность обострений с образованием грубых рубцов (перед назначением ретиноидов или одновременно с ними необходима системная терапия глюкокортикоидами или тетрациклинами). Наряду с монопрепаратами в аптеках продаются также комбинированные средства. Показания к их назначению зависят от степени тяжести угревой сыпи (табл. 11-10). Длительность лечения этими препаратами составляет не менее 8 нед. Помимо медикаментозной терапии используют физические методы, в том числе лазеро-, светотерапию, а также химический пилинг.

11.6.4 Желание иметь ребенка при адреногенитальном синдроме

При классической форме АГС фертильная функция часто бывает снижена, и только небольшая часть женщин пытается забеременеть. Это объясняется влиянием гиперандрогенемии на развитие женских гениталий. Отсутствие желания иметь детей может быть связано и с диспареунией, и психосексуальными нарушениями. Кроме того, при гиперандрогенемии возможна дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, которая может усугубиться вторичным СПЯ, индуцированным андрогенами.

Если же у пациентки есть сильное желание иметь ребенка, то шансы на беременность довольно благоприятные. Замещение кортикостероидов рекомендуется с помощью гидрокортизона или преднизона, так как эти гормоны, в отличие от дексаметазона, инактивируются плацентой и не оказывают влияния на развитие эмбриона.

Таблица 11-10 Лечение обыкновенных угрей с учетом степени тяжести клинической картины

Терапия	Степень тяжести клинической картины				
	Легкая		Средней тяжести		Тяжелая
	Комедоны	В сочетании с папулами и пустулами	В сочетании с папулами и пустулами	Мелкие узелки (>0,5×1 см)	Узелки и сливные угри
Препараты выбора	Ретиноиды для местного применения	Ретиноиды для местного применения + противомикробные средства для местного применения	Антибиотики внутрь + ретиноиды для местного применения + БП		Изотретиноин внутрь
Альтернативные препараты	Другие ретиноиды для местного применения или азелаиновая кислота, или салициловая кислота	Другие противомикробные средства для местного применения + другие ретиноиды для местного применения или азелаиновая кислота	Другие антибиотики внутрь + другие ретиноиды для местного применения ± БП	Изотретиноин или антибиотики внутрь + другие ретиноиды для местного применения ± БП или азелаиновая кислота	Антибиотики внутрь в больших дозах + ретиноиды для местного применения + БП
Альтернативные препараты (только для женщин)	См. Препараты выбора		Гормональная терпия + ретиноиды для местного применения ± противомикробные средства для местного применения	Гормональная терапия + ретиноиды для местного применения ± противомикробные средства для местного или перорального применения	
Поддерживающая терапия	Ретиноиды для местного применения		Ретиноиды для местного применения ± БП		

БП – бензоила пероксид.

Если пациентка с классической или неклассической формой АГС желает иметь ребенка и вместе с партнером является носителем мутации релевантных генов, необходимость пренатального профилактического приема кортикостероидов должен подтвердить консилиум, включающий педиатра и врача-генетика (Speiser et al., 2010).

При раннем назначении кортикостероидов (до 7-й недели беременности) можно эффективно предупредить внутриутробные пороки развития половых органов у плода женского пола. Конечно, о связи индивидуальных мутаций с выраженной гиперандрогенемией и, соответственно, о необходимости принимать кортикостероиды можно судить только условно. Поскольку лечение стероидами, проникающими через плацентарный барьер, может оказать негативное влияние на развитие центральной нервной системы плода, немаловажное значение имеет то обстоятельство, что в 7 случаях из 8 плод мужского пола и здоровый плод женского пола подвергаются воздействию гормонального лечения без необходимости.

Однако если принято решение о проведении лечения, следует как можно раньше определить пол плода, исследуя клетки эмбриона в крови матери или с помощью биопсии ворсинок хориона. Если плод мужского пола, терапию постепенно отменяют, а если женского – продолжают до родов.

11.6.5 Андрогенизация в период беременности

Лютеомы и текалютеиновые кисты не являются показанием к оперативной диагностике или лечению, так как они после родов подвергаются обратному развитию. Однако если возникает подозрение на злокачественную опухоль, ее следует удалить хирургическим путем.

11.6.6 Андрогенпродуцирующие опухоли

Андрогенпродуцирующие опухоли подлежат удалению хирургическим путем. При выполнении операции следует учитывать особенности опухоли (см. табл. 11-6).

11.6.7 Гипертекоз яичников

Лечение часто связано с большими трудностями. Назначение агонистов ГнРГ длительного действия вызывает выраженное снижение уровня тестостерона и андростерона в крови и не влияет на секрецию ДГЭАС.

Литература

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale FFF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91: 456–488.

Barbiéri RL, Ehrmann DA. Pathogenesis and causes of hirsutism. 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)
Blume-Peytavi U, Atkin S, Gieler U, Grimait R. Skin Academy: Elair, skin, hormones and menopause – current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. Eur J Dermatol 2012; 22: 310–318.
Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, Trakatelli M, Finner A, Kiesewetter F, Trüeb R, Rzany B, Blume-Peytavi U; European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (Suppl 6): SI–57.
Bohlmann MK, Rabe T, Sinn TIP, Strowitzki T, Von Wolff M. Intraoperative venous blood sampling to localize a small androgen-producing ovarian tumor. Gynecol Endocrinol 2005; 21: 138–141.
Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34: 677–705.
Chrousos GP. Adrenal hyperandrogenism. 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)
De Viragh PA. Ferropenic alopecia. In: Camacho F, Tosti A (eds.) Montagna's trichology. Diseases of the pilosebaceous follicle. Madrid: Aula Medica 2012.
DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder– und Jugendmedizin). Leitlinie Adrenogenitales Syndrom. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027–047; erstellt 1/2010.
Goldstein BG, Goldstein AO. Nonscarring hair loss. 2012. www.uptodate.com (Online–Recherche 01.04.2013)
Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden J J, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49: SI.
Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American FFeart Association; National FFeart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American FFeart Association/National FFeart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735–2752.
Klotz RK, Müller-Holzner E, Fessler S, Reimer DU, Zervomanolakis I, Seeber B, Mattie V, Wildt L. Leydig-cell-tumor of the ovary that responded to GnRH-analogue administration – case report and review of the literature. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118:291–297.
Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, Nieman LK. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 606–614.
Mantzoros C. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. 2013. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)
Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1105–1120.
Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology, 12th edition. Saunders Elsevier 2011.
Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Gance viciene R, Haedersdal M, Layton A, López-Estebaranz JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Zivković MV, Zouboulis CC, Gollnick H. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 (Suppl 1): 1–29.

Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2009; 15: 57–68.

Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R, Endocrine Society. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3671–3689.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41–47.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4133–4160.

Stegner HE, Löning T. Endocrine-active tumors of the ovary. Pathologe 2003; 24: 314–322.

von Wolff M, Kollmann Z, Perren A, Banz Y. Sekundäre Amenorrhö bei Androgen-produzierendem onkozytären Nebennierenrindenadenom. Gynäkologische Endokrinologie 2011; 9: 200–201.

Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (eds.) Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism). Boston: Blackwell Scientific 1992, 377.

12 Гиперпролактинемия

12.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Гиперпролактинемия:** уровень пролактина в сыворотке крови, превышающий 20 нг/мл (=20 мкг/л = 21,2 мМЕ/л); верхняя граница нормы может быть незначительно сдвинутой в зависимости от лаборатории, выполняющей анализ. Распространенность пролактинемии, потребовавшей лечения, – 90 случаев на 100 000 женского населения; заболеваемость в возрасте 25–34 лет – 24 случая на 100 000 женского населения в год.
- **Галактореи:** физиологическая, не связанная с родами, секреция молока.
- **Пролактинома:** лактотропная аденома гипофиза, на долю которой приходится 30–40% клинически проявляющихся аденом гипофиза. Распространенность: 6–50 случаев на 100 000 населения.
- **Микропролактинома:** лактотропная аденома гипофиза, диаметр которой составляет менее 1 см.
- **Макропролактинома:** лактотропная аденома гипофиза, диаметр которой составляет 1 см и более.
- **Макропролактинемия:** наличие в крови «большого пролактина» – гликозилированного пролактина со сниженной биологической активностью.

12.2 Введение

Диагностика и лечение гиперпролактинемии играют важную роль во все периоды жизни женщины, однако подходы к лечению могут различаться. Например, они не одинаковы в пре- и постменопаузе, а также в период беременности и при желании женщины иметь ребенка.

На рисунке 12-1 представлены показания к лечению пролактиномы (см. 12.6.1), выбор препаратов (см. 12.6.2) и мониторинг в первое время после начала лечения (см. 12.6.3). На рисунке 12-2 показано течение микропролактиномы после назначения медикаментозной терапии с попыткой временной отмены препаратов (см. 12.6.3), а также особенности течения микропролактиномы на фоне беременности (см. 12.6.4). На рисунке 12-3 показаны особенности наблюдения при макропролактиноме в целом (см. 12.6.3), при желании пациентки иметь ребенка (см. 12.6.4) и в период беременности (см. 12.6.4).

12.3 Этиология

Пролактин вырабатывается лактотропными клетками передней доли гипофиза. Его уровень в крови регулируется факторами, подавляющими секрецию пролактина (пролактин-ингибирующие факторы, прежде всего

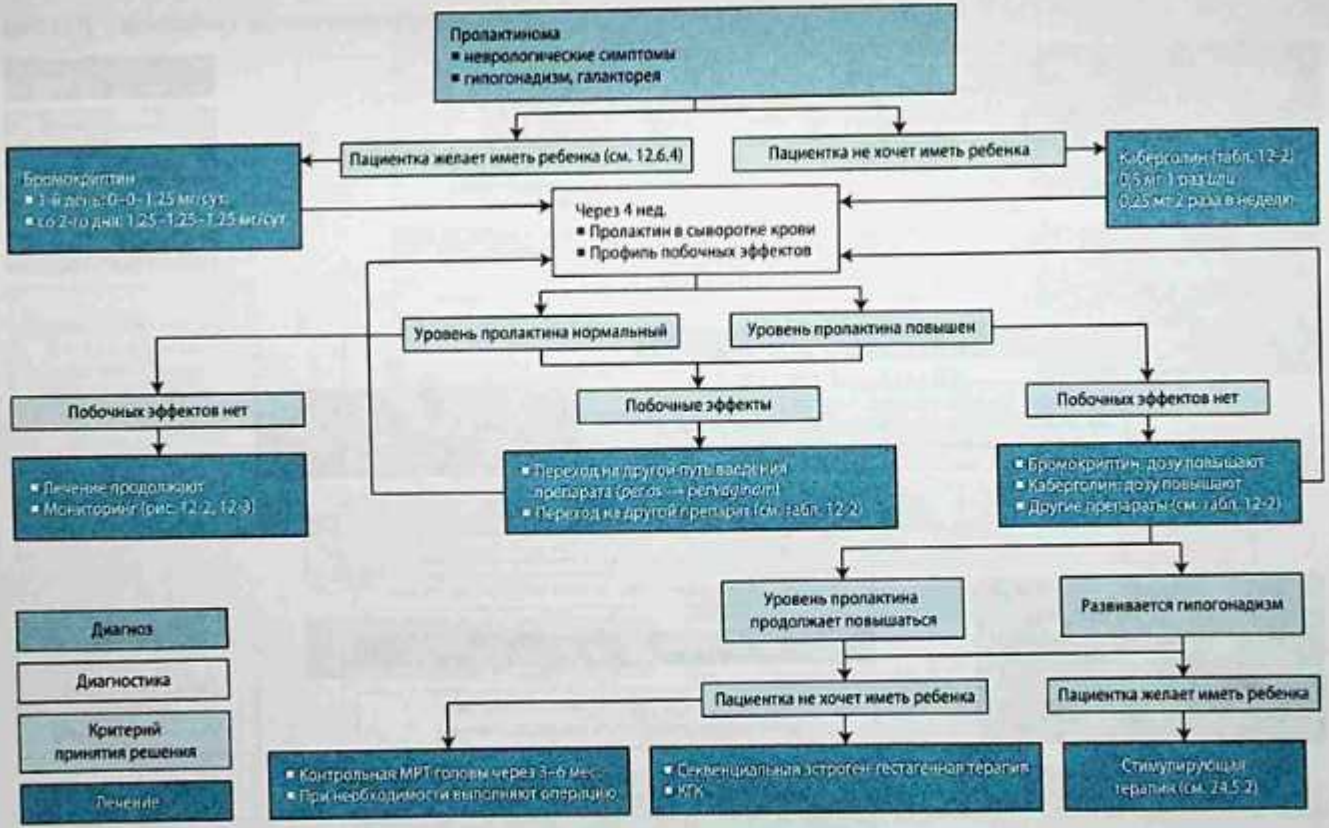


Рис. 12-1 Показания к лечению пролактиномы.

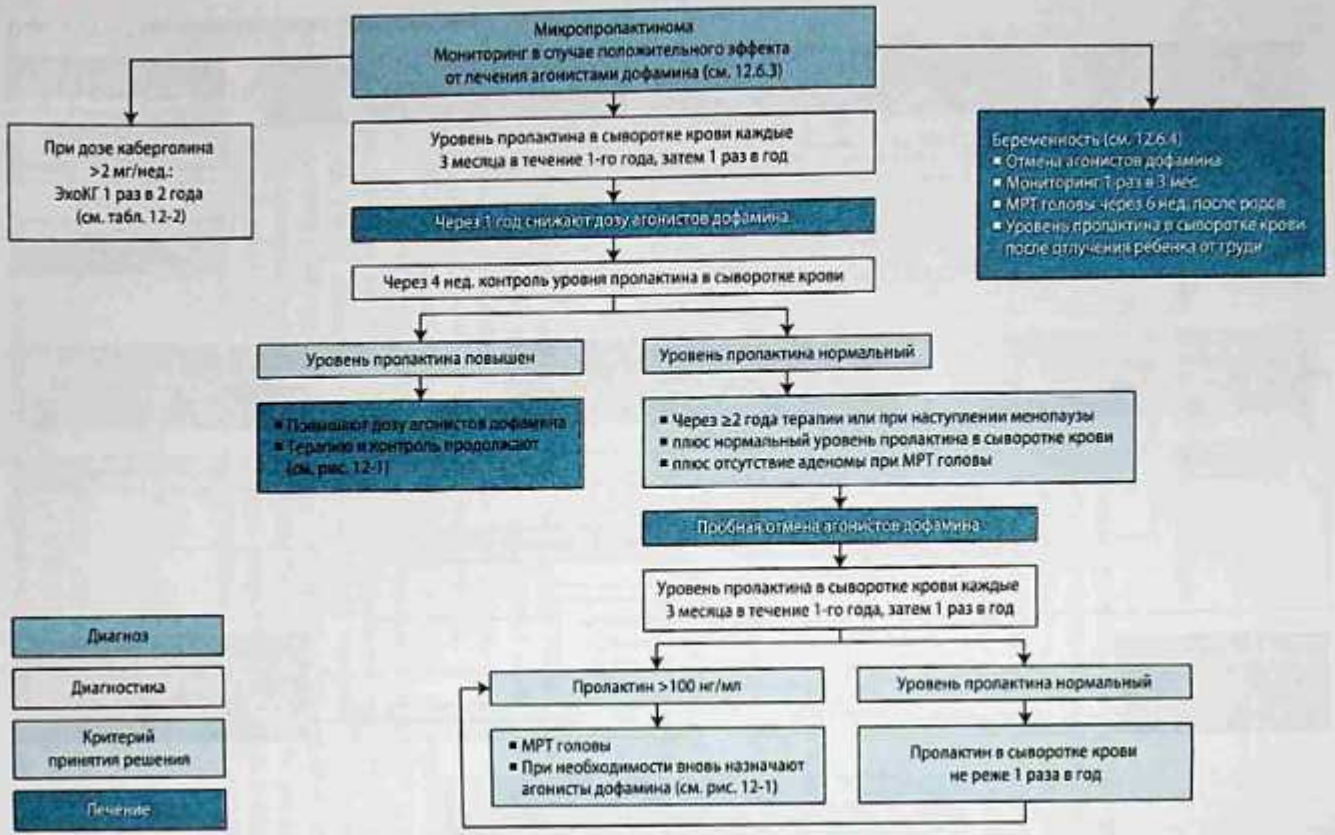


Рис. 12-2 Мониторинг лечения микропролактиномы.

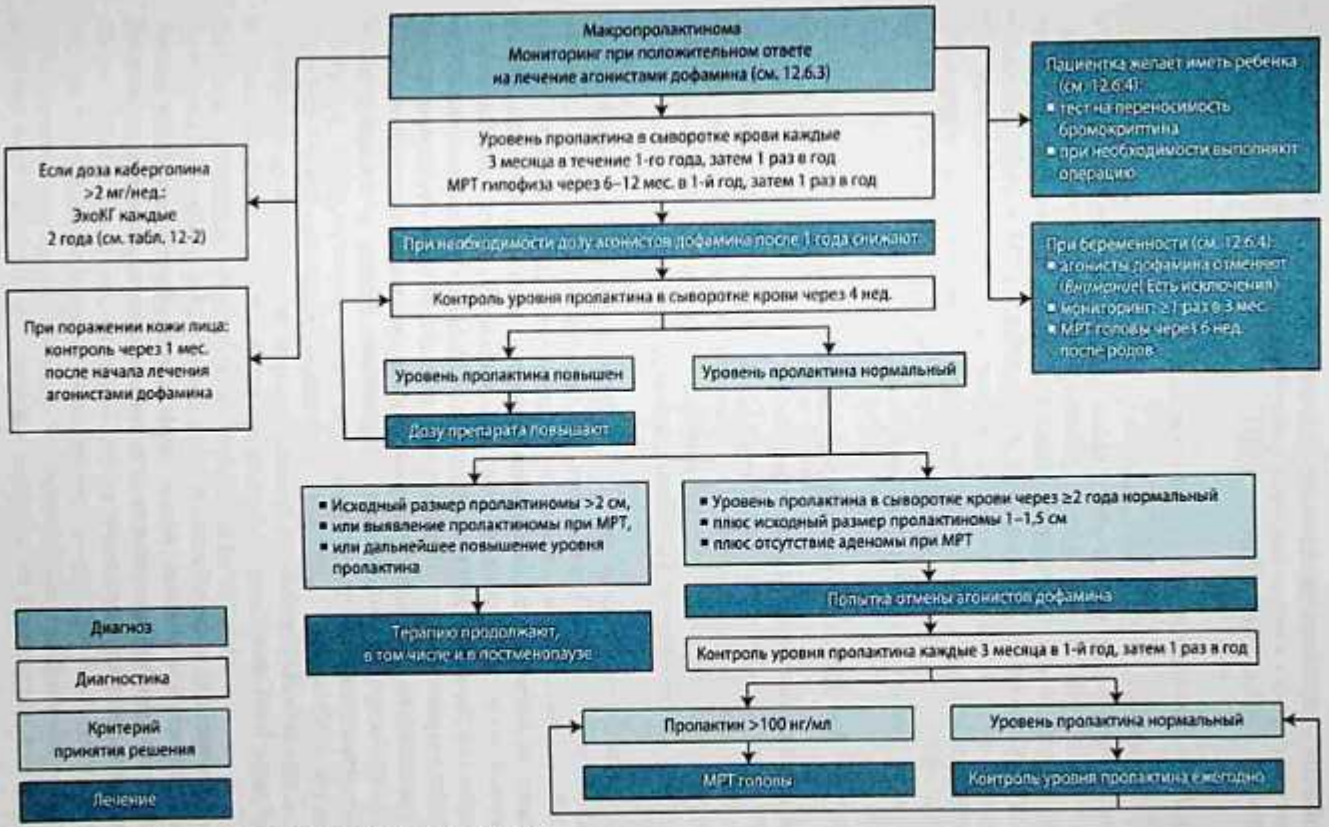


Рис. 12-3 Мониторинг лечения макропролактиномы.

дофамин), и факторами, стимулирующими его секрецию (пролактин-рилизинг-факторы), в первую очередь тиреолиберином, окситоцином, вазоактивным интестинальным пептидом [ВИП]).

12.3.1 Физиологическая гиперпролактинемия

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается в период беременности (достигает максимума к моменту рождения ребенка), при лактации (сохраняется до 6 мес. после отлучения ребенка от груди), непродолжительная – при стрессе, во время сна, после полового акта, при физических нагрузках, например связанных с занятиями спортом (обычно <40 нг/мл), а также при стимуляции молочных желез (в зависимости от уровня эстрогенов: при лактации в первые недели послеродового периода уровень пролактина в сыворотке крови >100 нг/мл, у нелактирующих женщин отмечаются незначительные колебания его уровня).

12.3.2 Патологическая гиперпролактинемия

Лактотропная аденома (пролактинома)

Примерно 30–40% аденом гипофиза, проявляющихся клинически, представляют собой пролактиному. Они в основном состоят из лактотропных клеток, примерно в 10% случаев содержат также соматотропные или соматомаммотропные клетки и поэтому, помимо пролактина, секретируют также СТГ.

Пролактиномы большей частью развиваются спорадически и в 99% случаев бывают доброкачественными, т.е. не метастазируют, хотя примерно в 50% случаев рост их бывает деструирующим. Изредка пролактинома бывает злокачественной или проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа. В зависимости от размера опухоли различают микро- (<1 см) и макропролактиномы (>1 см). Микропролактиномы встречаются у мужчин и женщин в соотношении 1:20, в то время как при макропролактиномах распределение больных по полу примерно одинаково (1:1).

Степень выраженности гиперпролактинемии пропорциональна размеру (диаметру) опухоли:

- <1 см: <200 нг/мл;
- 1–2 см: 200–1000 нг/мл;
- >2 см: >1000 нг/мл.

Так называемый эффект высокой дозы, связанный с особенностями методики выполнения анализа, может стать причиной несоответствия между большим размером пролактиномы и заниженным значением уровня пролактина в сыворотке крови (см. гл. 12.5).

Таблица 12-1 Примерный перечень препаратов, которые могут вызвать гиперпролактинемию (цит. по: Melmed et al., 2011b)

Фармакологические группы	Препараты
Типичные нейролептики	• Фенотиазины: хлорпромазин, диксиразин, флуфеназин, левомепромазин, перазин, перфеназин, промазин, прометазин, тиоридазин, трифлуоперазин, трифлупромазин, протипендил • Бутирофеноны: бенперидол, бромперидол, флуспирилен, галоперидол, мелперон, пипамперон, трифлуперидол • Тиоксантены: хлорпротиксен, клопентиксол, флупентиксол
Атипичные нейролептики	• Рисперидон, молиндон, оланзапин, амисульприд, пимозид, сульпирид
Антидепрессанты	• Кломипрамин, амитриптилин(оксид), дезипрамин, дибензепин, доксепин, имипрамин, лофепрамин, мапротилин, миансерин, нортриптилин, опипрамол, транилципромин, тримипрамин, СИОЗС (например, флуоксетин)
Желудочно-кишечные средства	• Циметидин (блокатор H_2-рецепторов гистамина) • Метоклопрамид, домперидон (прокинетики)
Антигипертензивные средства	• Метилдопа (антиадренергический препарат центрального действия) • Резерпин (нейролептик) • Верапамил (блокатор кальциевых каналов)
Опиаты	• Кодеин • Морфин

Недостаточно эффективное подавление секреции пролактина дофаминергическими препаратами

Причинами могут быть повреждение дофаминергических нейронов гипоталамуса или поражение ножки гипофиза (опухоль, гранулема при нейросаркоидозе, черепно-мозговая травма, нейрохирургическое вмешательство, ионизирующее излучение, судорожный синдром, нелактотропная аденома гипофиза), СПЯ, а также прием некоторых препаратов (например, антагонистов D_2-дофаминовых рецепторов; табл. 12-1). После приема таких препаратов уровень пролактина повышается в той или иной степени, и это повышение длится от нескольких часов до 2–4 сут., после чего, если препарат не принимать, уровень вновь снижается до исходного.

Прочие причины гиперпролактинемии

Эстрогены (например, при беременности), гипотиреоз, нейрогенная стимуляция (механические повреждения и ожоги грудной клетки, опоясывающий герпес, поражение шейного отдела спинного мозга), хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, идиопатическая гиперпролактинемия (обычно <100 мкг/л; в 30% случаев достигается спонтанная ремиссия),

макропролактинемия (за счет циркуляции в крови «большого» и гликозилированного пролактина, обладающего меньшей биологической активностью).

12.4 Клиническая картина

У женщин диагноз гиперпролактинемии в репродуктивном периоде ставят в основном на основании клинической картины.

12.4.1 Симптомы гиперпролактинемии в пременопаузе

К клиническим проявлениям гиперпролактинемии относятся гипогонадизм (бесплодие, олиго-/аменорея) и (реже) галакторея (Fritz, Speroff, 2011). Тяжесть проявлений гипогонадизма коррелирует с уровнем пролактина в сыворотке крови:

- легкая гиперпролактинемия (20–50 нг/мл): например, недостаточность желтого тела;
- умеренная гиперпролактинемия (50–100 нг/мл): например, олиго-/аменорея;
- выраженная гиперпролактинемия (>100 нг/мл): например, тяжелые проявления гипогонадизма вследствие сниженной секреции эстрогена, аменорея, приливы, сухость слизистой оболочки влагалища и остеопороз с уменьшением плотности костной ткани на 25% (при исследовании позвоночника).

12.4.2 Симптомы гиперпролактинемии у женщин в постклимактерическом периоде

Иногда возможны головная боль, расстройства зрения (компрессионные симптомы при аденоме гипофиза).

12.4.3 Другие симптомы

Гиперпролактинемия может вызывать и другие симптомы, например половую дисфункцию (снижение полового влечения, сухость слизистой оболочки влагалища) и остеопению, связанную с недостаточностью половых гормонов. Если причиной гиперпролактинемии является опухоль, то могут появиться также выпадения полей зрения (битемпоральная гемианопсия), головная боль, судорожные припадки (редко) или инфаркт гипофиза (также редко).

12.5 Диагностика

Диагностика включает следующие исследования.

- Сбор анамнеза (см. гл. 12.3 и 12.4).

- Физикальное обследование (оценка состояния ЩЖ, молочных желез [см. гл. 13.5], органов грудной клетки, полей зрения, влагалищное исследование).
- Лабораторное исследование (анализ сыворотки крови независимо от времени суток, стадии менструального цикла и приема пищи):
  - пролактин (норма: <20 нг/мл). *Примечание*: несоответствие между размером аденомы гипофиза и сывороточной концентрацией пролактина может быть связано отчасти с особенностями методики его определения, в частности с тем, что при иммуноанализе как иммобилизованные, так и идентифицирующие антитела связываются пролактином, что препятствует образованию «сэндвича» с двумя слоями антител, необходимого для детекции пролактина, и уровень последнего оказывается заниженным. Этот артефакт можно устранить, повторив анализ с разведением сыворотки крови пациентки 1:100;
  - при уровне пролактина 21–40 нг/мл анализ рекомендуется повторить, чтобы исключить преходящее повышение пролактина, которое может быть связано со стрессом, тяжелой физической нагрузкой (например, спортивной тренировкой), стимуляцией молочных желез и употреблением пищи с высоким содержанием белка;
  - при подозрении на стрессовую гиперпролактинемию (например, в ответ на взятие крови из вены) следует установить венозный катетер и повторно взять кровь через 60 мин. Поскольку период полувыведения пролактина равен 50 мин, повторное взятие крови через 60 мин позволяет исключить повышение уровня пролактина, индуцированное венепункцией;
  - при выявлении бессимптомной гиперпролактинемии следует исследовать кровь на макропролактин;
  - уровень ТТГ в сыворотке крови (при нормальной функции ЩЖ составляет 0,3–4,5 мЕД/л);
  - уровень креатинина: с помощью формулы MDRD, предложенной группой, занимающейся вопросами модификации диеты при заболеваниях почек (The Modification of Diet in Renal Disease Study equation), можно рассчитать СКФ (во многих лабораториях ее определяют автоматически): нормальное значение уровня креатинина составляет <1,5 мг/дл, СКФ >60%;
  - анализ мочи на протеинурию с помощью тест-полоски;
  - при аденоме гипофиза, выявленной с помощью МРТ, дополнительно определяют в сыворотке крови уровни ФСГ, ЛГ, кортизола и ИПФР-1; кровь для исследования берут на 3–5-й день менструального цикла или при вторичной аменорее – в 8–10 часов утра натощак.
- МРТ головы при уровне пролактина в сыворотке крови ≥40 нг/мл.

Данные о пограничном уровне пролактина, выше которого необходимо визуализирующее исследование, в литературе неоднозначны. Некоторые авторы рекомендуют проводить МРТ головы при уровне пролактина выше

нормального значения (>20 нг/мл), если только это повышение не вызвано приемом лекарственных средств. Другие рекомендуют выполнять МРТ, если гиперпролактинемия является нефизиологической и проявляется клинически, и не приводят каких-либо данных о граничных значениях (Melmed et al., 2011a). Мы считаем целесообразным выполнять МРТ головы при уровне пролактина в сыворотке крови ≥40 нг/мл, учитывая, что физиологическая гиперпролактинемия может достигать этого уровня.

12.6 Лечение

При макропролактиноме лечение и наблюдение больной должно проводиться в сотрудничестве с эндокринологом и нейрохирургом.

12.6.1 Показания

Неврологические симптомы и размеры пролактиномы

- Макропролактинома (≥1 см): лечение необходимо при появлении неврологической симптоматики, распространении опухоли за пределы турецкого седла, давлении ее на зрительный перекрест, инфильтрации ею кавернозного или клиновидного синуса либо ската. Макропролактинома часто проявляет склонность к увеличению в размерах.
- Микропролактинома (<1 см): в 95% случаев опухоль при наблюдении в течение 4–6 лет не проявляет признаков роста. В остальных 5% случаев опухоль растет, что требует лечения.

Клинические признаки гиперпролактинемии

- Показанием к лечению является гипогонадизм.
- При галакторее лечение показано только в том случае, если она беспокоит пациентку.

12.6.2 Возможности лечения

Агонисты дофаминергических рецепторов

Препаратами выбора являются агонисты дофаминергических рецепторов (табл. 12-2).

При гиперпролактинемии, индуцированной приемом препаратов и ассоциированной с проявлениями гипогонадизма, можно, проконсультировавшись с психиатром, сменить психотропные препараты или, если это невозможно, назначить секвенциальную эстроген-гестагенную терапию или терапию КГК. В случае галактореи, которая беспокоит пациентку, можно после консультации с психиатром назначить агонисты дофаминергических рецепторов. При бессимптомной медикаментозной гиперпролактинемии лечение не требуется.

Эффективность каберголина и бромокриптина по ряду критериев представлена в таблице 12-3.

Таблица 12-2 Агонисты дофаминергических рецепторов (в соответствии с Немецким каталогом лекарственных средств «Красный список», 2012)

Вещество	Показания	Дозы	Побочные эффекты[1]	Противопоказания	Особенности
Каберголин	• Гинекологические: первичное подавление лактации, гиперпролактинемия • Неврологические: болезнь Паркинсона, синдром беспокойных ног	• Первичное подавление лактации: 1 мг 1 раз в течение 24 ч после родов • Гиперпролактинемия: начинают с дозы 0,5 мг/нед., затем ежемесячно повышают дозу на 0,5 мг (максимальная доза 4,5 мг/нед. в 1 прием)	• Очень часто: поражение сердечных клапанов • Часто: депрессия, головная боль, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, гипотензия, повышенная утомляемость, сонливость	Некорригируемая артериальная гипертензия, серьезные нарушения функции печени, психоз, беременность и кормление грудью	При длительном применении необходим контроль с помощью ЭхоКГ, прием препарата несовместим с употреблением алкоголя
Бромокриптин	• Гинекологические: подавление лактации, гиперпролактинемия • Эндокринологические: акромегалия • Неврологические: болезнь Паркинсона	• Подавление лактации: – 1-й день: 1,25–0–1,25 мг – 2–14-й дни: 2,5–0–2,5 мг • Гиперпролактинемия: – 1-й день: 0–0–1,25 мг – со 2-го дня: по 1,25 мг 3 раза в сутки, через 1–2 нед. дозу повышают (максимальная доза 2,5 мг 3 раза в сутки)	• Очень часто: депрессия, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, желудочно-кишечные расстройства, гипотензия • Часто: выпадение волос, судороги, нарушение сна, психоз	Некорригируемая артериальная гипертензия, тяжелые психические заболевания, ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий	Применяется также при медикаментозной гиперпролактинемии с клиническими проявлениями. Прием препарата несовместим с употреблением алкоголя. Замедляет реакции (*Внимание!* Необходима повышенная осторожность при вождении автомобиля)

Таблица 12-2 (*окончание*)

Вещество	Показания	Дозы	Побочные эффекты[1]	Противопоказания	Особенности
Метерголин*	Подавление лактации, гиперпролактинемия	• Независимо от показаний: – 1–2-й дни: 0–0–4 мг – 3–4-й дни: 0–4–4 мг – с 5-го дня: по 4 мг 3 раза в сутки • Первичное подавление лактации: прекращение приема через 7–10 дней • Вторичное подавление лактации: прекращают через 3 дня после прекращения галактореи • Гиперпролактинемия: максимальная доза 4 мг 3 раза в сутки	• Иногда: тошнота, рвота, головокружение, головная боль	Нарушение функции печени и/или почек, беременность и кормление грудью	
Лизурид*	• Гинекологические: подавление лактации, гиперпролактинемия • Эндокринологические: акромегалия • Неврологические: болезнь Паркинсона		• См. другие агонисты дофаминергических рецепторов • Редко: артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, судорожный синдром	Нарушение функции печени и/или почек, ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий, психоз	Замедление реакций (*Внимание!* Необходима повышенная осторожность при вождении автомобиля)

Вещество	Показания	Дозы	Побочные эффекты[1]	Противопоказания	Особенности
Хинаголид	Гиперпролактинемия неясной природы или аденома гипофиза	• 1–3-й дни: 0–0–25 мкг • 4–6-й дни: 0–0–50 мкг • С 7-го дня: 0–0–75 мкг • Диапазон терапевтических доз: 75–150 мкг/сут.; при необходимости дозу можно повышать ежемесячно на 75–150 мкг	• Очень часто: тошнота, рвота, головная боль, головокружение • Часто: желудочно-кишечные расстройства, приливы, нарушение сна, гипотензия	Нарушение функции печени и/или почек, беременность и кормление грудью	Прием препарата несовместим с употреблением алкоголя. Замедление реакций (*Внимание!* Необходима повышенная осторожность при вождении автомобиля)

[1] Очень часто: ≥10%; часто: ≥1% – <10%; иногда: ≥0,1% – <1%, редко: ≥0,01% – <0,1%.
* Не зарегистрированы в РФ.

Таблица 12-3 Эффективность каберголина и бромокриптина (цит. по: Webster et al., 1994)

		Достижение цели лечения, %	
		бромокриптин (2,5–7,5 мг/сут.)	каберголин (0,5–1 мг 2 раза в неделю)
Микроаденома			
Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови		70	80
Восстановление менструального цикла		70	80
Макроаденома			
Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови		65	70
Восстановление менструального цикла		85	80
Уменьшение размеров опухоли	Нет	20	20
	≤50%	40	55
	≥50%	40	25
Ограничение поля зрения		90	70
Лекарственная непереносимость		15	5

В очень редких случаях при лечении больных с большой лактотропной аденомой, прорастающей в дно турецкого седла, возможно появление ликвореи, при которой, учитывая риск развития менингита, показано нейрохирургическое лечение. При применении каберголина в высоких дозах, например, при лечении болезни Паркинсона, также наблюдаются изменения в сердечных клапанах. В какой степени эти побочные эффекты влияют на лечение гиперпролактинемии, окончательно не ясно. В целях предосторожности женщинам, которые получают более 2 мг каберголина в неделю, каждые 2 года следует выполнять ЭхоКГ.

Транссфеноидальное удаление аденомы

Решение о транссфеноидальном удалении аденомы гипофиза принимают на основании совместного заключения нескольких специалистов: гинеколога, эндокринолога, нейрорадиолога, нейрохирурга:

- в случаях, когда опухоль резистентна к лечению и сохраняется гиперпролактинемия или опухоль не уменьшается в размерах (в 50% случаев) и сохраняется клиническая симптоматика, несмотря на назначение максимальной переносимой дозы дофаминергических препаратов;
- при гигантской макропролактиноме (>3 см) и желании пациентки иметь ребенка.

Ограничение возможностей хирургического лечения связано с невозможностью достижения полноты резекции R0 и с высокой (до 50%) частотой рецидивов.

Лучевая терапия
Лучевая терапия не является методом выбора при макро- и микропролактиноме, а скорее, проводится в качестве дополнения к хирургическому лечению очень больших макропролактином с полнотой резекции R1 (выявление резидуальной опухолевой ткани при микроскопическом исследовании) или R2 (макроскопически видимая резидуальная опухолевая ткань). Лучевая терапия связана с 50% риском утраты секреторной функции передней долей гипофиза в первые 10 лет после облучения.

Лечение цитостатиком темозоломидом
Показания: злокачественная пролактинома, т.е. наличие достоверно установленных интра- и/или экстрацеребральных метастазов (редко).

12.6.3 Мониторинг эффективности лечения

Мониторинг эффективности лечения при микро- и макропролактиноме имеет свои особенности (Melmed et al., 2011a).

Микропролактинома
- Контроль уровня пролактина в сыворотке крови и контроль переносимости препарата – через 4 нед. после начала лечения агонистами дофаминергических рецепторов:
  - нормальный уровень пролактина + хорошая переносимость препарата: лечение продолжают;
  - нормальный уровень пролактина + непереносимость препарата: дозу препарата снижают или заменяют его другим препаратом либо продолжают терапию тем же препаратом, но назначаемым *per vaginam* (Kletzky et al., 1989; Motta et al., 1996);
  - уровень пролактина повышен + хорошая переносимость препарата: дозу повышают;
  - уровень пролактина повышен + непереносимость препарата: препарат заменяют другим или назначают его *per vaginam* (Kletzky et al., 1989; Motta et al., 1996).
- Агонисты дофаминергических рецепторов эффективны:
  - контроль уровня пролактина в сыворотке крови каждые 3 месяца в 1-й год лечения, затем каждые 12 месяцев;
  - ежегодная контрольная МРТ головы (Melmed et al., 2011a). В отличие от жестких рекомендаций Эндокринологического общества, во многих лечебных организациях при микропролактиноме МРТ головы выполняют только при повышенном уровне пролактина на фоне терапии или перед пробной отменой агонистов дофаминергических рецепторов.
- Эффект от лечения агонистами дофаминергических рецепторов отсутствует (резистентность к терапии):
  - следует обсудить показания к операции (выполняется редко);

- при желании пациентки иметь ребенка прибегают к индукции овуляции;
- если пациентка не хочет иметь ребенка, назначают КГК или секвенциальную эстроген-гестагенную терапию для регуляции менструального цикла.

- Если пациентка получает каберголин в дозе >2 мг/нед., следует 1 раз в 2 года выполнять контрольную ЭхоКГ.
- Пробное прекращение терапии агонистами дофаминергических рецепторов возможно в том случае, если спустя по меньшей мере 2 года лечения и/или после наступления менопаузы (выпадение стимулирующего действия эстрогенов на секрецию пролактина) уровень пролактина оказывается нормальным и на МРТ головы отсутствуют признаки аденомы гипофиза:
  - контроль уровня пролактина каждые 3 месяца в течение 1-го года после прекращения приема агонистов дофаминергических рецепторов; если он оказывается нормальным, то в дальнейшем уровень пролактина определяют 1 раз в 12 мес.;
  - если уровень пролактина в сыворотке крови >100 нг/мл, то выполняют МРТ головы и при необходимости возобновляют лечение агонистами дофаминергических рецепторов.

Макропролактинома

- Контроль уровня пролактина в сыворотке крови и переносимости агонистов дофаминергических рецепторов через 4 нед. после их назначения:
  - нормальный уровень пролактина + хорошая переносимость препарата: лечение продолжают;
  - нормальный уровень пролактина + непереносимость препарата: дозу препарата снижают или заменяют его другим препаратом либо продолжают терапию тем же препаратом, но назначаемым *per vaginam* (Kletzky et al., 1989; Motta et al., 1996);
  - уровень пролактина повышен + хорошая переносимость препарата: дозу повышают;
  - уровень пролактина повышен + непереносимость препарата: препарат заменяют другим или назначают его *per vaginam* (Kletzky et al., 1989; Motta et al., 1996).
- Агонисты дофаминергических рецепторов эффективны:
  - контроль уровня пролактина в сыворотке крови каждые 3 месяца в 1-й год лечения, затем каждые 12 месяцев;
  - контрольная МРТ головы через 6–12 мес. в 1-й год, затем каждые 12 месяцев.
- Эффект от лечения агонистами дофаминергических рецепторов отсутствует (резистентность к терапии):
  - МРТ головы через 3–4 мес.;
  - если размеры опухоли не уменьшаются и появляется сужение или выпадение полей зрения, следует обсудить возможность хирургического лечения.

- Если пациентка получает каберголин в дозе >2 мг/нед., следует 1 раз в 2 года выполнять ЭхоКГ.
- Через 1 мес. после начала лечения агонистами дофаминергических рецепторов исследуют поля зрения, если до лечения они были ограничены.
- Пробное прекращение лечения агонистами дофаминергических рецепторов:
  - возможно, если исходный размер аденомы равен 1–1,5 см, уровень пролактина в сыворотке крови нормальный в течение 2 лет и более *и* на МРТ головы нет признаков аденомы:
    - контроль уровня пролактина каждые 3 месяца в течение 1-го года после отмены препарата; если уровень пролактина нормальный, то в дальнейшем его определяют каждые 12 месяцев;
    - если уровень пролактина >100 нг/мл, выполняют МРТ головы и при необходимости возобновляют терапию;
  - невозможно, если исходный размер аденомы составляет >2 см, или гиперпролактинемия персистирует, или на МРТ головы имеются признаки аденомы: лечение следует продолжать и после наступления менопаузы.

12.6.4 Особые случаи: беременность и желание пациентки иметь ребенка

Агонисты дофаминергических рецепторов проникают через плацентарный барьер. К настоящему времени нет сведений, свидетельствующих о повышении частоты пороков развития или риска аборта при применении бромокриптина в период беременности. Не описаны такие негативные эффекты и у каберголина, однако опыт применения его меньше, чем бромокриптина. Хинаголид беременным и женщинам, желающим иметь ребенка, назначать не следует (Melmed et al., 2011).

Эндокринологическое общество рекомендует при выявлении беременности отменить агонисты дофаминергических рецепторов. Однако в отдельных случаях у беременных с макропролактиномой, в частности при инвазивном росте опухоли или при давлении ее на область зрительного перекреста, целесообразно терапию этими препаратами продолжить (Melmed et al., 2011a).

Риск клинических проявлений растущей опухоли в период беременности в случае микропролактиномы после прекращения терапии агонистами дофаминергических рецепторов невысок (2–3%), однако у женщин с макропролактиномой, которым не выполнялась операция и лучевая терапия, он достигает 30% (Klibanski, 2010). Тем не менее ни при микроаденоме, ни при макроаденоме выполнение МРТ в качестве рутинного контроля в период беременности не рекомендуется; МРТ проводят только при появлении головной боли, которой раньше не было, или при усилении предшествующей головной боли, а также в случае расстройства зрения (МРТ выполняют без контрастного усиления гадолинием). Не показан в период

беременности также контроль уровня пролактина в сыворотке крови, так как в связи с физиологической гиперпролактинемией трудно интерпретировать его уровень.

При желании пациентки иметь ребенка следует учесть действие гиперпролактинемии на желтое тело. Теоретически высокий уровень пролактина в крови вызывает высвобождение ЛГ гипофизом, что повышает риск преждевременного лютеолиза. Поэтому при необходимости следует рассмотреть целесообразность назначения прогестерона (например, микронизированного в дозе 100 мг 2 раза в течение I триместра беременности).

Женщины с пролактиномой, желающие иметь ребенка

Женщинам с пролактиномой, желающим иметь ребенка, рекомендуется (Melmed et al., 2011b):

- при микропролактиноме: при положительном тесте на беременность прекратить прием агонистов дофаминергических рецепторов;
- при макропролактиноме:
  - назначить пробное лечение бромокриптином до наступления беременности;
  - при резистентности к терапии агонистами дофаминергических рецепторов или при непереносимости этих препаратов следует рассмотреть возможность хирургического лечения;
  - при положительном тесте на беременность прекратить прием агонистов дофаминергических рецепторов.

Беременные женщины с пролактиномой

Беременным женщинам с пролактиномой рекомендуется (Melmed et al. 2011a):

- при микропролактиноме:
  - контрольное клиническое обследование в каждом триместре беременности с исследованием, если необходимо, полей зрения;
  - при необходимости – МРТ головы (без контрастного усиления гадолинием), если возникает подозрение на рост опухоли;
  - МРТ головы через 6 нед. после родов;
- при макропролактиноме:
  - контрольное клиническое обследование по меньшей мере 1 раз в каждом триместре с исследованием полей зрения;
  - МРТ головы (без контрастного усиления гадолинием) при подозрении на рост опухоли;
  - возобновление терапии бромокриптином при появлении нарушения зрения или продолжение терапии бромокриптином в период беременности, если опухоль уже до зачатия привела к нарушению зрения; при непереносимости бромокриптина можно перейти на каберголин;
  - если опухоль в период беременности вызвала нарушение зрения или если произошло кровоизлияние в опухоль, необходимо назначение

глюкокортикоидов в больших дозах или выполнение хирургического вмешательства;
- МРТ головы через 6 нед. после родов.

Литература

Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 8. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011.

Kletzky OA, Vermesh M. Effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. Fertil Steril 1989; 51: 269–272.

Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. N Engl J Med 2010; 362: 1219–1226. Review.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011a; 96: 273–288. Review.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of endocrinology, 12. Aufl. Saunders Elsevier 2011b.

Motta T, de Vincentiis S, Marchini M, Colombo N, D□Alberton A. Vaginal cabergoline in the treatment of hyperprolactinemic patients intolerant to oral dopaminergics. Fertil Steril 1996; 65: 440–442.

Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 904–909.

13 Выделения из сосков

13.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Выделения из сосков:** выделение жидкого секрета из молочной железы; следует различать:
  - лактацию: физиологическую секрецию молока;
  - галакторею: физиологическую, не связанную с родами секрецию молока;
  - патологические выделения из сосков.
- **Индукция лактации:** индукция выработки молока с помощью физиологических, механических или фармакологических факторов, например при снижении секреции молока, вызванном заболеванием матери или ребенка, а также для вскармливания приемного младенца или в случае суррогатного материнства.

13.2 Введение

Молоко и молозиво – нормальные продукты секреции молочной железы. Секреция молока часто начинается уже в период беременности и может продолжаться до 6 мес. после родов или отлучения ребенка от груди. Примерно у 50% женщин репродуктивного возраста удается вызвать не связанное с беременностью выделение нескольких капель молока из сосков. Выделения из сосков являются третьим по частоте симптомом (после мастодинии и уплотнения в молочной железе), по поводу которого женщины обращаются за консультацией к врачу.

Появление выделений из сосков, не связанное с лактацией, требует обращения к маммологу (рис. 13-1). Лечение зависит от причины выделений. Иногда выделение молока из сосков является желательным, когда необходимо достичь лактации. Для индукции лактации существуют различные возможности.

13.3 Этиология

13.3.1 Физиологическая секреция молока, не связанная с беременностью

Причинами физиологической секреции молока, не связанной с беременностью, т.е. галактореи, могут быть гиперпролактинемия, прием некоторых препаратов, эндокринные нарушения, включая опухоли, нейрогенная стимуляция (манипуляции с молочной железой, травма и ожог грудной клетки,

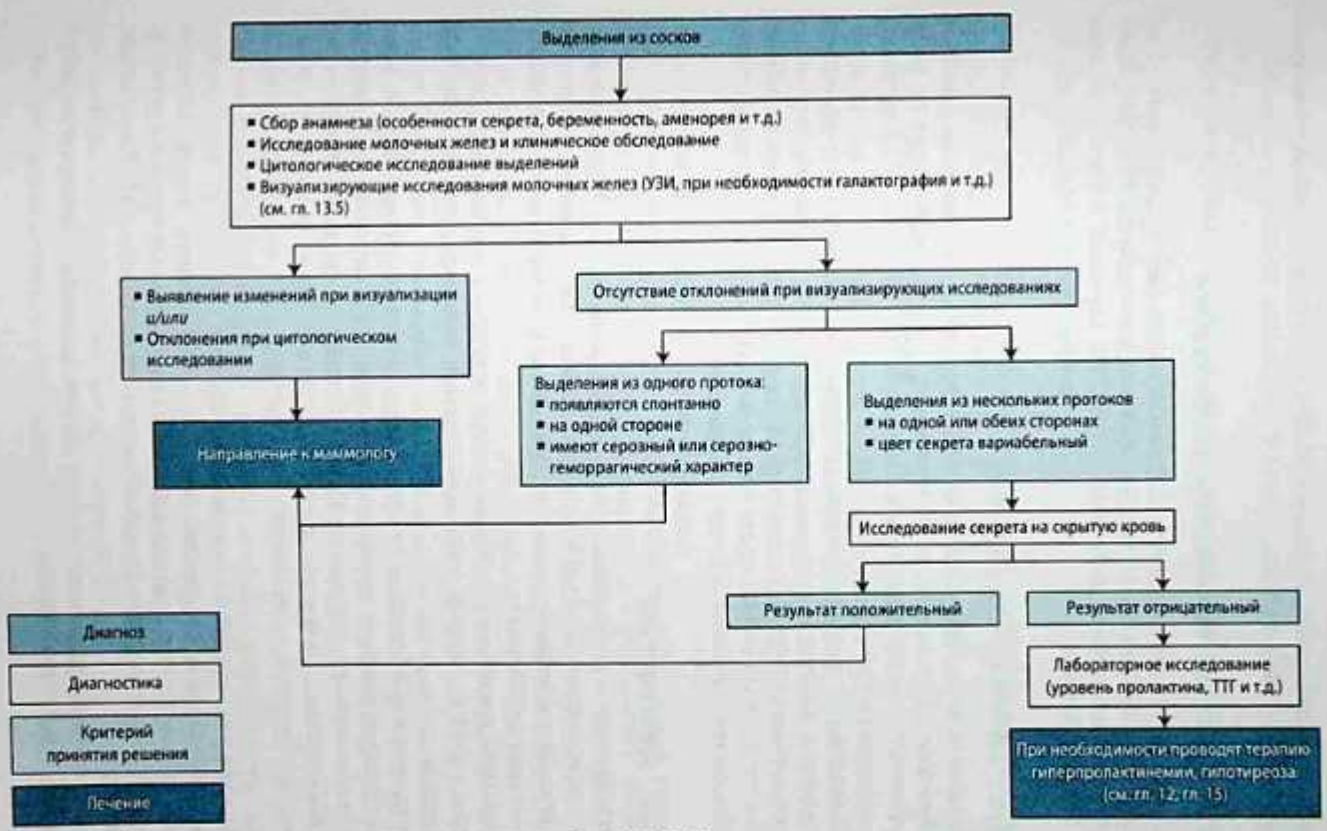


Рис. 13-1 Выделения из сосков, не связанные с лактацией: диагностика.

опоясывающий герпес, поражение шейного отдела спинного мозга), стресс и перидуктальный мастит.

13.3.2 Патологические выделения из сосков

Причинами патологических выделений из сосков бывают папилломы (примерно в 50–60% случаев), эктазия протоков молочной железы, фиброзно-кистозная мастопатия (примерно в 15–30% случаев), а также опухоли (в 5–15% случаев).

13.4 Клиническая картина

Галакторея характеризуется появлением из нескольких млечных протоков одной или обеих молочных желез секрета, который независимо от цвета (молочный, коричневый, голубой, зеленоватый, серый или бесцветный) не содержит крови.

В отличие от галактореи патологическая секреция из сосков появляется спонтанно, на одной стороне, из одного протока, персистирует, носит серозный, серозно-геморрагический или геморрагический характер, в большинстве случаев бывает проявлением опухоли молочной железы и часто наблюдается у женщин в возрасте старше 40 лет.

13.5 Диагностика

Всех женщин с выделениями из соска, не связанными с беременностью, необходимо обследовать (Hussain et al., 2006). Диагностика основывается на прямых и косвенных признаках поражения молочных желез и гипофиза (гиперпролактинемия):

- анамнез: принимаемые лекарственные препараты, особенности секрета (см. гл. 13.4), манипуляции с молочными железами, травма молочной железы;
- клиническое обследование: пальпация молочных желез, осмотр кожи (дифференциальная диагностика: болезнь Педжета молочной железы, укус насекомого, локальная инфекция, экзема), признаки гипотиреоза или гипогонадизма, при необходимости секрет исследуют на скрытую кровь; при необходимости исследуют поля зрения.

Дальнейшее обследование пациентки включает:

- исследование методами визуализации: УЗИ молочных желез (выполняют всем женщинам), маммография (особенно необходима женщинам 30 лет и старше), при необходимости выполняют МРТ молочных желез;
- лабораторное исследование: тест на беременность, уровни пролактина и ТТГ в сыворотке крови;

- цитологическое исследование секрета: отношение к этому исследованию неоднозначно, тем не менее его обычно рекомендуют выполнить (Kalu et al., 2012);
- биопсия: выполняют с учетом результатов клинического обследования.

13.6 Лечение

13.6.1 Выделения из сосков

Лечение определяется причиной выделений (гиперпролактинемия: см. гл. 12.6; гипотиреоз: см. 15.6.1).

13.6.2 Индукция лактации

Следует различать случаи, когда необходимо усилить уже имеющуюся лактацию в послеродовом периоде, которая оказывается недостаточной, от случаев, когда лактацию необходимо вызвать *de novo*, т.е. индуцировать, например при необходимости грудного вскармливания приемного младенца или суррогатном материнстве.

Недостаточная секреция молока после родов

Для усиления секреции молока в послеродовом периоде следует сначала прибегнуть к традиционным мерам, таким как частое кормление, механическая стимуляция сосков, проводимая под инструктажем акушерки или специально обученной медицинской сестры. Перед этим следует исключить медицинские причины недостаточной секреции молока. К таковым относятся выполненные на молочной железе хирургические вмешательства, беременность, остатки плацентарной ткани в матке, нарушение функции гипофиза, прием агонистов дофаминергических рецепторов, так как они могут привести к гипопролактинемии. К помощи лактогенных гормонов можно прибегать в исключительных случаях, так как безопасность их для матери и ребенка и возможные побочные эффекты изучены недостаточно (Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee, 2011).

Индукция лактации de novo

При индукции лактации *de novo*, в отличие от ее стимуляции, необходимо применение лактогенных гормонов. В интернете можно найти различные схемы индукции лактации при суррогатном материнстве, эффективность которых пока изучена недостаточно (Goldfarb et al., 2012). Индукцию лактации осуществляют по образу и подобию физиологической гормональной перестройки, которая происходит при беременности.

- Сначала пациентке назначают монофазный КГК в режиме пролонгированного цикла в течение нескольких недель для имитации беременности

за счет высокого содержания в сыворотке крови эстрогенов, прогестерона, и низкого – ФСГ и ЛГ.

- Затем пациентке назначают лактогенные препараты (метоклопрамид в дозе 10 мг 3 раза в сутки или домперидон в дозе 10 мг 3 раза в сутки), чтобы повысить секрецию пролактина гипофизом.
- За несколько недель до родов таблетки монофазных контрацептивов отменяют, создавая картину перипартального падения концентрации эстрогена.
- В то же время стимулируют секрецию окситоцина путем массирования сосков и прикладывания молокоотсоса.

Результаты этого метода пока недостаточно изучены, но, по имеющимся данным, успех достигается примерно в 50–90% случаев (Banapurmath et al., 1993; Nemba, 1994). Возможность грудного вскармливания без прикорма достигается значительно реже (Banapurmath et al., 1993). Низкий показатель успешных результатов, по-видимому, обусловлен отсутствием плацентарного лактогена.

Литература

Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM Clinical Protocol #9: Use of galactogogues in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion (First Revision January 2011). Breastfeed Med 2011; 6: 41–49.

Banapurmath CR, Banapurmath S, Kesaree N. Successful induced non-puerperal lactation in surrogate mothers. Indian J Pediatr 1993; 60: 639–643.

Goldfarb L, Comm B, Nemann J. The Protocols for Induced Lactation. A Guide for Maximizing Breastmilk Production, www.asklenore.info/breastfeeding/induced_lactation/ protocols4print.shtml

Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. Obstet Gynecol Surv 2006; 61: 278–283.

Kalu ON, Chow C, Wheeler A, Kong C, Wapnir I. The diagnostic value of nipple discharge cytology: Breast imaging complements predictive value of nipple discharge cytology. J Surg Oncol 2012; 106 (4): 381–5. doi: 10.1002/jso.23091.

Nemba K. Induced lactation: a study of 37 non-puerperal mothers. J Trop Pediatr 1994; 40: 240–242.

14 Половая дисфункция у женщин

14.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Половая дисфункция:** индивидуальные особенности сексуальных переживаний и поведения, которые расцениваются пациенткой как ненормальные и вызывают у нее дискомфорт, заставляющий обратиться за помощью. Половую дисфункцию выявляют у 40–45% женщин (Shifren et al., 2008).

При половой дисфункции у женщин выделяют следующие расстройства (Basson et al., 2004).

- **Снижение полового влечения:** отмечается примерно у 40% женщин; у 10–15% становится причиной заболевания:
  - снижение полового влечения, или гипоактивное расстройство полового влечения (ГРПВ; англ. HSDD) – постоянное или периодическое отсутствие или недостаточность сексуальных фантазий и мыслей и/или восприимчивости к сексуальной активности, приводящие к дистрессу;
  - половая аверсия – постоянная или периодически повторяющаяся фобическая неприязнь к половой жизни и связанное с этим стремление избегать половых сношений, причиняющее пациентке страдание.
- **Нарушение полового возбуждения** – это постоянная или периодическая невозможность достичь или поддержать половое возбуждение, которая может сопровождаться недостаточным увлажнением (кровенаполнением) половых органов и/или отсутствием других соматических проявлений и становиться причиной страдания пациентки. Снижение полового возбуждения отмечается у 25% женщин, а распространенность заболеваний, возникающих на почве этого нарушения, составляет 5%.
- **Нарушение оргазма** распространено у 20% женщин, у 5% становится причиной заболевания. Под нарушением оргазма понимают постоянное или периодически возникающее затруднение в достижении оргазма или его отсутствие, несмотря на достаточную сексуальную стимуляцию и возбуждение, что становится причиной дистресса.
- **Половая дисфункция, связанная с болезненным половым актом:** наблюдается у 10–20% женщин:
  - диспареуния – это постоянная или периодически появляющаяся боль в половых органах при половом акте, вызывающая страдание пациентки;
  - вагинизм – это постоянный или периодически появляющийся непроизвольный спазм нижней трети влагалища, препятствующий пенетрации и вызывающий страдание пациентки.

14.2 Введение

Теме сексуальности женщины уделяется недостаточно внимания. Примерно в 80% случаев разговор на эту тему инициируется пациенткой, однако только в 5% случаев сексуальные расстройства бывают причиной первичного обращения женщины к врачу. На рисунке 14-1 показан подход к обследованию пациенток с нарушениями половой функции (см. гл. 14.4 и 14.5), а также выбор метода лечения при различных типах нарушения: снижении полового влечения (см. 14.6.1), нарушении полового возбуждения (см. 14.6.2), нарушении оргазма (см. 14.6.3) и при диспареунии (см. 14.6.4).

14.3 Этиология

14.3.1 Общее представление

Половая дисфункция у женщин имеет многофакторный патогенез, который охватывает следующие звенья:
- соматическое (биологические и биомедицинские факторы);
- личностное (индивидуально-психологические факторы);
- связь с партнером (факторы отношений с партнером);
- окружающая среда (социокультурные факторы).

На сексуальную функцию оказывают влияние следующие факторы, характеризующие заболевание (их объединяют в группу под мнемоническим названием «7D») (Bitzer, 2008):
- «danger» – опасность: субъективно переживаемая угроза, связанная с заболеванием;
- «destruction» – деструкция: поражение половых органов, утрата фертильной функции, локальная боль, снижение секреции гормонов;
- «disfigurement» – изменение формы тела: деформация тела, наступающая как из-за самой болезни, так и последствий ее лечения;
- «disability and pain» – ограничение движений и боль: утрата способности двигаться и появление генерализованной боли;
- «dysfunction» – нарушение или утрата функции (периферических органов): потеря функции периферического сенсорного, вегетативного, двигательного нервно-мышечного и сосудистого эффекторного органа;
- «dysregulation» – нарушение функции (нервных центров): расстройство нейротрансмиссии в центрах, регулирующих деятельность половых органов;
- «disease load/drugs» – общий дискомфорт и ухудшение качества жизни, вызываемые симптомами заболевания и приемом лекарств.

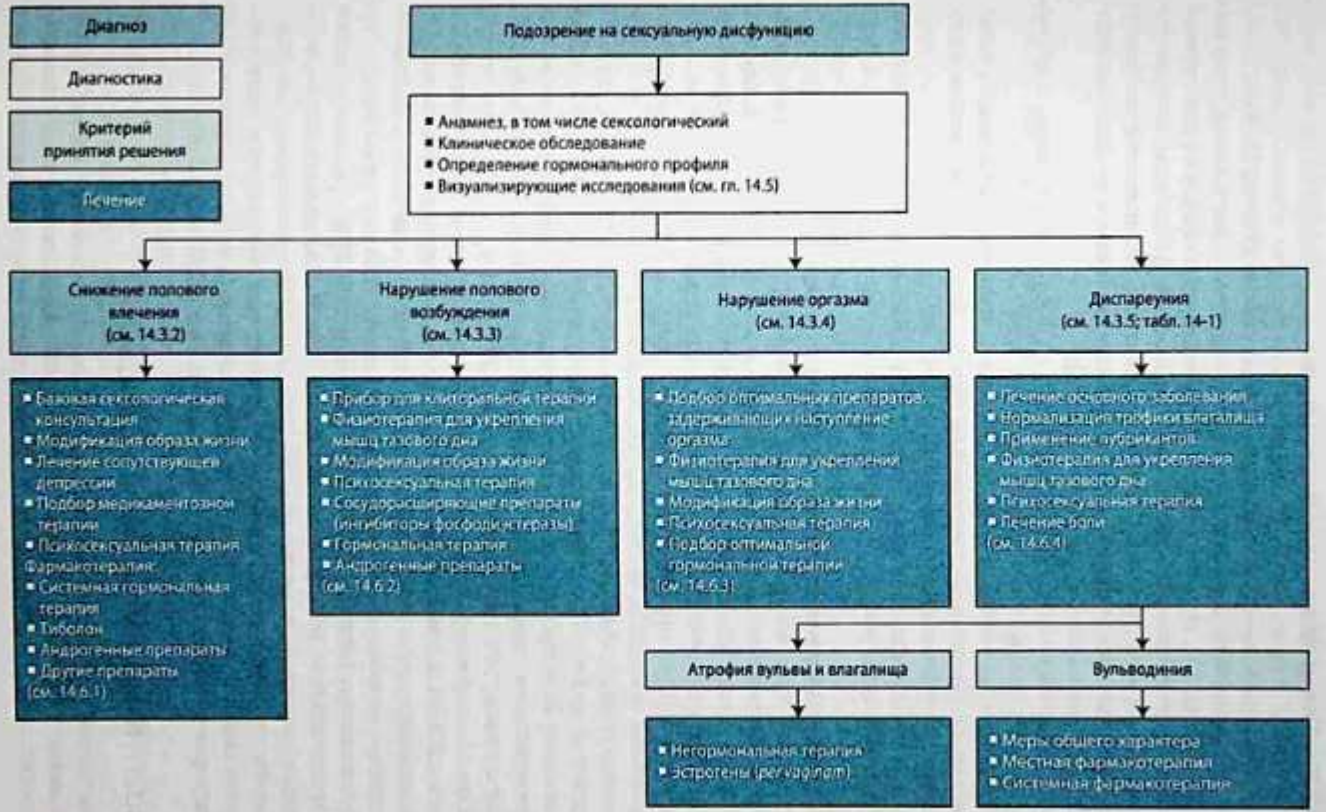


Рис. 14-1 Диагностико-лечебный алгоритм при половой дисфункции у женщин.

14.3.2 Снижение полового влечения

Причиной снижения полового влечения могут быть (Bitzer, 2008):

- биомедицинские факторы: эндокринологические (нарушение функции ЩЖ [см. гл. 15], недостаточность андрогенов [см. ниже], иногда сахарный диабет), психические заболевания (депрессия, фобии), прием некоторых препаратов (например, СИОЗС, антигормонов, антигипертензивных средств, химиопрепаратов), хронические заболевания и их лечение, алкоголь и наркотические вещества (опиаты);
- индивидуально-психологические факторы: обстановка в семье, негативный опыт половых отношений, насилие, травмы;
- факторы отношений с партнером: половая дисфункция у партнера, однообразие и привычные стереотипы в интимной жизни, асинхрония в развитии, хронические конфликты;
- социокультурные факторы: бедность, низкий доход, условия работы, сексуальные нормы.

Синдром андрогенной недостаточности у женщин

Вопрос о существовании синдрома андрогенной недостаточности у женщин остается спорным (Braunstein, 2007). В основе клинической картины этого синдрома (см. 14.4.1) лежит физиологическая или ятрогенная абсолютная или частичная андрогенная недостаточность. К андрогенам, которые выявляют у этих больных в сыворотке крови, в порядке убывания концентрации относятся ДГЭАС, ДГЭА, андростендион, тестостерон и ДГТ. Синтезируются они в коре надпочечников (100% ДГЭАС, 50% ДГЭА, 50% андростендиона, 25% тестостерона), яичниках (20% ДГЭА, 50% андростендиона, 25% тестостерона), а часть образуется в периферических тканях в результате конверсии гормонов-предшественников (30% ДГЭА, 50% тестостерона, 100% ДГТ; см. также рис. 2-1).

Синтез андрогенов в надпочечниках начиная с 3-го десятилетия жизни резко снижается, так что в постклимактерическом периоде основным источником образования андрогенных гормонов становятся яичники. Двусторонняя аднексэктомия в постменопаузе приводит к падению уровня тестостерона в сыворотке крови на 40–50% (Judd et al., 1974). К другим причинам недостаточности андрогенов относятся первичная недостаточность коры надпочечников и гипопитуитаризм. Медикаментозная андрогенная недостаточность появляется, например, при назначении глюкокортикоидов (снижение синтеза андрогенов в коре надпочечников), антиандрогенов, КОК и пероральных эстрогенов (индукция секреции ГСПГ в печени).

14.3.3 Нарушение полового возбуждения

Причинами нарушения полового возбуждения могут быть (Bitzer, 2008):

- биомедицинские факторы: недостаточность половых гормонов, сахарный диабет, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, куре-

ние, патология тазового дна, поражение нижних мочевых путей, операции на органах малого таза, нервные болезни, прием некоторых лекарственных средств (антигормонов, химиопрепаратов);
- индивидуально-психологические факторы: страх, тревога, недостаток сексуального опыта, стрессовая реакция;
- факторы отношений с партнером: недостаточная стимуляция партнером, конфликты, недостаток доверия;
- социокультурные факторы: условия работы, нормы половой жизни.

14.3.4 Нарушение оргазма

Причинами нарушения оргазма могут быть (Bitzer, 2008):
- биомедицинские факторы: патология тазового дна, операции на тазовых органах, нервные болезни, прием некоторых лекарственных средств (СИОЗС, антидепрессантов);
- индивидуально-психологические факторы: страх, тревога, недостаток сексуального опыта, стрессовая реакция;
- факторы отношения с партнером: недостаточная стимуляция партнером, конфликты, недостаток доверия;
- социокультурные факторы: нормы половой жизни, недостаточные знания о половой жизни и неправильные представления о ней.

14.3.5 Болезненный половой акт (диспареуния)

Причинами болезненного полового акта могут быть (Bitzer, 2008):
- биомедицинские факторы: гормональные нарушения (атрофия, связанная с эстрогенной недостаточностью, – наиболее частая причина у женщин старше 50 лет); склерозирующий лишай; вульвовагинит; гиперактивность мышц тазового дна; вульводиния (боль без органического коррелята – наиболее частая причина у женщин моложе 50 лет); хирургическое вмешательство и связанный с ним рубец; дерматоз; эндометриоз; ВЗОМТ; хроническая боль в малом тазу; неврологические причины (заболевания мышц и суставов, грыжа межпозвонкового диска поясничнo-крестцового отдела позвоночника, стеноз позвоночного канала, рассеянный склероз, нейрофиброматоз, повреждение полового нерва, постгерпетическая невралгия, сакроменингеальные кисты); прием некоторых лекарственных средств (например, тамоксифена, ингибиторов ароматазы, химиопрепаратов, бромокриптина, иммуносупрессоров, антидепрессантов, антигистаминных и антихолинергических препаратов, антибиотиков, антигипертензивных, КГК, депонированных гестагенных препаратов, спермицидов);
- индивидуально-психологические факторы: неопытность, сексуальная психотравмирующая ситуация;
- факторы отношения с партнером: недостаточная стимуляция партнером, расстройства половой функции у партнера, агрессивное поведение полового партнера;

- социокультурные факторы: нормы половой жизни, недостаточные знания о половой жизни, модифицирующие вмешательства на половых органах, традиционно выполняемые в некоторых этнокультурных сообществах (например, циркумцизия).

14.4 Клиническая картина

Наиболее характерные симптомы андрогенной недостаточности отражены в определениях, приведенных в главе 14.1 (Basson et al., 2004).

14.4.1 Синдром андрогенной недостаточности у женщин

В пользу андрогенной недостаточности говорят плохое самочувствие или дисфория, персистирующая необъяснимая усталость, изменения сексуальной функции, вазомоторная неустойчивость и снижение влагалищной секреции, снижение мышечной силы и плотности костной ткани, а также нарушение когнитивной функции при адекватном содержании эстрогенов и свободного тестостерона в сыворотке крови, соответствующем нижнему квартилю референтной области для женщин возрастной категории 20–40 лет. При синдроме андрогенной недостаточности целесообразно назначать пробное лечение андрогенами (Bachmann et al., 2002).

14.4.2 Болезненный половой акт

В зависимости от причины боли у пациенток выявляют классические симптомы, представленные в таблице 14-1. При вульварных болевых синдромах без органического коррелята различают локализованную вульводинию (вестибулодинию) и генерализованную вульводинию, которая провоцируется только при тактильной стимуляции или появляется без всякого прикосновения к вульве.

14.5 Диагностика

Диагностика включает сбор анамнеза, в том числе сексуального, заполнение пациенткой валидированного опросника, общее клиническое и гинекологическое обследование, определение гормонального профиля и визуализирующие исследования (Bitzer, 2008).

Учитывая широкий спектр заболеваний, с которыми дифференцируют диспареунию (см. табл. 14-1), иногда приходится прибегать к помощи других специалистов: гинекологического эндокринолога, хирурга-гинеколога, эндокринолога, уролога, невролога, психиатра, дерматолога и др.

Таблица 14-1 Соматические причины диспареунии (цит. по: Gunther Stewart, 2012)

Пораженный участок тела	Основное заболевание	Симптомы и анамнестические данные
Вульва и преддверие влагалища	Дерматит (экзема)	• Атопия, другие дерматиты • Местно: эритема, трещины, корка
	Дерматоз: склерозирующий лишай	• Зуд, болезненность; иногда симптомы отсутствуют • Местно: трещины, изъязвления, образование рубцов
	Дерматоз: красный плоский лишай	• Зуд, жжение, раздражение • Местно: эрозии, изъязвления, образование рубцов
	Язвенные поражения: простой или опоясывающий герпес, болезнь Крона, афты, болезнь Бехчета, мягкий шанкр	• Появляются эпизодически • Местно: изъязвление, болезненность
	Гипертрофия половых губ	• Раздражение (при физической активности)
	Циркумцизия	• Культурная среда • Местно: отсутствие клитора и крайней плоти клитора, сращение половых губ
	Генерализованная вульводиния	• Эпизодическая или стойкая симптоматика: чувство жжения, болезненность, раздражение, покалывание • Местно: часто отсутствие объективного коррелята; иногда эритема, отек, ограниченная гипер- или гипестезия
	Облучение	• Опухоль половых органов; опухоль мочевых путей • Местно: бледность, алопеция, потеря эластичности
Уретра и мочевой пузырь	Инфекция мочевых путей	• Дизурия, поллакиурия, болезненность области мочевого пузыря
	Дивертикул уретры	• Дизурия, выделение мочи каплями после мочеиспускания • Местно: припухлость, болезненность при тактильной стимуляции
	Интерстициальный цистит	• Боль в животе, дизурия, позывы к мочеиспусканию, никтурия • Местно: болезненность в области мочевого пузыря и вдоль передней стенки влагалища

Таблица 14-1 (*продолжение*)

Пораженный участок тела	Основное заболевание	Симптомы и анамнестические данные
Преддверие влагалища и влагалище	Атрофия: эстрогенная недостаточность	• Сухость, раздражение, лактация, олиго-/аменорея; прием малых доз андрогенов, КОК, депонированных гестагенов; анорексия, интенсивные занятия спортом; применение антигормонов, химиотерапия, лучевая терапия, двусторонняя овариэктомия • Местно: снижение эластичности, повышенная ранимость слизистой оболочки, сглаживание складчатости, трещины, повышение pH влагалищной среды
	Кандидозный вульвовагинит	• Прием антибиотиков, кортикостероидная терапия, лечение эстрогенами, иммуносупрессия • Местно: эритема, отек, бели, трещины
	Десквамативное воспаление	• Раздражение, бели • Местно: эритема, лейкорея, недостаточный титр лактобацилл
	Вульвовагинит (трихомонадный)	• Зуд, бели; иногда симптомы отсутствуют • Местно: подвижные трихомонады, выделение в культуре
	Киста и абсцесс бартолиновой железы	• Отек, боль • Местно: кистозное образование в заднем отделе преддверия влагалища
	Аллергия на сперму	• Зуд при пенетрации или эякуляции • Местно: появление эритемы, отека после полового акта
	Дерматоз: склерозирующий лишай	• Зуд, трещины, рубцы в области преддверия влагалища; иногда симптомы отсутствуют
	Дерматоз: красный плоский лишай	• Зуд, жжение, бели • Местно: эрозии и изъязвления, образование рубцов
	Недостаточное выделение влагалищного секрета	• Сухость слизистой оболочки влагалища, недостаточный опыт половой жизни, сексуальная дисфункция у женщин, синдром Шегрена, вестибулодиния, прием некоторых лекарственных препаратов
	Облучение	• Опухоль половых органов; опухоль мочевых путей • Местно: бледность, алопеция, потеря эластичности

Таблица 14-1 (*окончание*)

Пораженный участок тела	Основное заболевание	Симптомы и анамнестические данные
Только преддверие влагалища	Вестибулодиния	• Боль, особенно при пенетрации, введении тампона и осмотре в зеркалах • Местно: болезненность при надавливании или прикосновении, эритема
Промежность и задний проход	Эпизиотомия	• Вагинальные роды, потребовавшие выполнения эпизиотомии • Местно: нарушение заживления раны, болезненность
	Дерматит (экзема)	• Зуд, раздражение • Местно: эритема, отек, трещины
	Воспалительные заболевания кишечника	• Диарея, кровотечение, боль • Местно: отек, трещины, крипт-абсцессы, геморроидальные узлы
Прямая кишка	Ректоцеле	• Ощущение обструкции влагалища • Местно: выпячивание стенки прямой кишки во влагалище
Влагалище	Гипертонус мышц тазового дна	• Боль, вагинизм • Местно: спазм мышц, поднимающих задний проход, при пальпации
	Врожденные аномалии развития: агенезия влагалища, атрезия девственной плевы	• Невозможность пенетрации
Малый таз	Ретроверсия матки или ее пролапс	• Глубокая диспареуния
	Лейомиома	• Глубокая диспареуния
	Эндометриоз, аденомиоз матки	• Спастическая боль, глубокая диспареуния, меноррагия, дисменорея, болезненная фиксированная матка, узлы в прямокишечно-маточном углублении и прямокишечно-влагалищной перегородке, объемное образование яичников, чувствительное к пальпации
	Опухоль придатков матки	• Глубокая диспареуния, цикличность жалоб, объемное образование яичника, чувствительное к пальпации
	ВЗОМТ	• Хроническое течение, глубокие боли, глубокая диспареуния, болезненность шейки матки, тела матки, яичников
	Синдром раздраженной толстой кишки	• Глубокая диспареуния; иногда симптомы отсутствуют

14.5.1 Сексуальный анамнез

При сборе анамнеза учитывают (Bitzer, 2008):

- жалобы пациентки на момент обращения: половое влечение, половое возбуждение, оргазм, боль, первичная (была всегда) или вторичная (появилась недавно) половая дисфункция, глобальный (появляется всегда независимо от партнера) или ситуативный (появляется только в определенных ситуациях или с определенными партнерами) ее характер;
- сексуальный опыт на момент обращения;
- особенности половых отношений на момент обращения: нарушение половой функции у партнера, продолжительность отношений, прочность связи, актуальный контекст отношения, субъективная оценка влияния особенностей отношений на половую дисфункцию у женщин;
- краткую биографию половых отношений: сведения о семье, детском и подростковом периоде жизни, ранее имевшихся половых отношениях, разлуке или разводе с супругом; субъективная оценка влияния персонального развития на половую дисфункцию у женщины;
- данные, внесенные в валидированные опросники, например, для оценки индекса женской половой функции (Female Sexual Function Index – FSFI), шкалы женского полового дистресса (Female Sexual Distress Scale – FSDS) и профиля женской половой функции (Profile of Female Sexual Function – PFSF);
- общий и гинекологический анамнез.

14.5.2 Клиническое обследование

Клиническое обследование пациентки включает:

- определение роста и массы тела (а также расчет ИМТ), общий осмотр (оценка состояния кожи, особенностей оволосения, наличие рубцов), оценку подвижности;
- осмотр и пальпацию вульвы;
- тест с ватной палочкой (Q-tip-test), для выполнения которого в области преддверия влагалища ватной палочкой надавливают в латеральном и медиальном направлении в точках, соответствующих 1, 4, 6, 7 и 11 часам условного циферблата, и уточняют ощущения, возникающие у пациентки при надавливании (гипо- или гиперестезия, рези, колющая боль, сжатие, ощущение песка); при вестибулодинии тест с ватной палочкой бывает положительный;
- осмотр в зеркалах: определение pH влагалищной среды, исследование нативного препарата, при подозрении на кольпит – исследование мазка на *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida* spp., *Trichomonas vaginalis*, исследование на генитальный герпес (выделение вируса в культуре), при необходимости выполняют биопсию;
- бимануальную ректовагинальную пальпацию;
- посев мочи при подозрении на инфекцию мочевых путей.

14.5.3 Исследование гормонального фона

Вопрос об определении уровня андрогенов в сыворотке крови (общего тестостерона, ГСПГ, ДГЭАС, при необходимости – свободного тестостерона, ДГЭА и андростендиона) вызывает споры, так как однозначная корреляция между уровнем этих гормонов и половой дисфункцией у женщин или возможностью предсказать ее отсутствует (Davis et al., 2005). Для проведения дифференциальной диагностики необходимо также определить уровень ФСГ, эстрадиола (см. гл. 18), пролактина (см. гл. 12.5), ТТГ, fT_3, fT_4 (см. гл. 15.5).

Примечание. Пока нет достаточно чувствительного метода определения концентрации андрогенов в сыворотке крови у женщин и надежных референсных значений. Наиболее надежным, но в то же время трудоемким и дорогостоящим методом определения уровня тестостерона в сыворотке является равновесный диализ.

Поэтому наиболее часто применяют метод определения свободного андрогенного индекса (FAI). Этот индекс представляет собой отношение уровня общего тестостерона (ОТ) к уровню ГСПГ:

$$FAI = ОТ\ (нмоль/л)/ГСПГ\ (нмоль/л) \times 100.$$

Кровь на исследование берут утром между 8 и 10 часами.

14.5.4 Визуализирующие исследования

Из визуализирующих методов выполняют УЗИ внутренних половых органов, другие методы визуализации представляют больше научный интерес.

14.6 Лечение

14.6.1 Снижение полового влечения

Лечение сниженного полового влечения включает (см. рис. 14-1):
- консультацию сексопатолога;
- модификацию образа жизни;
- лечение сопутствующей депрессии;
- подбор препаратов;
- психосексуальную терапию (индивидуальную или парную);
- фармакотерапию.

Для лечения сниженного полового влечения в пременопаузе лекарственные средства не применяют. Для коррекции сниженного полового влечения у женщин в постклимактерическом периоде существуют следующие возможности.

Системная гормональная терапия

Некоторые из проявлений сексуальных расстройств можно уменьшить с помощью трансдермальной гормональной терапии (например, сделать более частыми половые акты, повысить чувство полового удовлетворения, обогатить сексуальные фантазии, восстановить выделение влагалищной смазки), особенно если у пациентки имеются симптомы климакса, способствующие половой дисфункции (см. 18.6.1).

Тиболон

По сравнению с трансдермальной эстроген-гестагенной терапевтической системой тиболон оказывает более выраженное действие на сексуальную функцию женщин с постклимактерическим ГРПВ, усиливая половое влечение, половое возбуждение, впечатлительность и чувство удовлетворения (см. 18.6.1; Santen et al., 2010).

Андрогенные препараты

Хотя прямая корреляция между концентрацией андрогенов в сыворотке крови и половой функцией отсутствует (Davis et al., 2005), тем не менее у некоторых женщин в постклимактерическом периоде прием андрогенных препаратов и повышение концентрации андрогенов до верхней границы нормы, характерной для пременопаузы, вызывает улучшение половой функции.

Из андрогенных препаратов выпускаются тестостерон, ДГЭА и ДГТ, при этом EMA в 2006 г. допустило к применению у женщин только трансдермальную терапевтическую систему с тестостероном. Этот препарат разрешен для применения при ГРПВ у женщин, которым выполнена двусторонняя овари- и гистерэктомия и которые получают заместительную эстрогенную терапию. Применение в естественном постклимактерическом периоде андрогенов без одновременной терапии эстрогенами, хотя и не предусмотрено в показаниях, изложенных в инструкции, тем не менее, оказывается эффективным, но с 2012 г. поставка этого препарата на рынок прекращена*. Здесь мы подробнее остановимся на эффективности и безопасности некоторых препаратов, специально предназначенных для применения у женщин.

Эффективность

Трансдермальная терапевтическая система с тестостероном (300 мкг/сут.) дает возможность женщине в постменопаузе (как естественной, так и ятрогенной) чаще вступать в половые сношения. По данным одного исследования (Santen et al., 2010), этот препарат существенно усиливает половое влечение, половое возбуждение, повышает впечатлительность и способность испытывать оргазм, а также удовлетворение от полового акта.

---

* На фармацевтическом рынке РФ имеется препарат тестостерона для трансдермального введения (гель для наружного применения), лицензированный для применения при недостаточности тестостерона у мужчин. – *Прим. ред.*

По сравнению с данными, полученными у женщин в постклимактерическом периоде, данных об эффективности андрогенных препаратов у женщин в пременопаузе меньше. Непродолжительная терапия тестостероновым кремом (в дозе 10 мг/сут.) или тестостероновым спреем (в дозе 90 мкг/сут.) оказывала положительный эффект на половую функцию (Woodis et al., 2012).

Прием ДГЭА внутрь в дозе 50 мг/сут., в отличие от тестостерона, не вызывал существенного улучшения половой функции у женщин с ГРПВ в постменопаузе, не получавших заместительной эстрогенной терапии (Santen et al., 2010). Значительно более эффективным представляется применение вагинальной формы препарата ДГЭА. Ежедневное применение ДГЭА уже в дозе 13 мг вызывало улучшение сексуальной функции (усиление полового влечения, полового возбуждения, уменьшение диспареунии, усиление оргазма), при этом концентрация эстрогенов и андрогенов в сыворотке крови оставалась в границах, характерных для нормального постклимактерического периода (Panjari, Davis, 2011). Для окончательных выводов необходимо провести исследование в более многочисленной группе пациенток и с большей длительностью терапии.

Безопасность

В исследованиях трансдермальной терапевтической системы с тестостероном количество серьезных нежелательных эффектов между группами пациенток существенно не различалось. При лечении тестостероном побочные эффекты наблюдались несколько чаще (разница статистически недостоверная), чем при использовании других андрогенных препаратов, но они в 95% случаев были легкими (Davis et al., 2006). У женщин с нормальной маткой, использовавших трансдермальную терапевтическую систему тестостерона в течение 52 нед. без сочетания ее с приемом эстрогенных или эстроген-гестагенных препаратов, в 10,6% случаев наблюдалось кровотечение из половых путей (у принимающих плацебо вагинальные кровотечения отмечены в 2,6% случаев). При ТВУЗИ в сочетании с биопсией эндометрия или без нее признаков гиперплазии или рака эндометрия не было (Davis et al., 2008).

Другие показатели, по которым можно судить о безопасности препаратов, например характеризующие липидный и углеводный обмен, биохимические показатели функции почек и печени, а также картина крови, в опытной и контрольной группе пациенток достоверно не различались (Davis, Braunstein, 2012). Следует отметить, что в этих исследованиях принимали участие преимущественно здоровые пациентки, т.е. пациентки, у которых были исключены сахарный диабет, артериальная гипертензия, депрессия, острые заболевания печени, почек и желчного пузыря, цереброваскулярная недостаточность и тромбоэмболический синдром, стенокардия и инфаркт миокарда, поэтому к назначению андрогенов женщинам в пременопаузе, относящимся к группе риска по перечисленным заболеваниям, следует относиться сдержанно. В литературе обсуждаются также исследования

действия тестостерона, оказываемого, например, на сердечно-сосудистую систему у женщин в постменопаузе (Montalcini et al., 2012).

Наибольшую озабоченность, как и при традиционной гормональной терапии, вызывает вопрос о том, могут ли андрогены способствовать развитию рака молочной железы. Результаты клинических исследований, проведенных у женщин с СПЯ и транссексуалов, сменивших женский пол на мужской, не выявили повышения риска по раку молочной железы. Дополнительный прием тестостерона при проведении традиционной гормональной терапии не влиял ни на плотность ткани молочных желез на маммограммах, ни на индекс пролиферации при гистологическом исследовании биоптатов молочной железы. Однако при исследованиях *in vitro* выявлен дозозависимый эффект на клетки молочной железы, который мог проявляться как в стимуляции, так и в подавлении пролиферации этих клеток. Таким образом, вопрос о влиянии длительной терапии тестостероном на молочную железу пока остается открытым (Kenemans, van der Mooren, 2012; Kotsopoulos, Narod, 2012).

Мониторинг терапии

- Клинический контроль пациенток проводят вначале каждые 3 месяца, затем 1 раз в 6–12 мес.
- Лабораторные исследования: перед началом терапии определяют липидный профиль и активность аминотрансфераз, затем через 6 мес. и далее 1 раз в год выполняют контрольное исследование этих показателей (при применении трансдермальной терапевтической системы с тестостероном их можно без необходимости не определять). С целью уточнения референтной области у пациенток в пременопаузе (при трансдермальной терапии тестостероном) также можно определять уровень свободного тестостерона или свободного андрогенного индекса (см. 14.5.3). Это нужно для контроля безопасности, но не эффективности трансдермального применения андрогенов.
- Исследование молочных желез в начале терапии, затем через год; по показаниям также выполняют маммографию.

Другие препараты

Применение перечисленных ниже препаратов у женщин с ГРПВ в настоящее время представляет только научный интерес.

- Ингибиторы фосфодиэстеразы: неэффективны, за исключением случаев применения при рассеянном склерозе, сахарном диабете, поражении спинного мозга, половой дисфункции, индуцированной приемом СИОЗС, у женщин в пременопаузе (Chivers, Rosen, 2010).
- Психотропные препараты: агонист дофаминовых рецепторов апоморфин (при ГРПВ у женщин в пременопаузе); антидепрессант бупропион (селективный ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина) при половой дисфункции, индуцированной приемом СИОЗС;

флибансерин* (агонист серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов и антагонист дофаминовых 5-HT_{2A}-рецепторов) при ГРПВ у женщин в пременопаузе (Derogatis et al., 2012).

14.6.2 Снижение полового возбуждения

В настоящее время нет лекарственных средств, разрешенных для лечения сниженного полового возбуждения у женщин. Такое лечение включает, помимо фармакотерапии, также:
- применение устройств для клиторальной терапии;
- физиотерапию для укрепления тазового дна;
- модификацию образа жизни;
- психосексуальную терапию;
- прием сосудорасширяющих препаратов (ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа);
- гормональную терапию (см. 18.6.1; андрогены: см. выше);
- возможно, бремеланотид (агонист меланокортина), проходящий в настоящее время клинические испытания.

14.6.3 Нарушение оргазма

В настоящее время нет препаратов, разрешенных для восстановления нарушенного оргазма. Лечение при нарушении оргазма включает (см. рис. 14-1):
- подбор оптимального препарата, способного нарушать оргазм, если пациентке необходимо принимать его;
- физиотерапию для укрепления тазового дна;
- модификацию образа жизни;
- психосексуальную терапию;
- подбор оптимальной гормональной терапии.

14.6.4 Половая дисфункция, связанная с болезненным половым актом

Лечение женщин, жалующихся на болезненный половой акт, включает (см. рис. 14-1):
- лечение основного заболевания;
- назначение средств, улучшающих трофику влагалища и нормализующих pH влагалищной среды;
- применение лубрикантов;
- физиотерапию для укрепления тазового дна;
- индивидуальную или парную психосексуальную терапию;
- системную и местную обезболивающую терапию (см. далее);
- хирургическое лечение.

---

* В РФ не лицензирован. – *Прим. ред.*

Локальная или генерализованная вульводиния

Большинство методов лечения, о которых будет говориться далее, не апробированы в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (Gunther Stewart, 2012). Обезболивающая терапия основывается на общих принципах лечения боли и включает следующие рекомендации:

- эффект терапии может проявиться не сразу, а спустя несколько недель или месяцев и иногда бывает неполным;
- гигиена вульвы: следует избегать применения ароматизированного мыла, ношения тесной и пошитой из синтетической ткани одежды, использования гигиенических прокладок, длительных и горячих ванн;
- питание: при одновременном проявлении урологических симптомов необходимо исключить из употребления пищевые продукты, оказывающие раздражающее действие на мочевой пузырь, например продукты с высоким содержанием кислот (томаты, цитрусовые, алкогольные напитки), шоколад, напитки, содержащие много кофеина, пряные приправы, сладости;
- отмена лекарственных препаратов, способствующих появлению диспареунии (см. 14.3.5);
- применение методов альтернативной и комплементарной медицины, например йоги, акупунктуры и др.

Местная медикаментозная терапия (по меньшей мере 3 мес., например при вульводинии, провоцируемой половыми сношениями):

- 5% лидокаиновая мазь или крем: 1 чайную ложку наносят на слизистую оболочку преддверия влагалища (не на клитор) за 20–30 мин до полового акта; избыток препарата следует удалить;
- эстрогенная терапия при атрофии вульвы: в течение 4 нед. ежедневно на слизистую оболочку преддверия влагалища наносят 1/4 чайной ложки 0,1% эстрадиолового крема, в дальнейшем дозу уменьшают до 1/4 чайной ложки крема 1–2 раза в неделю;
- специальные официнальные препараты:
  - габапентин 3–5% + лидокаин 5% на гипоаллергенной основе;
  - габапентин 6% + кетамин 10% + кетопрофен 10% на нейтральной основе;
  - кетамин 2% + баклофен 2% + лидокаин 2% + кетопрофен 10% на гипоаллергенной основе.

Системная медикаментозная терапия:

- препараты выбора: трициклические антидепрессанты, например нортриптилин, дезипрамин – начинают с дозы 10 мг/сут. на ночь, затем дозу повышают каждые 5 дней, доводя минимум до 50 мг/сут. (максимальная доза составляет 100–150 мг/сут.); у женщин старше 50 лет перед началом терапии выполняют ЭКГ;
- резервные препараты – противосудорожные: габапентин начинают с дозы 100 мг/сут. на ночь, каждые 2–7 дней дозу повышают на 100 мг/сут.; максимальную дозу 3600 мг/сут. распределяют на 3 приема;

Таблица 14-2 Местное лечение эстрогенными препаратами

Лекарственная форма	Состав	Дозы
Вагинальный крем	Эстриол, эстрадиол	0,5–1,0 мг/г (крем) Доза зависит от места нанесения (вульва, влагалище) и показаний (атрофия, периоперационное применение)
Вагинальные суппозитории	Эстриол	0,03–0,5 мг/супп. В первые 3 недели лечения применяют по 1 суппозиторию в день, затем 2 раза в неделю
Вагинальное кольцо	Эстрадиол	2 мг/кольцо Выделяет по 7,5 мкг/сут. в течение 90 дней
Вагинальные таблетки	Эстрадиол	0,025 мг/табл. В первые 2 недели лечения 1 раз в сутки, затем 2 раза в неделю

- при необходимости назначают венлафаксин (СИОЗСН): начинают с дозы 37,5 мг 2 раза в сутки, которую повышают каждые 4 дня на 37,5 мг/сут.; максимальная доза составляет 375 мг/сут., анальгетический эффект проявляется с дозы 250 мг/сут. (*Внимание!* Отменять препарат следует, постепенно снижая дозу).

Урогенитальная атрофия

Цель терапии заключается в устранении симптомов, обусловленных атрофическими изменениями в половых органах. Она достигается с помощью:

- негормональных средств (Stute, 2010):
  - лубриканты: чистые смазочные средства на основе гидро- или липогеля, которые применяют перед половым актом (эффект этих средств ограничивается длительностью полового акта);
  - средства, регулирующие влажность слизистой оболочки: водные гели, композиции, накапливающие и отдающие влагу (длительностью действия до 24 ч независимо от полового акта);
  - смягчающие средства: водные эмульсии жиров, косметические препараты (мази, кремы, лосьоны);
- эстрогенов (предпочтительно препаратов для местного применения; табл. 14-2, см. 18.6.1):
  - эффективность: вагинальные препараты, допущенные к применению, эквипотентны. Обычно в течение нескольких недель эти препараты вызывают у 80–90% пациенток уменьшение симптоматики, связанной с атрофией;
  - побочные эффекты: частота появления побочных эффектов не зависит от способа применения препарата. Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами являются вагинальное кровотечение и мастодиния. Реже отмечаются тошнота, боль в перианальной области, парестезии, доброкачественные изменения эндометрия и кандидозный

кольпит. Концентрация эстрогенов в сыворотке крови на фоне терапии остается на уровне, соответствующем диапазону значений, характерному для постклимактерического периода;
- безопасность: в литературе нет данных о безопасности (прежде всего для эндометрия) применения эстрогенов в течение более 12 мес. Граничного значения дозы эстрогенов, ниже которого не следовало бы опасаться пролиферации эндометрия, не существует. Однако при местном лечении эстрогенами в малых дозах секвенциальное применение гестагенов обычно не показано. Но если у пациентки повышен риск заболевания раком эндометрия или ей необходимо назначить эстрогены в дозах, превышающих обычные, а также в случае появления межменструальных кровотечений необходим тщательный мониторинг ее состояния. Североамериканское общество по изучению менопаузы (NAMS) для этого рекомендует ежегодное выполнение гестагенного теста или ТВУЗИ. Критерием нормы считается четко дифференцируемый эндометрий, а граничным значением, которое пока обсуждается, суммарная толщина передней и задней полоски эндометрия менее 5 мм (NAMS, 2007);
- противопоказания: кровотечение из половых путей неясной этиологии и гормонально-зависимая опухоль. Влияние местной эстрогенной терапии на риск тромбоэмболических осложнений не исследовалось.

Литература

Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A; Princeton. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertil Steril 2002; 77: 660–665. Review.

Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman JR, Laan E, Meston C, Schover L, van Lankveld J, Schultz WW. Revised definitions of women's sexual dysfunction. J Sex Med 2004; 1: 40–48.

Bitzer J. Die sexuelle Dysfunktion der Frau – Ursachen und aktuelle Therapieoptionen, 1. Aufl. Bremen: Uni-Med 2008

Braunstein GD. The Endocrine Society Clinical Practice Guideline and The North American Menopause Society position statement on androgen therapy in women: another one of Yogi's forks. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4091–4093.

Chivers ML, Rosen RC. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? J Sex Med 2010; 7 (2 Pt 2): 858–872.

Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA 2005; 294: 91–96.

Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, Rees M, Moufarege A, Rodenberg C, Buch A, Purdie DW. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. Menopause 2006; 13: 387–396.

Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein GD, Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, Koch H, Moufarege A, Studd J; APHRODITE Study

Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med 2008; 359: 2005–2017.
Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med 2012; 9: 1134–1148.
Derogatis LR, Komer L, Katz M, Morcau M, Kimura T, Garcia M Jr, Wunderlich G, Pyke R; VIOLET Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. J Sex Med 2012; 9: 1074–1085.
Gunther Stewart E. Differential diagnosis of sexual pain in women. 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)
Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1974: 118: 793–798.
Kenemans P, van der Mooren MJ. Androgens and breast cancer risk. Gynecol Endocrinol 2012; 28 (Suppl 1): 46–49.
Kotsopoulos J, Narod SA. Androgens and breast cancer. Steroids 2012; 77 (1–2): 1–9.
Montalcini T, Migliaccio V, Ferro Y, Gazzaruso C, Pujia A. Androgens for postmenopausal women's health? Endocrine 2012 [Epub ahead of print]
North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14 (3 Pt 1): 355–369.
Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. Maturitas 2011; 7 0: 22–25.
Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Henderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M, Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(7 Suppl 1): sl-s66.
Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. Obstet Gynecol 2008; 112: 970–978.
Stute P. Unter dem klinischen Bild der vulvovaginalen Atrophie auftretende Veränderungen des weiblichen Genitale. Gyn Praktische Gynäkologie 2010; 15: 271–275.
Woodis CB, McLendon AN, Muzyk AJ. Testosterone supplementation for hypoactive sexual desire disorder in women. Pharmacotherapy 2012; 32: 38–53.

15 Нарушение функции щитовидной железы

15.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Первичный гипотиреоз:** снижение функции ЩЖ, связанное с недостаточным синтезом ее гормонов; на его долю приходится 99% всех случаев гипотиреоза.
- **Первичный манифестный гипотиреоз:** характеризуется снижением свободного тироксина fT_4 и повышением уровня ТТГ в сыворотке крови; распространенность составляет 0,1–2%, у беременных – 1–3‰.
- **Первичный субклинический/латентный гипотиреоз:** характеризуется нормальным уровнем fT_4 и трийодтиронина (fT_3), а также повышенным уровнем ТТГ в сыворотке крови; распространенность составляет 4–10%, соотношение мужчин и женщин, больных этой формой гипотиреоза, 1:5–8.
- **Центральный гипотиреоз (встречается редко):** недостаточность функции ЩЖ, связанная со снижением ее церебральной стимуляции. Выделяют вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический) гипотиреоз: низкий уровень fT_4 и fT_3, не вызывающий адекватного повышения уровня ТТГ.
- **Первичный гипертиреоз:** избыточная функция житовидной железы, которая вырабатывает чрезмерное количество гормонов.
- **Первичный манифестный гипертиреоз:** повышение уровня fT_4 и fT_3 и сниженный уровень ТТГ в сыворотке крови.
- **Первичный субклинический/латентный гипертиреоз:** уровень fT_4 и fT_3 в сыворотке крови нормальный, уровень ТТГ снижен.
- **Центральный гипертиреоз (встречается редко):** повышенная функция ЩЖ, связанная с ее чрезмерной церебральной стимуляцией; различают вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический) гипертиреоз.
- **Тиреоидит:** неоднородная группа воспалительных заболеваний ЩЖ; предложены классификации, основанные на различных признаках, например на этиологии, патогенезе или клинических проявлениях (локальная боль и болезненность).
- **Болевой тиреоидит:** острый, или инфекционный (бактериальный), подострый, или тиреоидит Де Кервена (по-видимому, вирусной этиологии), лучевой тиреоидит.
- **Безболевой тиреоидит:** подострый аутоиммунный тиреоидит, например послеродовой (распространенность составляет 1–20%), хронический аутоиммунный (тиреоидит Хашимото), который может обостряться после родов; фиброзный, или инвазивный, тиреоидит (тиреоидит Риделя); иммуногенный тиреоидит (базедова болезнь).

- **Зоб:** морфологические изменения в ЩЖ независимо от их причины и функции ЩЖ; распространенность в Германии достигает 35%, что связано с недостаточностью йода в рационе.
- **Диффузный зоб:** увеличение ЩЖ без образования в ней узлов.
- **Узловой зоб:** изменения в ЩЖ с образованием узлов; узлы могут быть солидными, кистозными и смешанными, по функции различают активные (например, автономная аденома) и неактивные (например, коллоидные, аденома, рак) узлы.
- **Антитиреоидные аутоантитела:** антитела, которые нарушают синтез гормонов ЩЖ на разных уровнях; данные о распространенности см. в таблице 15-5:
  - антитела к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ);
  - антитела к пероксидазе ЩЖ (АТ-ТП), или микросомальные антитела;
  - антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

15.2 Введение

Заболевания ЩЖ относятся к частым эндокринным заболеваниям у женщин. Лечение их обычно комплексное и проводится специалистами различного профиля. Особое место в гинекологической эндокринологии занимает субклинический/латентный гипотиреоз. На рисунке 15-1 представлен диагностический алгоритм при подозрении на дисфункцию ЩЖ или при локальных изменениях в ней (зоб; см. 15.5.1), включающий клиническое (см. 15.5.2), лабораторное (см. 15.5.3) и инструментальное (визуализирующие методы; см. 15.5.4) исследования. Лечение проводится с учетом причины заболевания (см. гл. 15.6). При желании пациентки иметь ребенка и при беременности лечение требует соответствующей коррекции и более интенсивного мониторинга (см. 15.6.5).

15.3 Этиология

15.3.1 Синтез гормонов щитовидной железы

Для лучшего понимания различных нарушений функции ЩЖ рассмотрим сначала по пунктам синтез ее гормонов.

- Связывание ТТГ с ТТГ-рецептором* стимулирует следующие этапы синтеза гормонов.
- Поглощение йодид-иона из сыворотки крови, окисление его пероксидазой* до I_2 и транспорт фолликулярными клетками в коллоид, где он связывается с T_3 и T_4.
- Накопление T_3 и T_4 в связанной с тиреоглобулином* форме.
- Секреция T_4 и T_3 (в соотношении 40:1) в кровь после протеолиза тиреоглобулина.

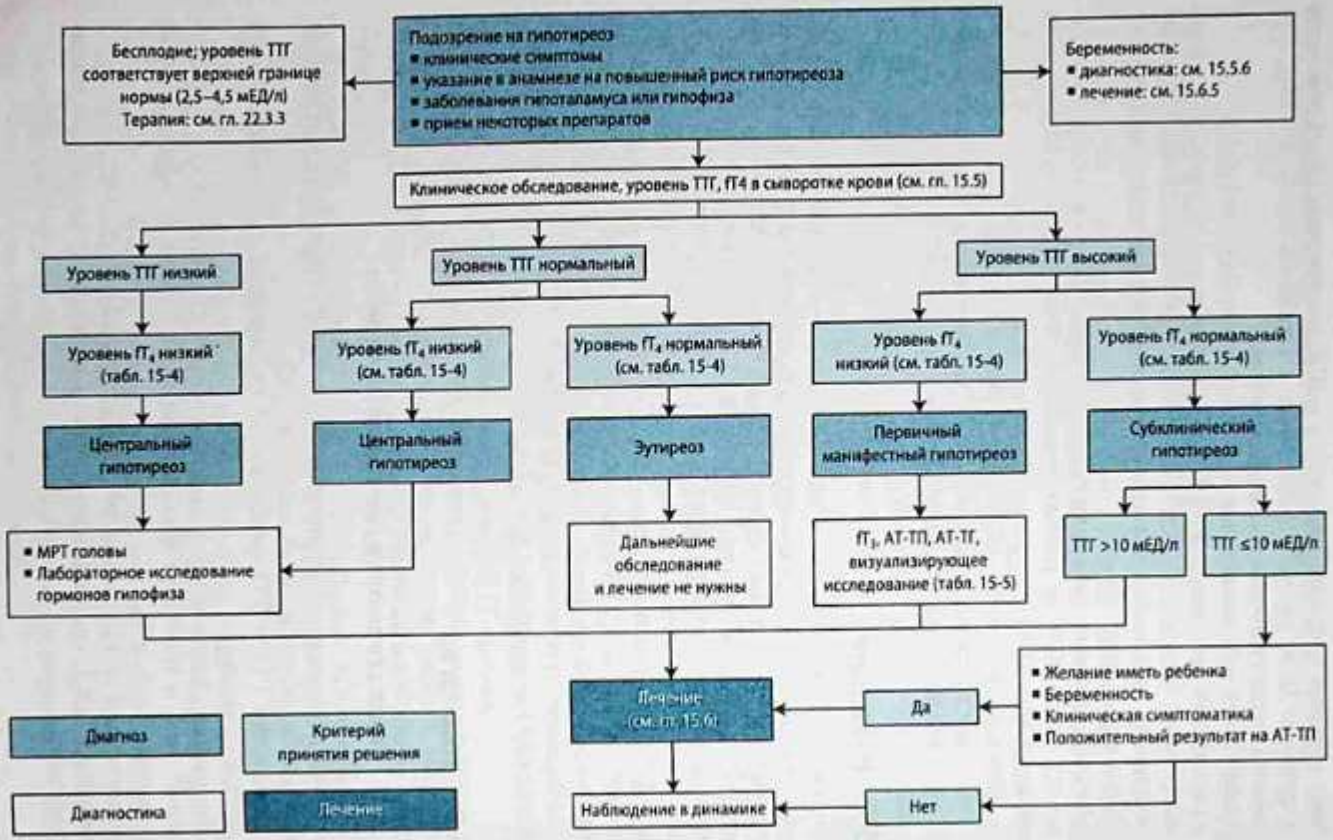


Рис. 15-1 Диагностический алгоритм при подозрении на гипотиреоз.

- Связывание T_4 (99,97%) и T_3 в крови ТСГ, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином.
- Образование свободной формы гормонов fT_4 и fT_3 (биологически активный гормон) в результате протеолиза.
- 30% T_4 превращается в T_3 (период полувыведения T_4 равен 7 дням, T_3 – 1 дню).

Примечание. В главе 15.1 приводится список антител к белкам, отмеченным звездочкой.

15.3.2 Гипотиреоз

Причины гипотиреоза приведены в таблице 15-1. Наиболее частой из них является хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Он представляет собой хроническую аутоиммунную тиреопатию с частичной или полной деструкцией ЩЖ. Более чем в 90% случаев в сыворотке крови удается выявить антитела (АТ-ТГ, АТ-ТП).

Таблица 15-1 Причины гипотиреоза (цит. по: Khandelwal et al., 2012)

Первичный гипотиреоз	Центральный гипотиреоз	Генерализованная резистентность к гормонам ЩЖ
• Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) • Ятрогенный (тиреоидэктомия, лучевая терапия ^{131}I или дистанционное облучение ЩЖ [≥25 Гр]) • Недостаточность (поступление менее 100 мкг/сут.) или избыток йода • Прием некоторых лекарственных средств (табл. 15-3) • Инфильтративные заболевания (фиброзный тиреоидит, гемохроматоз, саркоидоз) • Заболевания, при которых отмечается преходящий гипотиреоз: подострый тиреоидит Де Кервена, подострый аутоиммунный тиреоидит, послеродовой тиреоидит, субтотальная резекция ЩЖ, терапия радиоактивным йодом при базедовой болезни, отмена терапии высокими дозами тиреоидных гормонов • Врожденные заболевания: агенезия или дисгенезия ЩЖ, недостаточность ферментов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов	• Недостаточность ТТГ, например при опухоли, травме или воспалении гипофиза, дефект молекулы ТТГ или ТТГ-рецептора, обусловленный мутацией в кодирующем их гене • Недостаточность тиреолиберина, например при опухоли, травме или воспалении гипоталамуса; мутация в гене, кодирующем рецептор тиреолиберина	• Наблюдается редко; мутация в гене, кодирующем рецептор T_3, наследуемая по аутосомно-доминантному типу

К факторам риска относятся женский пол, генетическая предрасположенность (например, полиморфизм генов HLA), синдром Тернера, синдром Дауна, аутоиммунные заболевания у пациентки или у близких родственников (например, витилиго, сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковая недостаточность), курение, иногда поступление избыточного количества йода.

15.3.3 Гипертиреоз

Причины гипертиреоза представлены в таблице 15-2. Наиболее частой из них является базедова болезнь, имеющая аутоиммунную природу. У женщин это заболевание встречается примерно в 10 раз чаще, чем у мужчин; распространенность ее составляет 2%. При иммунном гипертиреозе ТТГ-рецептор является главным антигеном. Наряду с антителами, стимулирующими функцию ЩЖ, встречаются также антитела, которые подавляют ее. Данные о взаимодействии препаратов и влиянии их на функцию ЩЖ представлены в таблице 15-3.

15.3.4 Зоб

Йодная недостаточность – наиболее частая причина эутиреоидного зоба, особенно на фоне генетической предрасположенности. Реже причинами зоба бывают иммунная тиреопатия, кисты, воспалительный процесс, опухоли, беременность, резистентность к тиреоидным гормонам, акромегалия.

15.3.5 Беременность

Заболевания ЩЖ, возникшие в период беременности, могут иметь для матери и ребенка далекоидущие последствия. Наиболее значимыми из них являются следующие (Bachmayr et al., 2009).

Таблица 15-2 Причины гипертиреоза (цит. по: Ross, 2012)

Гипертиреоз с нормальным или повышенным поглощением радиоактивного йода	Гипертиреоз с нарушенным поглощением радиоактивного йода
• Аутоиммунные заболевания ЩЖ: базедова болезнь • Автономная секреция: токсическая аденома (моно- или полинодальная либо диффузная) • Гипотиреоз, индуцированный ТТГ: секреция ТТГ аденомой гипофиза; амиодароновый тиреоидит • Гипертиреоз, индуцированный ХГЧ: беременность, осложнившаяся рвотой, трофобластическая болезнь беременности	• Тиреоидит: подострый Де Кервена, острый и подострый, например послеродовой, лучевой, амиодароновый • Экзогенное поступление гормонов ЩЖ: фактициальный гипертиреоз • Эктопический гипертиреоз: струма яичника, метастазирующий фолликулярный рак ЩЖ

Таблица 15-3 Взаимодействие лекарственных средств с ЩЖ и их влияние на ее функцию (цит. по: Surks, 2013)

Средства, индуцирующие гипотиреоз	Средства, индуцирующие гипертиреоз	Средства, обусловливающие изменения в анализах*
• Средства, подавляющие синтез и/или секрецию тиреоидных гормонов: например, тиоамиды, соединения лития, перхлораты, аминоглутетимид, талидомид, йодсодержащие препараты (например, амиодарон, контрастные средства, отхаркивающие/мукокинетики, препараты на основе морских водорослей, местные антисептики) • Средства, снижающие всасывание T_4: например, холестирамин, колестипол, колесевелам, гидроксид алюминия, карбонат кальция, сукральфат, сульфат железа, ралоксифен, омепразол • Иммуномодуляторы: интерферон α, интерлейкин-2 • Средства, подавляющие секрецию ТТГ: дофамин • Средства, которые могут вызвать деструктивный тиреоидит: сунитиниб • Средства, усиливающие клиренс T_4 и подавляющие секрецию ТТГ: бексаротен	• Средства, стимулирующие синтез и/или секрецию тиреоидных гормонов (особенно при компенсированной автономной секреции): йодсодержащие контрастные средства, амиодарон • Иммуномодуляторы: интерферон α, интерлейкин-2, денилейкин-дифтитокс	• Снижение уровня ТСГ в сыворотке крови: андрогены, даназол, глюкокортикоиды, никотиновая кислота, L-аспарагиназа • Повышение уровня ТСГ в сыворотке крови: эстрогены, тамоксифен, ралоксифен, метадон, 5-фторурацил, клофибрат, героин • Уменьшение связывания T_4 с ТСГ: салицилаты, фуросемид, гепарин, некоторые НПВС • Увеличение клиренса T_4: фенитоин, карбамазепин, рифампин, фенобарбитал • Подавление секреции ТТГ: добутамин, глюкокортикоиды, октреотид • Подавление превращения T_4 в T_3: амиодарон, глюкокортикоиды, пропилтиоурацил, пропранолол

* В большинстве случаев на функцию ЩЖ это не влияет.

- Субклинический/латентный гипотиреоз или гипертиреоз могут стать причиной нарушений менструального цикла, ановуляции и привести к бесплодию.
- У женщин в период беременности и лактации потребность в йоде повышена.
- У беременных потребность в T_4 повышена и при здоровой ЩЖ легко компенсируется. При заболеваниях ЩЖ, когда синтез тиреоидных гормонов оказывается сниженным, компенсация оказывается неадекватной, что может привести к развитию гипотиреоза у матери и повысить риск

аборта, преэклампсии, рождения маловесного ребенка, формирования врожденных пороков и неврологического дефицита. Имеются данные, согласно которым уже при уровне ТТГ >2,5 мЕД/л отмечается учащение случаев осложненного течения беременности (и после спонтанного зачатия, и при ЭКО).

- Вырабатываемый плацентой β-ХГЧ по своей структуре и функции имеет некоторое сходство с ТТГ и при связывании с ТТГ-рецепторами оказывает слабое стимулирующее действие на ЩЖ. Физиологически это проявляется тем, что исходно нормальный уровень ТТГ к середине I триместра беременности снижается до уровня, который ниже нормального значения у небеременных женщин. При переходе от I триместра беременности ко II уровень β-ХГЧ снижается, и уровень ТТГ во II и III триместре вновь повышается.
- Исходный первично повышенный уровень ТТГ в раннем периоде беременности под влиянием β-ХГЧ снижается до нормального уровня и симулирует эутиреоз, если его уровень оценивать вне связи с уровнем fT3 и fT4.
- Функциональную активность проявляет только свободная фракция тиреоидных гормонов. В период беременности изменяется концентрация связывающих белков. Так, концентрация ТСГ повышается в 2 раза.
- Из-за избирательной проницаемости плацентарного барьера для йода, ТТГ, тиреоидных гормонов, антитиреоидных антител и тиреотропных лекарственных средств обмен веществ матери может существенно отличаться от обмена веществ плода.
- Нередко в послеродовом периоде происходит обострение заболевания ЩЖ, которое имелось у матери до зачатия.

15.4 Клиническая картина

15.4.1 Гипотиреоз

Большинство симптомов гипотиреоза сводится к следующим:

- замедление обменных процессов, которое проявляется повышенной утомляемостью, общей слабостью, повышенной чувствительностью к холоду, одышкой при небольшой физической нагрузке, увеличением массы тела, нарушением когнитивной функции, запорами, гиподинамией, замедлением речи, брадикардией;
- накопление матричных гликозаминогликанов в интерстиции, проявляющееся сухостью кожи, охриплостью голоса, микседемой, периорбитальным отеком, выпадением волос в зоне латеральной трети бровей, макроглоссией (синдром апноэ во сне).

Из других симптомов можно отметить (Khandelwal et al., 2012): снижение слуха, миалгию, парестезии, депрессию, меноррагию, олигоменорею, бес-

плодие, артралгию, повышение диастолического давления, выпот в полость плевры и перикарда, галакторею, асцит, синдром запястного канала, снижение клиренса препаратов.

При лабораторном исследовании возможны гипонатриемия, гиперхолестеринемия, анемия, повышение активности креатинфосфокиназы, гиперпролактинемия, гипергомоцистеинемия, повышение уровня ракового эмбрионального антигена в сыворотке крови.

Риск, связанный с субклиническим гипотиреозом: прогрессирование в манифестную форму гипотиреоза (наблюдается в 30–50% случаев, если не лечить), аборт, малая масса тела ребенка при рождении, иногда появление симптомов сердечно-сосудистой патологии, в частности ИБС, повышенная сердечно-сосудистая смертность (при уровне ТТГ ≥10 мЕД/л), иногда психические заболевания. Однако пока не ясно, снижает ли терапия субклинического гипотиреоза риск сердечно-сосудистых и психических заболеваний.

15.4.2 Гипертиреоз

Наиболее частыми симптомами гипертиреоза являются раздражительность, эмоциональная лабильность, бессонница, тремор, потливость, плохая переносимость повышенной температуры окружающей среды, похудание на фоне хорошего аппетита, склонность к поносам, иногда слабость проксимальной группы мышц, ломкость ногтей и волос, тахикардия и мерцание предсердий.

15.4.3 Зоб

Увеличение ЩЖ при осмотре и пальпации, стеноз трахеи, дисфагия, ощущение кома в горле.

15.4.4 Послеродовой тиреоидит

Характеризуется преходящим умеренным или легким гипертиреозом в течение 2–3 мес., за которым следует стадия гипотиреоза длительностью 6–8 мес. У 1/3 женщин симптомы отсутствуют. Фаза гипотиреоза наступает в период между 2-м и 12-м месяцем послеродового периода. Симптомы в большинстве случаев неспецифичны для гипотиреоза. Если гипотиреоз развивается более чем через 1 год после родов, то его не расценивают как послеродовой тиреоидит.

Таблица 10-3 Типы гестагенов

Производные нортестостерона	Производные прогестерона	Производные спиронолактона
• Производные норэтистерона: – норэтистерон (NET, 1-е поколение) – норэтистерона ацетат (NETA, 1-е поколение) – линестренол (LYN, 1-е поколение) – диеногест	• Производные непосредственно прогестерона: – дидрогестерон	• Дроспиренон (DRSP, 4-е поколение)
• Производные норгестрела: – левоноргестрел (LNG, 2-е поколение) – норгестимат (NGM, 3-е поколение) – гестоден (GSD, 3-е поколение) – дезогестрел (DSG, 3-е поколение)	• Производные 17α-OHP: • ципротерона ацетат (CPA) • мегестрола ацетат (MGA) • медроксипрогестерона ацетат (MPA) • хлормадинона ацетат (CMA) • номегэстрола ацетат (NOMAC)	

КГК содержат различные типы эстрогенов и гестагенов. Эстрогенный компонент представлен ЭЭ (в классических препаратах), эстрадиола валератом или 17β-эстрадиолом. Различают высокодозные КГК, которые содержат в одной таблетке ЭЭ ≥50 мкг, и микропили, в которых содержание ЭЭ снижено (<50 мкг) вплоть до минимального 15 мкг (а в препаратах, выпускаемых в США, – до 10 мкг ЭЭ). Существенной разницы в гормональных эффектах контрацептивов, содержащих 20 и 35 мкг ЭЭ, нет.

Среди гестагенов различают производные тестостерона, в частности нортестостерона, и производные прогестерона. Производные нортестостерона в зависимости от хронологии разработки делят на несколько поколений (1–4-е) (табл. 10-3; см. 2.2.4). Гестагены 3-го поколения оказывают менее выраженное влияние на углеводный и липидный обмен по сравнению с левоноргестрелом.

Помимо своего происхождения, гестагены характеризуются и тремя другими признаками: дозой, блокирующей овуляцию (ДБО), трансформационной дозой (ТД) и специфическим частичным эффектом (см. табл. 2-5). Гестагены с низким отношением ТД/ДБО называются «усиленными», так как лучше стабилизируют эндометрий.

Поскольку гестагены связываются не только с прогестероновыми рецепторами, но и с различными другими рецепторами стероидных гормонов, они могут оказывать так называемый частичный, или парциальный, эффект, например (анти-)эстрогенный, (анти-)андрогенный, (анти-)минералокортикоидный или (анти-)глюкокортикоидный.

15.5 Диагностика

15.5.1 Анамнез

Показанием к обследованию является подозрение на нарушение функции ЩЖ, а также локальные изменения в ней, в частности зоб. К анамнестическим данным, свидетельствующим в пользу возможной дисфункции ЩЖ, относятся:

- появление клинических симптомов (см. гл. 15.4);
- прием некоторых лекарственных средств, в частности препаратов, индуцирующих гипо- и гипертиреоз (см. табл. 15-3);
- заболевания гипоталамуса или гипофиза: опухоль, операция, облучение, инфильтративные заболевания, кровоизлияние, синдром Шихена, черепно-мозговая травма;
- повышенный риск гипотиреоза: зоб, ранее проведенное лечение по поводу заболевания ЩЖ, аутоиммунное заболевание у пациентки или членов семьи, например витилиго, пернициозная анемия, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, ПОН (см. гл. 17), целиакия, синдром Шегрена, первичная легочная гипертензия, рассеянный склероз;
- бесплодие;
- данные анализов, указывающие на нарушение функции ЩЖ: гиперхолестеринемия, гипонатриемия, гиперпролактинемия (см. гл. 12), гипергомоцистеинемия, анемия, повышение активности креатинфосфокиназы.

15.5.2 Клиническое обследование

Осмотр и пальпация ЩЖ (консистенция, наличие узлов), смещаемость ЩЖ при глотании, окружность шеи, кровенаполнение шейных вен, охриплость голоса, состояние лимфатических узлов, глазные симптомы.

15.5.3 Лабораторное исследование

При лабораторном исследовании определяют уровень гормонов ЩЖ и антитиреоидных антител.

Определение уровня тиреоидных гормонов (см. табл. 15-4)

- ТТГ в сыворотке крови: количественные иммуноаналитические методы 2-го, 3-го или 4-го поколения (количественный радиоиммунный анализ, иммунолюминесцентный анализ).
- Если уровень ТТГ нормальный, дальнейшие исследования не нужны.
- Если уровень ТТГ повышен, т.е. превышает 4,5–5 мЕД/л (а согласно рекомендациям Национальной академии клинической биохимии, уже при значении >2,5 мЕД/л), необходимо к ТТГ добавить исследование fT_4 в сыворотке крови.

Таблица 15-4 Лабораторная диагностика заболеваний ЩЖ (цит. по: Ross, 2013b)

Уровень в сыворотке крови			Интерпретация
ТТГ	fT_4	fT_3	
Нормальная функция гипоталамо-гипофизарной системы			
Нормальный	Нормальный	Нормальный	Эутиреоз
Нормальный	Нормальный или высокий	Нормальный или высокий	Эутиреоидная гипертироксинемия
Нормальный	Нормальный или низкий	Нормальный или низкий	Эутиреоидная гипотироксинемия
Нормальный	Низкий	Нормальный или высокий	Эутиреоз: терапия трийодтиронином
Нормальный	Нижняя граница нормы или низкий	Нормальный или высокий	Эутиреоз: терапия экстрактом ЩЖ
Высокий	Низкий	Нормальный или низкий	Первичный гипотиреоз
Высокий	Нормальный	Нормальный	Субклинический или латентный гипотиреоз
Низкий	Высокий или нормальный	Высокий	Первичный гипертиреоз
Низкий	Нормальный	Нормальный	Субклинический или латентный гипертиреоз
Нарушенная функция гипоталамо-гипофизарной системы			
Нормальный или высокий	Высокий	Высокий	Гипертиреоз, индуцированный ТТГ
Нормальный или низкий	Низкий или нижняя граница нормы	Низкий или нормальный	Центральный гипотиреоз

- Если уровень ТТГ снижен, необходимо контролировать уровень ТТГ + fT_3 + fT_4.
- При подозрении на острый или подострый тиреоидит (тиреоидит Де Кервена) дополнительно определяют скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или уровень СРБ в сыворотке крови.
- При субклиническом и латентном гипотиреозе дополнительно определяют липидный профиль.
- При раке ЩЖ и скрининге пациенток с узлами неясной природы в ЩЖ дополнительно определяют уровень кальцитонина и тиреоглобулина в сыворотке крови.

Внимание! В следующих случаях скрининг на основе одного только уровня ТТГ в сыворотке крови недостаточен и необходимо определять также уровень fT4: подозрение на поражение гипофиза или гипоталамуса, пребывание пациентки в стационаре, прием некоторых лекарственных средств (см. табл. 15-3), беременность (сниженный уровень ТТГ), заболевания, влияющие на секрецию ТТГ (например, при надпочечниковой недостаточности уровень ТТГ повышен). В связи с этим некоторые авторы рекомендуют скрининг с определением уровня ТТГ + fT4. Если пациентка получает терапию препаратами Т4, то для определения уровня fT4 их следует отменить на 24 ч.

Антитиреоидные аутоантитела

АТ-ТГ и АТ-ТП обычно лишены активности по отношению к рецепторам. АТ-рТТГ обладают как стимулирующим (например, при базедовой болезни), так и блокирующим (например, при атрофическом тиреоидите Хашимото) действием или являются нейтральными (табл. 15-5; Dietlein et al., 2003).

- Исследование сыворотки крови на антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ).
  - Показания: дифференциальная диагностика иммуногенного гипертиреоза от неиммуногенного, идентификация беременных с базедовой болезнью на момент исследования или в прошлом.
  - Недостатки: невозможность судить о функциональной активности АТ-рТТГ, недостаточная надежность в оценке тяжести течения базедовой болезни (тем не менее очень высокий титр этих антител указывает на высокий риск рецидива).
- Исследование сыворотки крови на антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТП).
  - Показания: подозрение на хронический лимфоцитарный тиреоидит, гипоэхогенная структура ЩЖ при УЗИ, субклинический/латентный или манифестный гипотиреоз, дифференциальная диагностика иммуногенного гипертиреоза от неиммуногенного.
  - Недостатки: слегка повышенный титр АТ-ТП иногда наблюдается у пожилых людей без патологии ЩЖ.
- Исследование сыворотки крови на антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ).
  - Показания: подозрение на хронический лимфоцитарный тиреоидит, если результат исследования на АТ-ТП отрицательный; оба исследования можно выполнять и параллельно.

Таблица 15-5 Частота выявления антитиреоидных антител (цит. по: Ross, 2013a)

Исследуемый контингент	АТ-рТТГ, %	АТ-ТГ, %	АТ-ТП, %
Общая популяция	0	5–20	10–30
Пациенты с базедовой болезнью	80–95	50–70	50–80
Больные аутоиммунным тиреоидитом	10–20	80–90	90–100
Родственники больных аутоиммунным тиреоидитом	0	30–50	30–50
Больные сахарным диабетом 1-го типа	0	30–40	30–40
Беременные	0	Около 15	Около 15

15.5.4 Визуализирующие исследования

Показания к визуализирующим исследованиям (Dietlein et al., 2003):
- УЗИ (или цветовое допплеровское картирование): подозрение на нарушение функции ЩЖ.
- Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc-пертехнетатом:
  - определяемое при пальпации или УЗИ очаговое поражение ЩЖ (узел размером ≥1 см);
  - подозрение на очаговую или диффузную автономию при манифестном или латентном гипертиреозе;
  - случаи, когда трудно отдифференцировать базедову болезнь от хронического лимфоцитарного тиреоидита;
  - оценка результата проведенной терапии;
  - оценка динамики гипертиреоза при нелеченой автономии.
- Супрессионная сцинтиграфия: подозрение на очаговую или диффузную автономию при периферическом эутиреозе без подавления секреции ТТГ.
- Сцинтиграфия ЩЖ с ^{123}I:
  - эктопия ткани ЩЖ (например, струма яичника);
  - врожденный гипотиреоз.
- Сцинтиграфия ЩЖ с ^{131}I:
  - расчет активности препарата при планировании терапии радиоактивным йодом;
  - наблюдение за больными после удаления ЩЖ по поводу рака.

Противопоказание к сцинтиграфии ЩЖ: беременность; у детей и пациентов юного возраста исследование выполняют только в особых случаях!

- МРТ головы: подозрение на центральный гипо- или гипертиреоз.
- Рентгенография грудной клетки с выполнением прицельных снимков трахеи и рентгеноскопия пищевода с барием (если имеются клинические признаки его сдавления увеличенной ЩЖ); при необходимости выполняют плетизмографию для определения сопротивления дыхательных путей.

15.5.5 Пункционная биопсия с цитологическим исследованием

Пункционная биопсия ЩЖ с цитологическим исследованием показана в следующих случаях (Dietlein et al., 2003):
- выявление в ЩЖ узла размером >1 см при пальпации или УЗИ (в некоторых случаях, например при поиске первичной опухоли, подозрение должны вызвать также более мелкие узлы);
- быстрое увеличение ЩЖ при отчетливых ее границах;
- подозрение на рецидив опухоли у пациенток после лечения рака ЩЖ;
- подозрение на метастазы в ЩЖ;
- очаговое поражение и метастазы неустановленной первичной опухоли;

- большая киста ЩЖ, сдавливающая соседние анатомические образования (пункция выполняется также с целью декомпрессии);
- случаи сомнений в диагнозе для подтверждения подострого тиреоидита;
- случаи сомнений в диагнозе при хроническом лимфоцитарном тиреоидите.

15.5.6 Беременность

Скрининговое исследование ТТГ у беременных большинством авторов признается целесообразным, однако в немецкоговорящих странах оплачивается не всеми больничными кассами. Согласно клиническим рекомендациям Эндокринологического общества, определение уровня ТТГ показано в следующих случаях (Abalovich et al., 2007):

- анамнестические данные, свидетельствующие о возможном гипер- или гипотиреозе, а также выполненная в прошлом резекция ЩЖ или тиреоидэктомия;
- семейный анамнез заболеваний ЩЖ;
- зоб;
- ранее выявленные антитиреоидные антитела;
- субъективные или объективные симптомы гипотиреоза;
- сахарный диабет 1-го типа;
- аутоиммунное заболевание;
- бесплодие;
- облучение головы или шеи, связанное с лучевой терапией;
- невынашивание беременности в анамнезе.

При отклонении уровня ТТГ от нормы рекомендуется дополнительно определить уровень fT_4, исследовать сыворотку крови на антитиреоидные антитела и выполнить УЗИ.

15.6 Лечение

15.6.1 Гипотиреоз

Показания

► **Первичный манифестный гипотиреоз.** Гипотиреоз, проявляющийся клинически, необходимо лечить (Khandelwal et al., 2012). Цель лечения состоит в нормализации секреции ТТГ и уменьшении симптомов. Терапевтические дозы тироксина составляют 1,5–1,8 мкг на 1 кг массы тела в сутки.

► **Субклинический и латентный гипотиреоз.** При субклиническом и латентном гипотиреозе, а также при уровне ТТГ >10 мЕД/л (Gharib et al., 2005) или при высоких титрах АТ-ТП (Biondi, Cooper, 2008) даже при отсутствии симптомов гипотиреоза следует стремиться снизить секрецию ТТГ

до нормальной (обычно до сывороточной концентрации 1–2 мЕД/л), чтобы воспрепятствовать переходу гипотиреоза в манифестную форму.

Показаниями к терапии являются также субклинический и латентный гипотиреоз при уровне ТТГ в сыворотке крови 5–10 мЕД/л, если имеются зоб, неспецифические симптомы гипотиреоза, беременность, дисфункция яичников и бесплодие (Biondi, Cooper, 2008). Единого мнения о терапевтической тактике при бессимптомном субклиническом и латентном гипотиреозе с уровнем ТТГ 5–10 мЕД/л пока нет (Khandelwal et al., 2012).

Если терапия тироксином (T_4) больному субклиническим или латентным гипотиреозом не проводится, то уровень ТТГ в сыворотке крови следует контролировать каждые 6–12 месяцев.

► **Эутиреоидный тиреоидит Хашимото.** Терапия тироксином при эутиреоидном тиреоидите Хашимото не показана. Каждые 12 месяцев у больных следует определять уровень ТТГ в сыворотке крови. Что касается микроэлементов, то препараты йода назначать не следует, так как они могут стимулировать аутоиммунный процесс (за исключением случаев беременности и лактации). Назначение селена в дозе 200 мкг/сут. может положительно сказаться на течении аутоиммунного процесса и снизить выработку антитиреоидных антител. Однако пока не ясно, может ли назначение селена предупредить прогрессирование эутиреоидного тиреоидита Хашимото в гипотиреоз.

Лечение

Для заместительной и супрессивной терапии при заболеваниях ЩЖ обычно применяются препараты синтетического тироксина (T_4; левотироксин). Комбинированная терапия T_4 и T_3 редко имеет какие-либо преимущества (она иногда бывает оправданна после тиреоидэктомии). Вопросы биологического соответствия различных препаратов T_4 и поиска эквивалентной дозы при переходе от одного препарата к другому во многом противоречивы, поэтому следует избегать смены препаратов в процессе лечения.

Терапию обычно начинают с малых доз T_4 (25–50 мкг/сут.). Принимать препарат следует утром натощак, т.е. примерно за полчаса до завтрака. От одновременного приема таких лекарственных средств, как холестирамин, ингибиторы протонной помпы, карбонат кальция, сульфат железа, а также от кофе следует воздержаться и отложить прием по меньшей мере на 4–6 ч.

Цель лечения и особенности мониторинга определяются основным заболеванием.

Мониторинг

- Острый и подострый тиреоидит: контроль клинической картины, лабораторное исследование (уровень ТТГ и СРБ, СОЭ) и УЗИ каждые 6–8 недель.

- Первичный хронический гипотиреоз: примерно через 6 нед. после начала терапии T_4 или после уменьшения дозы препарата определяют уровень ТТГ в сыворотке крови и проводят клиническое обследование.
- Центральный гипотиреоз: через 4–6 нед. после начала терапии T_4 определяют уровень fT_4 (необходимо стремиться, чтобы он соответствовал верхней половине нормального диапазона) и выполняют клиническое обследование.
- При недостаточно выраженном снижении уровня ТТГ (первичный гипотиреоз) или недостаточном повышении уровня fT_4 (центральный гипотиреоз) следует выяснить, придерживается ли пациент строгой схемы лечения и достаточно ли он дисциплинирован, исключить возможное взаимодействие препаратов, нарушение всасывания в кишечнике; при необходимости дозу T_4 повышают на 12–25 мкг/сут. и проводят контрольное обследование через 4–6 нед. У здоровых и молодых пациентов дозу можно быстро повысить до поддерживающей.
- При персистировании симптомов гипотиреоза, несмотря на нормальный уровень ТТГ, дозу T_4 несколько повышают, пока уровень ТТГ не окажется в нижней половине нормального диапазона.
- При удачно подобранной терапии T_4 уровень ТТГ в сыворотке крови определяют каждые 6 месяцев.
- Если время, в течение которого необходима терапия, ограничено (например, при интермиттирующем течении тиреоидита) и уровень ТТГ соответствует нижней границе нормы, дозу T_4 снижают на 50% и через 4–6 нед. вновь определяют уровень ТТГ.
- При проведении терапии субклинического или латентного гипертиреоза следует избегать передозировки T_4 из-за риска мерцания предсердий и развития остеопороза.
- Особые случаи, при которых необходимы консервативная терапия и подбор дозы:
  - пациенты пожилого возраста или больные ИБС: T_4 повышает потребность миокарда в кислороде и тем самым риск появления нарушений ритма, приступа стенокардии и развития инфаркта миокарда;
  - больные сахарным диабетом: возможно увеличение потребности тканей в инсулине;
  - пациентки, получающие эстрогенную терапию: эстрогены стимулируют синтез ТСГ; у женщин с предсуществующим гипотиреозом это приводит к повышению потребности в T_4, поэтому через 12 нед. после начала эстрогенной терапии необходимо проконтролировать уровень ТТГ в сыворотке крови и при необходимости откорректировать дозу T_4;
  - изменение массы тела;
  - больные, получающие препараты, которые влияют на метаболизм тиреоидных гормонов (см. табл. 15-3): через 4–6 нед. после назначения этих препаратов необходимо контрольное исследование уровня ТТГ и коррекция дозы T_4, после чего при продолжении терапии контролируют уровень ТТГ каждые 6 месяцев;

- больные, которым показана операция: оперировать больных следует при эутиреоидном состоянии обмена веществ. Только в тех случаях, когда после операции больной не может в течение 5–7 сут. принимать тиреоидные препараты внутрь, T_4 вводят внутривенно в дозе, составляющей 70–80% пероральной.

* Лимфомы ЩЖ встречаются редко, но при тиреоидите Хашимото они наблюдаются чаще, чем в нормальной ЩЖ. При появлении новых узлов или росте уже имеющихся необходима тонкоигольная биопсия для уточнения их природы.

Супрессивная терапия

При раке ЩЖ ТТГ следует поддерживать на уровне <0,05–0,1 мЕД/л, в то время как при зобе – на слегка субнормальном уровне (>0,06 и <0,5 мЕД/л) при нормальном уровне fT_4.

15.6.2 Гипертиреоз

Для лечения аутоиммунного гипертиреоза и автономии функции ЩЖ имеются три возможности: назначить цитостатики, терапию радиоактивным йодом или выполнить резекцию ЩЖ. Поскольку перечисленные методы лечения являются прерогативой соответственно эндокринолога, радиолога и хирурга, мы на них останавливаться не будем.

15.6.3 Зоб

Лечение зоба проводится эндокринологом, радиологом или хирургом в соответствии с причиной заболевания.

15.6.4 Эутиреоидный синдром

При системном заболевании, не связанном непосредственно с поражением ЩЖ, или после хирургических операций может развиться эутиреоидный синдром (синдром нетиреоидной патологии, синдром сниженной секреции T_3), в основе которого лежат изменения в гипоталамо-гипофизарной системе и метаболизме гормонов ЩЖ. Характерным признаком этого синдрома является низкий уровень fT_3 при нормальном уровне ТТГ и нормальном или повышенном – fT_4. Терапия T_4 в этом случае нецелесообразна. Лечение должно проводиться с учетом причины и с применением методов интенсивной терапии.

15.6.5 Беременность

(Субклинический/латентный) гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит (Bachmayr et al., 2009)

- При желании пациентки сохранить ребенка: при повышенном титре антитиреоидных антител рекомендуется снизить концентрацию ТТГ до уровня <2,5 мЕД/л (Abalovich et al., 2007). Однако при нормальном титре антитиреоидных антител оснований для такой рекомендации недостаточно.
- При предсуществующем гипотиреозе, требующем заместительной терапии тиреоидными гормонами, у 75–85% беременных начиная с 4–6-й недели беременности потребность в T_4 возрастает на 30–50%. На 16–20-й неделе беременности кривая роста потребности в T_4 достигает плато. При проведении заместительной терапии у беременных рекомендуется поддерживать fT_4 на уровне верхней половины нормального диапазона для небеременных женщин, а ТТГ – на уровне 0,5–2,5 мЕД/л в I триместре и 0,5–3,0 мЕД/л – во II и III триместрах беременности. В послеродовом периоде дозу T_4 можно снизить до уровня, который был перед зачатием.
- Впервые выявленный первичный гипотиреоз: дозу T_4 быстро доводят до терапевтической, которая для беременных составляет 2,0–2,4 мкг на 1 кг массы тела в сутки; иногда в первые дни лечения назначают дозу, в 2–3 раза превышающую указанную (Abalovich et al., 2007).
- Субклинический/латентный гипотиреоз: в связи с благоприятным эффектом терапии T_4 ее рекомендуют назначать, несмотря на отсутствие данных о длительном применении тиреоидных гормонов (Abalovich et al., 2007). После родов терапию T_4 можно отменить и каждые 6–12 месяцев исследовать функцию ЩЖ или прибегнуть к тактике, которая была описана для субклинического/латентного гипотиреоза.
- При положительном результате исследования сыворотки крови на антитиреоидные аутоантитела у беременных в связи с высоким риском субклинического и латентного гипотиреоза или развития послеродового тиреоидита рекомендуется каждые 4–6 недель и после родов через 3 и 6 мес. исследовать показатели функции ЩЖ. Некоторые авторы, исходя из возможности развития осложнений беременности, ассоциированных с субклиническим/латентным гипотиреозом, рекомендуют назначить терапию T_4 при выявлении антитиреоидных аутоантител даже на фоне эутиреоза.
- Йодная профилактика: матери в период беременности и при лактации для профилактики йодной недостаточности у ребенка назначают йод в дозе 150–200 мкг/сут.

Гипертиреоз и базедова болезнь (Bachmayr et al., 2009)

Наиболее частой причиной гиперфункции ЩЖ в период беременности (наблюдается в 10–20% случаев, пик частоты приходится на 10–12-ю неделю беременности) является гипертиреоз, индуцируемый β-ХГЧ. Она

носит преходящий характер, очень часто наблюдается при многоплодной беременности и редко требует назначения терапии. Показания к последней зависят от уровня fT_3 в сыворотке крови.

Если у женщины до беременности была диагностирована базедова болезнь, то риск рецидива или обострения ее особенно высок в ранний период беременности и в период с 3-го по 6-й месяц после родов. У всех женщин с базедовой болезнью каждые 4 недели следует контролировать уровни fT_3 и fT_4, а также титр АТ-рТТГ в III триместре беременности, так как антитела проникают через плацентарный барьер и могут вызвать гипертиреоз плода. Неадекватное лечение гипертиреоза чревато такими осложнениями, как аборт, преждевременные роды, замедленное внутриутробное развитие плода, мертворождение, преэклампсия и сердечная недостаточность. Плацента проницаема для тиреостатических препаратов. Терапию, если она необходима, назначают совместно с эндокринологом, радиологом и хирургом. Цель терапии – добиться с помощью минимальных доз препаратов снижения fT_4 до уровня, соответствующего верхней половине нормального диапазона у небеременных женщин. Терапия радиоактивным йодом за 4–6 мес. до зачатия и в период беременности и лактации противопоказана. Добавки йодидов при гипертиреозе противопоказаны.

Послеродовой тиреоидит

- Гипертиреоидная стадия: лечение обычно не требуется; при выраженных клинических симптомах можно назначить блокаторы β-адренорецепторов; тиреостатики не назначают, так как они неэффективны.
- Гипотиреоидная стадия: при назначении тироксина (T_4) через 6 мес. прибегают к его пробной отмене, учитывая, что к этому времени заболевание, как правило, самостоятельно проходит. Если женщина в гипотиреоидной стадии снова беременеет, подбирают дозу T_4 таким образом, чтобы по возможности снизить риск аборта.
- Мониторинг: в остром периоде каждые 4 недели, а позднее в связи с риском развития перманентного гипотиреоза 1 раз в год определяют уровень ТТГ и выполняют УЗИ ЩЖ.

Литература

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (8 Suppl): SI–47.

Bachmayr S, Buchinger W, Dümpelfeld-Liebentritt K-M, Hartmann T, Hurtl I, Kohlfürst S, Krotla G, Kurtaran A, Leitha T, Lengauer R, Mayr J, Meghdadi S, Mirzaei S, Pfleger W, Prasch F, Rodrigues-Radischat M, Schmidl E, Stangl G, Staudenherz A, Zehetner W, Zettinig G. Schilddrüse und Schwangerschaft. Konsensus zur praxisnahen Anleitung zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft der Fachgruppe Nuklearmedizin. Österreichische Ärztezeitung

ÖÄZ 2009; Nr. 7 (10.04.2009) http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2009/oeaez-7-10042009/ schilddruese-und-schwangerschaft.html.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, Li-Vosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13: 3–126.

Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76–131.

Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutsche Gesellschaft fur Endokrinologie und Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Stand: 02.01.2003. www.awmf.org

Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 581–585; discussion 586–587.

Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. Drugs 2012; 72: 17–33.

Ross DS. Disorders that cause hyperthyroidism. 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

Ross DS. Disorders that cause hypothyroidism. 2013a. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function. 2013b. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

Surks MI. Drug interactions with thyroid hormones. 2013. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

16 Ранний период беременности

16.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Внематочная беременность:** в отличие от нормальной беременности прикрепление и развитие плодного яйца происходит вне полости матки. Частота внематочной беременности составляет около 1%, а при ЭКО она достигает 3%. В 99% случаев локализуется в маточной трубе (из них в 80% – в ампулярном отделе, в 20% – в истмическом), в 1% случаев – в интерстициальном отделе маточной трубы и менее чем в 1% – в брюшной полости, шейке матки или яичнике.
- **Гетеротопическая беременность:** одновременная имплантация эмбрионов в двух разных местах, чаще всего в полости матки и маточной трубе. Встречается очень редко (1 случай на 30 000 беременностей), но при применении ЭКО частота повышается и составляет примерно 1:100.
- **Кровотечение из половых путей в I триместре:** вагинальное кровотечение, наиболее часто наблюдающееся на 5–8-й неделе беременности. Частота достигает 25%. Вероятность аборта при незначительном кровотечении (не достигающем по интенсивности менструального) не повышена (примерно 10%), при сильном кровотечении (более обильном, чем менструация) аборт происходит в 3 раза чаще (примерно в 25% случаев) (Hasan et al., 2010).
- **Аборт:** прервавшаяся беременность. Различают: несостоявшийся аборт, при котором погибший плод остается в матке; угрожающий аборт (*abortus imminens*), сопровождающийся кровотечением, объем которого колеблется от незначительного (физиологического) до обильного; начинающийся аборт (*abortus incipiens*), характеризующийся кровотечением и раскрытием маточного зева; неполный аборт (*abortus incompletus*), для которого характерно неполное изгнание плодного яйца; полный аборт (*abortus completus*), при котором плодное яйцо изгоняется полностью.
- **Привычный аборт (*abortus habitualis*):** состояние, когда у женщины три и более беременности, следующие друг за другом, завершаются абортом. Наблюдается в 1% случаев.

16.2 Введение

Беременность сопровождается уникальными изменениями в эндокринной системе. В частности, появляется плацента как самостоятельный фетоматеринский орган с высокой эндокринной активностью; гормон, который она секретирует, в свою очередь также оказывает многогранное действие на эндокринную систему матери. В данной главе особое внимание уделено нарушениям раннего периода беременности. На рисунке 16-1

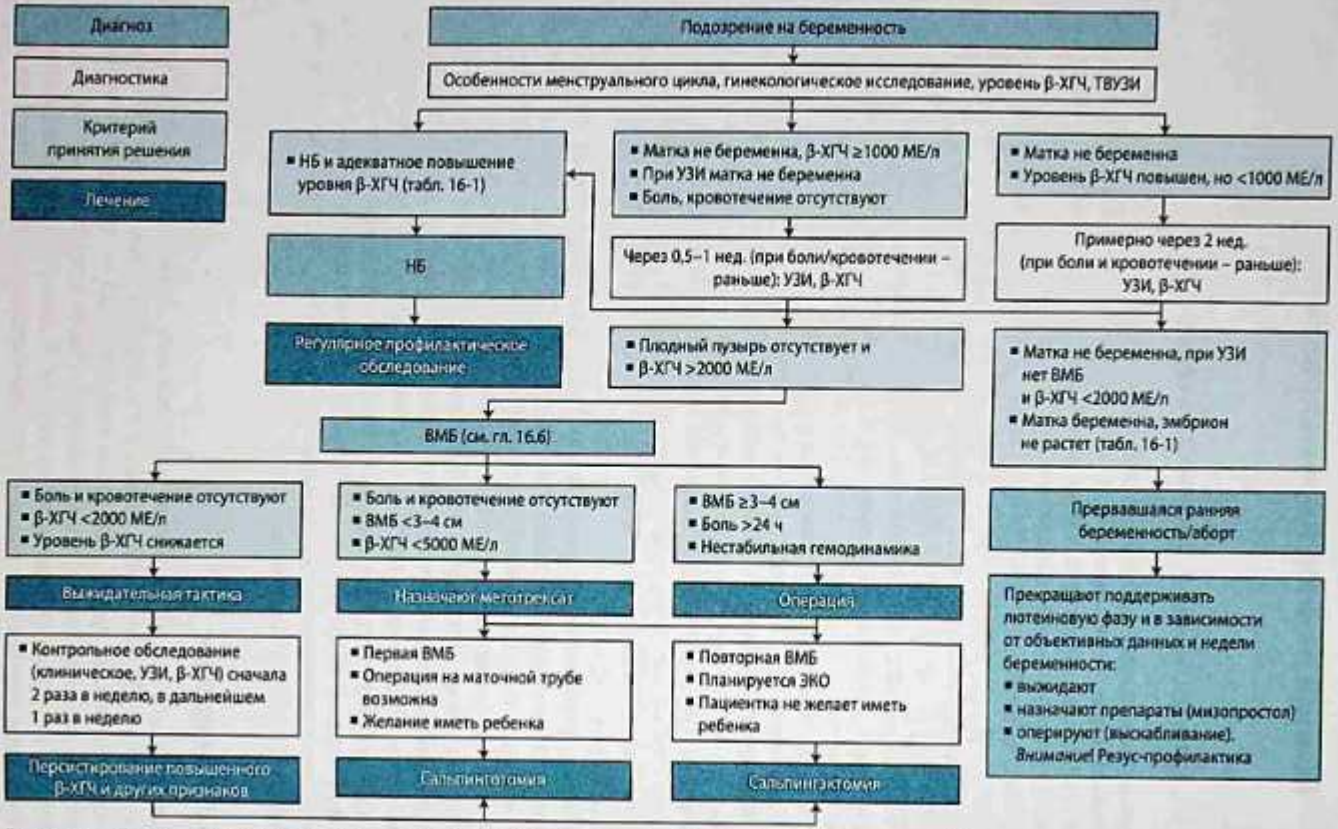


Рис. 16-1 Тактика при аборте и внематочной беременности. ВМБ – внематочная беременность, НБ – нормальная беременность.

приведена тактика при аборте (см. 16.5.2) и внематочной беременности (см. 16.6.2).

16.3 Эндокринология раннего периода беременности

Эндокринная перестройка начинается уже при овуляции и образовании желтого тела. Физиологические изменения и клинические проявления лютеиновой фазы менструального цикла и раннего периода беременности аналогичны.

16.3.1 Хорионический гонадотропин человека

Концентрация β-ХГЧ в сыворотке крови до 7-й недели беременности удваивается каждые 2 дня (см. табл. 16-1). Затем кривая роста концентрации β-ХГЧ слегка уплощается. При УЗИ начиная с концентрации 800–1000 МЕ/л может быть, а с концентрации 2000 МЕ/л – должен быть виден плодный пузырь.

16.3.2 Эстрогены

Уровень эстрадиола в сыворотке крови сначала повышается медленно, что обусловлено синтезом эстрогенов желтым телом. Затем по мере развития плаценты функция выработки эстрогенов переходит к ней, и концентрация этих гормонов в I триместре беременности неуклонно растет.

16.3.3 Прогестерон

Уже за 1 день до наступления овуляции начинается повышение уровня прогестерона, индуцированное ЛГ, которое вызывает лютеинизацию гранулезных клеток яичника. После овуляции из фолликула образуется желтое тело, инволюции которого сначала препятствует базальная секреция ЛГ гипофизом. Примерно с 10-го дня после овуляции инволюции желтого тела начинает препятствовать трофобласт, продуцирующий эндогенный β-ХГЧ. После смещения места выработки прогестерона от желтого тела к плаценте между 9-й и 11-й неделями беременности продукция β-ХГЧ подавляется, что, по-видимому, обусловлено возрастающей концентрацией прогестерона в сыворотке крови, и уровень β-ХГЧ во II триместре беременности снижается.

Функция прогестерона ограничивается тем, что он готовит условия для наступления беременности и поддерживает ее. Он, в частности, вызывает следующие эффекты.

- Трансформация эндометрия как подготовка к имплантации плодного яйца; если имплантация не происходит, прогестерон готовит эндометрий к отторжению. При ановуляторных циклах без продукции прогестерона вместо отторжения эндометрия и появления менструального

Таблица 16-1 Значения лабораторных и ультразвуковых показателей в зависимости от срока беременности

Неделя беременности (+ день)	Показатель (в скобках приведены значения 5-го и 95-го перцентилей)		
	диаметр хориальной полости, мм[1]	копчиково-теменной размер плода, мм[1]	β-ХГЧ[2]
4+2			177 мМЕ/мл
4+3			×1,5 (×1,3–×1,7)
4+4	0,5		×2,2 (×1,7–×2,8)
4+5	1,8		
4+6	3,2		
5+0	4,5 (0–20)		
5+1	5,8		×16,8 (×6,4–×35,3)
5+2	7,1		
5+3	8,4		
5+4	9,7		
5+5	10,9	1,2	
5+6	12,2	2,1	
6+0	13,4 (6–26)	3,0 (2–10)	
6+1	14,6	3,8	
6+2	15,9	4,7	
6+3	17,1	5,7	
6+4	18,3	6,6	
6+5	19,4	7,5	
6+6	20,6	8,5	
7+0	21,7 (13–33)	9,5 (4–16)	
7+1	22,9	10,5	
7+2	24,0	11,5	
7+3	25,1	12,5	
7+4	26,2	13,5	
7+5	27,3	14,6	
7+6	28,4	15,6	
8+0	29,5 (19–39)	16,7 (8–24)	
8+1	30,5	17,8	

Таблица 16-1 (*окончание*)

Неделя беременности (+ день)	Показатель (в скобках приведены значения 5-го и 95-го перцентилей)		
	диаметр хориальной полости, мм[1]	копчиково-теменной размер плода, мм[1]	β-ХГЧ[2]
8+2	31,6	18,9	
8+3	32,6	20,0	
8+4	33,6	21,1	
8+5	34,6	22,3	
8+6	35,6	23,5	
9+0	36,6 (25–45)	24,6 (12–34)	
9+1	37,6	25,8	
9+2	38,5	27,0	
9+3	39,5	28,3	
9+4	40,4	29,5	
9+5	41,3	30,7	
9+6	42,2	32,0	
10+0	43,1 (30–50)	33,3 (18–44)	
10+1	44,0	34,6	
10+2	44,9	35,9	
10+3	45,7	37,2	
10+4	46,6	38,5	
10+5	47,4	39,9	
10+6	48,2	41,3	
11+0	49,0 (35–55)	42,6 (26–54)	
11+1	49,8	44,0	
11+2	50,6	45,4	
11+3	51,4	46,9	
11+4	52,1	48,3	
11+5	52,9	49,8	
11+6	53,6	51,2	
12+0	54,3 (40–60)	52,7 (33–67)	

[1] Среднее значение по Rempen (1991) и перцентиль по Grisolia и соавт. (1993).
[2] Среднее значение концентрации β-ХГЧ при сроке 4+2 в случае одноплодной беременности при ЭКО (при беременности двойней: 267 мМЕ/мл); ожидаемый подъем уровня β-ХГЧ при сроке 4+3, 4+4 и 5+1 нед. беременности (Chung et al., 2006).

кровотечения наблюдается относительно обильное и длительное маточное кровотечение.

- Модуляция иммунной системы матери, направленная на приживление эмбриона, который наполовину состоит из генетически чужеродного материала. В результате такой модуляции в период беременности часто наблюдается улучшение в течении аутоиммунных заболеваний.
- Подавление моторики кишечника, которое способствует улучшению всасывания питательных веществ. Клинически этот эффект прогестерона проявляется как склонность к запорам.
- «Разрыхление» соединительной ткани, в том числе связок, под влиянием эстрогенов и плацентарного релаксина, что способствует повышению гибкости связок таза.

16.3.4 Щитовидная железа

Под влиянием эстрогенов в период беременности в крови повышается уровень ТСГ. Соответственно, повышаются также сывороточные концентрации общего T_3 и T_4. Поэтому у беременных необходимо также исследовать кровь на содержание fT_3 и fT_4.

Кроме того, β-ХГЧ в силу структурного сходства с ТТГ может оказывать стимулирующее действие на функцию ЩЖ. При лабораторном исследовании это проявляется снижением концентрации ТТГ, которое в некоторых случаях выходит за пределы обнаружения, однако уровни fT_3 и fT_4 остаются нормальными. Эти эффекты коррелируют с концентрацией β-ХГЧ в сыворотке крови, и в результате, с одной стороны, уровень ТТГ с падением концентрации β-ХГЧ во II триместре вновь повышается, с другой – при очень высокой концентрации β-ХГЧ (например, при пузырном заносе, опухоли трофобласта) может привести к развитию гипертиреоза. В течении аутоиммунных тиреоидитов на фоне иммуносупрессивного действия β-ХГЧ в период беременности часто отмечается улучшение.

Независимо от описанных эффектов у беременных повышается потребность в тиреоидных гормонах. ЩЖ возмещает эту потребность. При назначении ЗГТ пациенткам с манифестным гипотиреозом в раннем периоде беременности (4–6-я неделя) следует проверить функцию ЩЖ и при необходимости повысить дозу тиреотропных препаратов на 30–50% (см. 15.6.5; Abalovich et al., 2007).

16.3.5 ЛГ, ФСГ и пролактин

Высокая концентрация эстрогенов и прогестерона подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, поэтому овуляция не происходит. Концентрация пролактина в сыворотке крови в каждом триместре беременности удваивается, что готовит организм женщины к лактации.

16.3.6 Андрогены

Под влиянием эстрогенов в период беременности повышается сывороточный уровень ГСПГ. В результате происходит падение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови, и проявления андрогенизации часто регрессируют. Обусловленное снижением уровня ЛГ уменьшение стимуляции тека-клеток яичников также подавляет продукцию тестостерона.

16.4 Угрожающий аборт в раннем периоде беременности

Формально под угрожающим абортом (*abortus imminens*) понимают маточное кровотечение с сокращениями матки или без них при закрытой шейке матки и живом эмбрионе. Поскольку незначительное кровотечение (не достигающее по интенсивности менструального) в I триместре наблюдается часто (примерно у 25% беременных) и не сопровождается повышенным риском аборта (примерно 10%), понятие угрожающего аборта применяется только в случаях сильного кровотечения, которые наблюдаются реже (10%) и ассоциированы с высоким риском аборта (около 25%) (Hasan et al., 2010).

Незначительные кровотечения в I триместре появляются чаще всего на 5–8-й неделе беременности. Их причиной бывает падение уровня прогестерона, преждевременное формирование фетоматеринского кровообращения или локальный дефект развития плаценты. При незначительном маточном кровотечении рекомендуется терапия прогестероном (см. гл. 25.6). Однако положительное влияние такой тактики на дальнейшее течение беременности пока не доказано.

Сильное кровотечение часто появляется и после 8-й недели беременности и является плохим прогностическим признаком. К другим неблагоприятным для исхода беременности прогностическим признакам относятся повышение уровня β-ХГЧ менее чем на 66% в течение 48 ч, меньшие для данного срока беременности размеры плодного пузыря или эмбриона при УЗИ, а также брадикардия у плода (Sotiriadis et al., 2004).

При угрожающем аборте рекомендуется постельный режим, воздержание от половых контактов, а также терапия прогестероном (см. гл. 25.6). Однако убедительных доказательств эффективности описанных мер нет.

16.5 Аборт в раннем периоде беременности (I триместр)

16.5.1 Диагностика

Если при УЗИ беременность еще не определяется, но уровень β-ХГЧ в сыворотке крови больше не повышается, то диагностируют прервавшуюся раннюю беременность, или аборт. Поскольку из-за возможного отмирания одного плодного яйца повышение уровня β-ХГЧ при многоплодной беременности на несколько дней замедляется, при очень медленном повышении

уровня β-ХГЧ необходимо по прошествии 1 нед. дальнейшее наблюдение с выполнением УЗИ.

16.5.2 Лечение

Терапевтическая тактика при аборте на сроке беременности <13+0 нед. в основном сводится к следующему:

- активное выжидание (Bagratee et al., 2004; Sotiriadis et al., 2005);
- медикаментозная терапия, например, мизопростолом (Hamoda et al., 2010);
- хирургическое вмешательство (выскабливание).

Внимание! При аборте всегда следует выяснить, не требуется ли резус-профилактика!

Наиболее высокий показатель успешных результатов (при оценке спустя по меньшей мере 1 нед.) отмечается при хирургическом лечении (около 95%), несколько ниже он при медикаментозном лечении (80–90%), а при выжидательной тактике составляет 40%. Риск усиления кровотечения из половых путей при хирургическом вмешательстве наименьший. Поскольку результаты лечения варьируют в зависимости от клинической ситуации (несостоявшийся аборт, неполный аборт и т.д.) и не всегда желательно выполнение общей анестезии, все три тактические схемы остаются в распоряжении врача.

Выжидательная тактика

Шансы на успешный результат тактики при несостоявшемся аборте составляют примерно 30%, а при неполном аборте – почти 100% (Bagratee et al., 2004). При несостоявшемся аборте они зависят от особенностей развития беременности. Например, если при УЗИ выявлен плодный пузырь, но эмбрион отсутствует, эти шансы через 3 нед. составляют примерно 85%. Так что выжидательная тактика при несостоявшемся аборте и невыявленном эмбрионе, а также при неполном аборте оправданна. Контрольное исследование уровня β-ХГЧ в сыворотке крови и клиническое контрольное исследование выполняют через 1 нед. и затем повторяют через 4 нед.

Медикаментозное лечение

Показатель успешных результатов при лечении простагландинами составляет 80–90% и наиболее высок при неполном и начинающемся аборте. Этот показатель повышается с увеличением срока беременности до 11 нед., после чего вновь снижается. Толщина эндометрия не имеет прогностического значения при оценке результата лечения. Вероятность развития побочных эффектов составляет: диареи – 50%, тошноты и рвоты – 25%, головокружения – 15%, головной боли – 15%.

Противопоказаниями являются:

- анемия (Hb <9,5 г/дл) или нестабильная гемодинамика (например, шок);

- нарушение свертывания крови или прием антикоагулянтов (кроме ацетилсалициловой кислоты);
- аллергия на простагландины;
- септический аборт.

Схема лечения:
- 1-й день: мизопростол (простагландин E_1) 4 табл. по 200 мкг *per vaginam* (суммарная доза 800 мкг). При вагинальном применении побочные эффекты наблюдаются реже.
- Примерно на 3-й день: контрольное УЗИ; если нет полного изгнания (плодный пузырь или остатки плодного яйца >30 мм): повторно вводят *per vaginam* 800 мкг мизопростола.
- 8-й день: контрольное УЗИ; если нет полного изгнания, предлагают выскабливание или, при согласии пациентки, выжидают.
- 28-й день: выполняют контрольное клиническое обследование и определяют уровень β-ХГЧ в сыворотке крови.
- Сопутствующая терапия для профилактики побочных эффектов: антиэметики (метоклопрамид, дименгидринат) и анальгетики, например ибупрофен в дозе 400 мг 3 раза в сутки, трамадол (по требованию).

Хирургическое лечение

Выскабливание полости матки дает наиболее высокий показатель успешных результатов, характеризуется самым низким риском кровотечения, однако требует выполнения общей анестезии. Выскабливание можно выполнить, если пациентка предпочитает этот метод лечения или если медикаментозное лечение невозможно. Желательно, особенно у нерожавших пациенток, ввести *per vaginam* мизопростол в дозе 200 мкг и только спустя 1–4 ч после этого выполнить выскабливание. Такой подход позволяет уменьшить возможную кровопотерю. Через 4 нед. после выскабливания необходимо выполнить контрольное обследование (клиническое с определением уровня β-ХГЧ в сыворотке крови).

16.6 Внематочная беременность

16.6.1 Диагностика

При повышении уровня β-ХГЧ в сыворотке крови менее чем на 60% в течение 48 ч и концентрации прогестерона <5 мкг/л (15,9 нмоль/л) следует заподозрить прервавшуюся раннюю или внематочную беременность. При УЗИ, начиная с концентрации 800–1000 МЕ/л может, а с концентрации 2000 МЕ/л – должен быть виден плодный пузырь. В противном случае высока вероятность внематочной беременности. В таких случаях диагностическое значение имеют результаты УЗИ.

Нередко при УЗИ выявляют ложный плодный пузырь – скопление в полости матки жидкости размером до 1 см. Он обычно располагается асимметрично между полосками эндометрия, а не в самом эндометрии. Часто отсутствует также эхогенная децидуальная оболочка. При внематочной беременности всегда следует выяснить, требуется ли резус-профилактика.

16.6.2 Лечение

При внематочной беременности, по существу, также имеются три выбора (см. рис. 16-1; Barnhart et al., 2003; Fernandez et al., 2004; Menon et al., 2007; Murray et al., 2005):

- выжидательная тактика;
- медикаментозное лечение, в частности метотрексатом (Wuest, Mueller, 2007);
- хирургическое вмешательство (обычно лапароскопическое – сальпинготомия или сальпингэктомия).

Выжидательная тактика

Выжидательная тактика допустима, когда симптомы отсутствуют, гемодинамика пациентки стабильна, сердцебиение плода не прослушивается, снижается уровень β-ХГЧ и пациентка подробно проинформирована о возможном риске и необходимости еженедельного контрольного обследования. Спонтанное рассасывание плодного яйца при уровне β-ХГЧ в сыворотке крови <1000 МЕ/л происходит в 88% случаев, а при уровне <2000 МЕ/л – в 66%.

Медикаментозное лечение метотрексатом

Показания:

- отсутствие жалоб у пациентки и стабильная гемодинамика;
- размер плодного яйца <4 см, сердцебиение плода отсутствует;
- размер плодного яйца <3,5 см, определяется сердцебиение плода;
- желание пациентки сохранить маточную трубу для возможности спонтанного зачатия в дальнейшем;
- уровень β-ХГЧ в сыворотке крови <5000 МЕ/л.

Противопоказания:

- маточная беременность;
- иммуносупрессия;
- тяжелая анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения;
- заболевания легких, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки;
- нарушение функции печени или почек;
- лактация.

Побочные эффекты наблюдаются у 15% пациенток и обычно через 2–4 дня после начала лечения:
- гематологические: лейкоцитопения вплоть до аплазии, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом;
- желудочно-кишечные: тошнота, рвота, стоматит, диарея, геморрагический энтерит;
- печеночные: преходящее повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови.

Прогностическим показателем успешного результата является уровень β-ХГЧ в сыворотке крови (Lipscomb et al., 1999):
- <1000 мМЕ/л – 98%;
- <5000 мМЕ/л – 92%;
- >5000 мМЕ/л – 87%;
- >10 000 мМЕ/л – 82%.

Схема лечения (можно проводить амбулаторно):
- выполнение анализов перед началом лечения: общий анализ крови, активность аминотрансфераз, γ-глутамилтрансферазы (γ-ГТ), уровень креатинина в сыворотке крови;
- 1-й день: введение метотрексата: если лабораторные показатели в пределах нормы, метотрексат вводят в дозе 1 мг на 1 кг массы тела внутримышечно 1 раз. В течение первых 3 дней после введения препарата возможно повышение уровня β-ХГЧ;
- 4-й и 7-й дни: лабораторный контроль. Определяют уровни β-ХГЧ, гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови, активность аминотрансфераз и γ-ГТ, уровень креатинина. Через 7 дней после введения метотрексата уровень β-ХГЧ в сыворотке крови должен снизиться по меньшей мере на 25%, в противном случае необходимо повторное введение препарата (1 мг на 1 кг массы тела), но только если количество лейкоцитов >2000 в 1 мкл, тромбоцитов >100 000 в 1 мкл, активность аминотрансфераз превышает верхнюю границу нормы не более чем в 2 раза, а уровень креатинина нормальный;
- 14-й, 21-й и 28-й дни: контрольное клиническое обследование с определением уровня β-ХГЧ. Через 1–3 мес. уровень β-ХГЧ в сыворотке крови достигает нормального значения.

В течение 3 мес. после начала медикаментозного лечения рекомендуется контрацепция. НПВС и пенициллин повышают уровень метотрексата в сыворотке крови и поэтому применять их в период лечения не рекомендуется. Также в этот период следует избегать употребления алкоголя и пребывания на солнце.

Хирургическое вмешательство

Показания:

- предпочтение пациентки (при условии, что она подробно проинформирована о достоинствах и недостатках как медикаментозного лечения, так и хирургического вмешательства);
- размер плодного яйца при УЗИ >4 см;
- персистирование боли >24 ч;
- нестабильная гемодинамика.

Показания к сальпингэктомии:

- неостанавливаемое кровотечение;
- повторная внематочная беременность в той же маточной трубе;
- поврежденная маточная труба;
- размер плодного яйца >5 см;
- нежелание пациентки больше иметь детей.

Послеоперационный период

- 4–7-й день после операции: контрольное исследование уровня β-ХГЧ в сыворотке крови. Если нет адекватного снижения, т.е. оно составляет <50% за 4 послеоперационных дня, следует заподозрить персистирование трофобласта, что является показанием к системному назначению метотрексата (см. выше).
- Последующий контроль уровня β-ХГЧ, пока он не достигнет порога обнаружения (через 24 дня β-ХГЧ в сыворотке крови почти всегда перестает определяться; период полувыведения его 9–37 ч).

Эффективность (наступление беременности в более позднем периоде)

- Сальпинготомия: наступление маточной беременности оказывается возможным в 61% случаев, в 15% случаев внематочная беременность рецидивирует, в 5–20% случаев отмечается персистирование трофобласта (факторы риска: размер плодного яйца при УЗИ <2 см, срок беременности <7+0 нед., уровень β-ХГЧ в сыворотке крови <3000 МЕ/л).
- Сальпингэктомия: наступление маточной беременности оказывается возможным в 38% случаев, в 15% случаев наблюдается рецидив внематочной беременности.

Особые случаи

- Интерстициальная внематочная беременность (беременность в корнуальном отделе маточной трубы):
  - системная терапия метотрексатом (см. выше);
  - если метотрексат противопоказан, выполняют лапароскопическую корнуэктомию, предварительно наложив кисетный шов ниже места имплантации плодного яйца.

- Внематочная беременность, локализующаяся в шейке матки или в рубце после кесарева сечения:
  - системная терапия метотрексатом (см. выше);
  - при сокращающемся сердце плода предварительно интраамниально вводят эмбрио-/фетоцидный препарат вместе с метотрексатом;
  - при сильном кровотечении может понадобиться эмболизация маточных артерий.

16.7 Изменение функции эндокринной системы в период беременности

Эндокринные заболевания могут впервые возникнуть в период беременности, а имеющиеся к моменту зачатия эндокринные заболевания под влиянием беременности могут претерпеть изменения. Диагностика и лечение их описаны в соответствующих главах: 11.5.6 и 11.6.5 (андрогенизация), 12.6.2 и 12.6.4 (гиперпролактинемия и подавление лактации), 15.5.6 и 15.6.5 (нарушение функции ЩЖ), а также 37 (привычный аборт).

Литература

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (8 Suppl): S1–47.

Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. Hum Reprod 2004; 19: 266–271.

Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing «single dose» and «multidose» regimens. Obstet Gynecol 2003; 101: 778–784.

Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Castelbaum AJ, Freedman MF, Barnhart KT. Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. Hum Reprod 2006; 21: 823–828.

Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. Hum Reprod Update 2004; 10: 503–513.

Grisolia G, Milano K, Pilu G, Banzi C, David C, Gabrielli S, Rizzo N, Morandi R, Bovicelli L. Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3: 403–411.

Hamoda H, Templeton A. Medical and surgical options for induced abortion in first trimester. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010; 24: 503–516.

Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy. Ann Epidemiol 2010; 20: 524–531

Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med 1999; 341: 1974–1978.

Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril 2007; 87: 481–484.

Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ 2005; 173: 905–912.

Rempen A. Vaginal sonography in the 1st trimester. I. Qualitative parameters. Z Geburtshilfe Perinatol 1991; 195: 114–122.

Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. BMJ 2004; 329: 152–155.

Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2005; 105: 1104–1113.

Wuest A, Mueller M. Therapie bei Extrauteringraviditāt. Weisung der Universitäts-Frauenklinik Bern. Aktualisiert am 31.03.2007.

17 Преждевременная овариальная недостаточность

17.1 Определения и распространенность

- **Преждевременная овариальная недостаточность (ПОН).** Син.: преждевременная недостаточность яичников, преждевременная менопауза. Гипергонадотропный гипогонадизм у женщин моложе 40 лет (ниже возрастной границы, соответствующей двум стандартным отклонениям от среднего возраста наступления менопаузы). Распространенность: среди женщин моложе 35 лет – 1:250, моложе 40 лет – 1:100.
- **Диагностическая триада:** аменорея, длящаяся по меньшей мере 4 мес. + недостаточность стероидных половых гормонов (E_2 в сыворотке крови <30 пг/мл [110 пмоль/л]) + ФСГ в сыворотке крови >40 МЕ/л (при двукратном определении с интервалом не менее 1 мес.) (Coulam et al., 1986).

17.2 Введение

ПОН является состоянием, которое для женщины может оказаться неожиданным и требует принципиального пересмотра методов планирования семьи. Каузальная терапия не разработана. На рисунке 17-1 приведен диагностико-лечебный алгоритм при ПОН, основывающийся на анамнестических данных (см. 17.5.1), результатах клинического обследования (см. 17.5.2) и особенно данных лабораторных анализов (см. 17.5.3). Лечение (см. гл. 17.6) включает психологическое консультирование, гормональную терапию и в зависимости от позиции пациентки в вопросах планирования семьи – стерилизацию или применение контрацепции. Наблюдение за состоянием пациентки проводится с учетом сопутствующих заболеваний.

17.3 Этиология

ПОН характеризуется утратой фолликулярной активности, прекращением фолликулогенеза, снижением синтеза эстрогенов в яичниках и бесплодием. Несмотря на то что удалось выявить многие генные мутации, ассоциированные с ПОН, причина этого синдрома у 75–90% женщин остается неясной. Наиболее частые этиологические факторы приведены в таблице 17-1 (De Vos et al., 2010).

17.3.1 Премутация FMR1

При синдроме ломкой Х-хромосомы ген FMR1 (fragile X mental retardation 1), локализованный на Х-хромосоме, содержит более 200 триплетов CGG. Аллель, содержащая менее 40 триплетов CGG, является нормальной, а состояние, при котором аллель насчитывает 55–200 триплетов CGG,

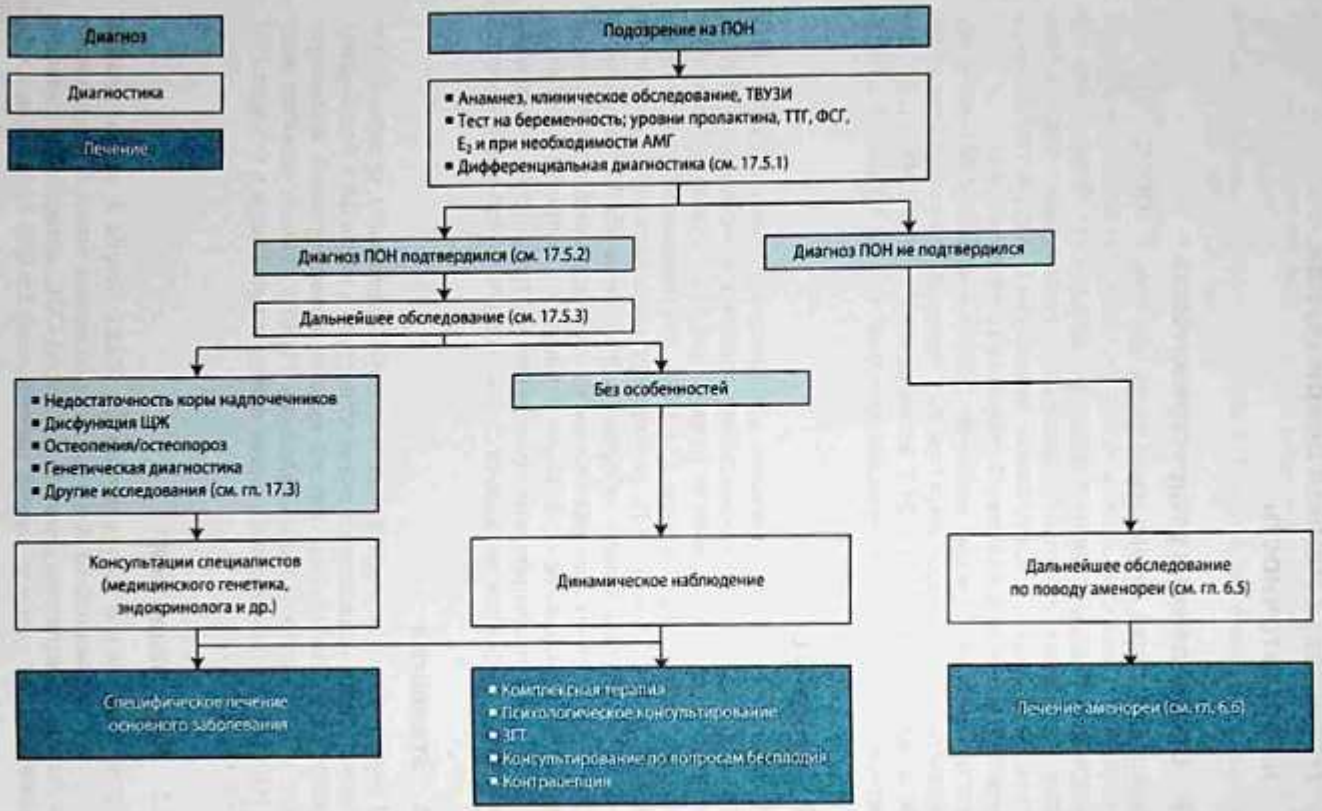


Рис. 17-1 Диагностико-лечебный алгоритм при ПОН.

Таблица 17-1 Частые причины ПОН (цит. по: Welt, 2012)

Быстрая атрезия фолликулов	Дисфункция фолликулов
• Генетические дефекты: – синдром Тернера (45,X0) (см. гл. 4) – премутация FMR1 – делеции и транслокации в Х-хромосоме – галактоземия • Токсическое поражение яичников: – химиотерапия (особенно алкилирующими препаратами) – облучение – вирусная инфекция (эпидемический паротит или ЦМВ-инфекция) – курение • Аутоиммунные заболевания: – изолированное заболевание – ПОН как часть аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 1 и 2 – миастения	• Интраовариальные модуляторы: – костный морфогенетический протеин BMP15 – фактор транскрипции FOXL2 – первый член ядерных рецепторов субсемейства 5 группы A NR5A1 • Дефект ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов: – недостаточность CYP17 (цитохром p450 семейства 17) – мутация StAR (гена, кодирующего стероидогенный острый регуляторный протеин) – мутация гена, кодирующего ароматазу • Нарушение функции рецепторов ГТГ: – мутация гена, кодирующего рецептор ФСГ – мутация гена, кодирующего рецептор ЛГ

обозначается как премутация. У женщин, которые являются носительницами премутации FMR1, примерно в 10–30% случаев развивается ПОН. У женщин с полностью развернутой клинической картиной синдрома ломкой Х-хромосомы связь с ПОН отсутствует.

Распространенность премутации FMR1 у женщин без клинических проявлений патологии оценивается как 1:260. Примерно у 2–5% женщин со спорадической формой ПОН причиной ее можно считать премутацию FMR1.

17.3.2 Аутоиммунные заболевания

ПОН может развиться как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС). Различают два типа АПС.

- АПС типа 1: ювенильная форма (синдром Близзарда, или синдром APECED [**A**utoimmune **P**olyendocrinopathy-**C**andidiasis-**E**ctodermal **D**ystrophy]), ассоциированная с болезнью Аддисона, гипопаратиреозом, слизисто-кожным кандидозом и нарушением функции лимфоцитов.
- АПС типа 2: взрослая форма (синдром Карпентера), ассоциированная с болезнью Аддисона, сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом (тиреоидитом Хашимото или базедовой болезнью).

17.4 Клиническая картина

Аменорея, бесплодие, климактерические симптомы (75%), иногда тугоухость (синдром Перро); примерно в 5–10% случаев при ПОН возможно спонтанное зачатие.

17.5 Диагностика

17.5.1 Базовая диагностика

- Анамнез:
  - в большинстве случаев отмечается нормальное течение пубертатного периода с установлением регулярного менструального цикла;
  - начало может быть внезапным и проявиться в виде вторичной аменореи (см. гл. 6) или постепенным – в виде олигоаменореи либо патологического маточного кровотечения (см. гл. 8);
  - идентификация причин ПОН (см. табл. 17-1);
  - семейная форма ПОН (10%).
- Физикальное обследование в большинстве случаев оказывается без особенностей; иногда выявляют стигмы основного заболевания, в частности синдрома Тернера, птоз (редкая семейная форма ПОН), зоб (поражение ЩЖ), гиперпигментацию кожи (болезнь Аддисона), атрофический кольпит, увеличение яичников (лимфоцитарный оофорит или дефект ферментов, участвующих в синтезе стероидных половых гормонов).
- Для исключения других заболеваний, которые могут оказаться причиной вторичной аменореи, выполняют ТВУЗИ (см. гл. 6.5). По количеству антральных фолликулов судят об овариальном резерве. Количество фолликулов в обоих яичниках при УЗИ, равное 4 и менее, расценивается как признак сниженного резерва (см. гл. 34.4). При ПОН в некоторых случаях выявляют мелкие овариальные кисты, которые, однако, не являются фолликулами.
- Лабораторная диагностика: тест на беременность, уровни пролактина, ТТГ, ФСГ, E_2 и при необходимости АМГ в сыворотке крови.

17.5.2 Критерии постановки диагноза

Диагноз ПОН устанавливают в тех случаях, когда возраст пациентки менее 40 лет и имеется упомянутая выше триада признаков: аменорея в течение по меньшей мере 4 мес. + недостаточность стероидных половых гормонов (E_2 в сыворотке крови <30 пг/мл [110 пмоль/л]) + ФСГ в сыворотке крови при двукратном определении >40 МЕ/л. Для постановки окончательного диагноза лабораторное исследование следует повторить не менее чем через 1 мес. (Coulam et al., 1986).

17.5.3 Дальнейшее обследование пациенток, у которых диагностирована преждевременная овариальная недостаточность

Цель дальнейшего обследования пациенток, у которых диагностирована ПОН, состоит в том, чтобы исключить ассоциированное аутоиммунное заболевание, эстрогенную недостаточность и уточнить причину ПОН:

- **Недостаточность коры надпочечников:** антитела к надпочечникам и к 21-гидроксилазе в сыворотке крови (такие антитела выявляют примерно у 3% женщин с ПОН):
  - при наличии антител исключают бессимптомную недостаточность коры надпочечников путем определения уровня кортизола в сыворотке крови натощак в 6–9 часов утра;
    - уровень кортизола >18 мкг/дл позволяет исключить недостаточность коры надпочечников;
    - при уровне кортизола <18 мкг/дл выполняют стимуляцию АКТГ: уровень стимулированного кортизола >18 мкг/дл позволяет исключить недостаточность коры надпочечников, если же он оказывается <18 мкг/дл, пациентку направляют к эндокринологу для лечения болезни Аддисона;
  - при отсутствии антител и, соответственно, отсутствии бессимптомной недостаточности коры надпочечников периодически, например 1 раз в год, исследуют сыворотку крови на антитела.
- **Нарушение функции ЩЖ:** примерно у 15–25% женщин с ПОН имеется тиреоидит, поэтому определяют уровни ТТГ, fT_3, fT_4, АТ-ТП, АТ-ТГ в сыворотке крови:
  - при выявлении антитиреоидных антител необходим ежегодный контроль уровня ТТГ;
  - при отсутствии антитиреоидных антител показано определение уровня ТТГ каждые 5 лет.
- При разрежении костной ткани показана денситометрия костей с помощью ДРА (см. 19.5.1).
- Кариотипирование: при хромосомных аберрациях рекомендуется консультация медицинского генетика.
- При выявлении премутации FMR1 рекомендуется консультация медицинского генетика.
- Биопсия яичников не требуется.
- При необходимости определяют уровень прогестерона в сыворотке крови для исключения нарушения синтеза стероидных гормонов в коре надпочечников и в яичниках у пациенток с первичной аменореей, отсутствием пубертатного периода и высоким уровнем ФСГ. При повышенном уровне прогестерона следует заподозрить недостаточность 17-гидроксилазы или 17–20-десмолазы (см. классический АГС: табл. 11-2; Larrea et al., 1983).

17.6 Лечение

17.6.1 Психологическое консультирование

Женщины, у которых диагностирована ПОН, имеют повышенный риск депрессии и тревожных состояний, поэтому им показана консультация психолога.

17.6.2 Гормональная терапия

Гормональную терапию проводят нижеуказанными препаратами (см. также 18.6.1).

- Эстрогены: с помощью эстрадиола в дозе 2 мг/сут., принимаемого внутрь, или 50–75 мкг/сут., применяемого трансдермально (что соответствует КЛЭ в дозе 0,625 мг/сут. или ЭЭ в дозе 5–10 мкг/сут. внутрь; см. табл. 2-2), компенсируют среднюю концентрацию эстрадиола при менструальном цикле, равную примерно 100 пг/мл (380 пмоль/л), до достижения пациенткой среднего возраста физиологической менопаузы (51 год).
- Гестагены: добавляют к эстрогенной терапии при нормальной матке предпочтительно в циклическом режиме (например, медроксипрогестерона ацетат в дозе 10 мг/сут. в 1–12-й календарные дни месяца).
- Андрогены: не показаны, за исключением случаев, когда одновременно имеется недостаточность коры надпочечников и целесообразно рассмотреть возможность назначения внутрь препарата ДГЭА.

17.6.3 Бесплодие

В случае бесплодия следует обратиться в центр репродуктивной медицины. При синдроме Тернера перед забором яйцеклетки рекомендуется исследовать сердечно-сосудистую систему, учитывая сообщения о фатальном расслоении стенки аорты в период беременности (ср. гл. 4.5, гл. 34 и гл. 39).

17.6.4 Контрацепция

При ПОН в связи с наблюдающимся преходящим фолликулогенезом существует незначительная вероятность наступления беременности. Поэтому, если пациентка не хочет иметь ребенка, ей рекомендуют контрацепцию (ср. гл. 10).

Литература

Coulam C, Adamson S, Annegers J. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67: 604–606.

De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency Lancet 2010; 376: 911–921.

Larrea F, Lisker R, Bañuelos R, Bermúdez JA, Fferrera J, Núñez Rasilla V, Pérez-Palacios G. Ffypergonadotrophic hypogonadism in an XX female subject due to 17,20 steroid desmolase deficiency. Acta Endocrinol (Copenh) 1983; 103: 400–405.

Welt CK. Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

18 Менопауза и климактерический синдром

18.1 Определения и распространенность

Рабочая группа по изучению старения репродуктивной системы (STRAW + 10) выделяет следующие стадии старения репродуктивной системы у женщин (Harlow et al., 2012; табл. 18-1).

- **Менопауза:** стойкое отсутствие овуляции и менструаций. О менопаузе говорят в случае отсутствия менструации в течение 12 мес. без видимой причины (патологической или физиологической). Средний возраст наступления менопаузы – 51,4 года.
- **Пременопауза:** репродуктивный период, длящийся от менархе до начала перехода к менопаузе. Согласно определению Канадской конференции по вопросам менопаузы и остеопороза (CAMS), пременопауза – это репродуктивный период до наступления менопаузы (Smith et al., 2001).
- **Менопаузальный переход:** промежуток времени между окончанием репродуктивного периода и менопаузой.
- **Перименопауза:** менопаузальный переход плюс 1 год после менопаузы.
- **Постменопауза:** период времени, который следует после менопаузы.
- **Ранняя постменопауза:** 5–8-летний период времени, следующий после менопаузы.
- **Поздняя постменопауза:** период времени, следующий после ранней постменопаузы до наступления смерти.
- **Поздняя менопауза:** менопауза, наступившая после 55 лет (наблюдается у 5% женщин).
- **Ранняя менопауза:** единого определения нет; менопауза, наступившая между 40 и 45 годами (наблюдается у 5% женщин).
- **Преждевременная менопауза:** менопауза, наступившая до 40 лет; син.: ПОН (см. гл. 17), преждевременная недостаточность яичников, *climacterium praecox*.
- **Климакс:** единого определения нет; син.: перименопауза (в соответствии с определением STRAW + 10) или переход от репродуктивного периода жизни к нерепродуктивному (по определению CAMS).
- **Климактерический синдром:** симптомокомплекс, наблюдаемый при климаксе; частота климактерического синдрома в репродуктивном периоде составляет 15–50%, в перименопаузе – 35–50%, в постменопаузе – 30–80%.

18.2 Введение

Менопауза является вехов ым событием в процессе старения репродуктивной системы женщины. Эстрогенная недостаточность вызывает целый ряд острых симптомов. В таблице 18-1 приведена новая классификация стадий

Таблица 18-1 Стадии старения репродуктивной системы, выделенные рабочей группой STRAW + 10 (цит. по: Harlow et al., 2012)

	Менархе				**Менопауза**					
Стадия	**–5**	**–4**	**–3b**	**–3a**	**–2**	**–1**	**+1a**	**+1b**	**+1c**	**+2**
Терминология	Репродуктивный период				Менопаузальный переход		Постменопауза			
	ранний	период максимального расцвета	поздний		ранний	поздний	ранняя			поздняя
					Перименопауза					
Длительность	Вариабельно				Вариабельно	1–3 года	2 года (1+1)		3–6 лет	До смерти
Первичный критерий										
Менструальный цикл	Варьирует и может быть регулярным	Регулярный		Минимальные изменения цикла и/или объема кровопотери	Продолжительность цикла варьирует; персистирующая разница в 7 дней и более между «нормальным» и 10 последующими циклами	Аменорея. Интервалы между менструациями ≥60 дней	Аменорея			
Вторичные критерии										
Уровень ФСГ			Низкий[1]	Вариабельный[1]	↑ Вариабельный[1]	↑ >25 МЕ/л	↑ Вариабельный		Стабильный	

	Менархе					Менопауза				
Стадия	**–5**	**–4**	**–3b**	**–3a**	**–2**	**–1**	**+1a**	**+1b**	**+1c**	**+2**
Уровень АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий		Очень низкий	
Уровень ингибина B				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий		Очень низкий	
Число антральных фолликулов			Мало				Очень мало			
Клинические особенности										
Симптомы						Часто вазомоторные симптомы	Очень часто вазомоторные симптомы			Урогенитальная атрофия

[1] ФСГ в сыворотке крови на 2–5-й день цикла.

старения репродуктивной системы. На рисунке 18-1 представлен диагностико-лечебный алгоритм при климактерическом синдроме. Диагностика и дифференциальная диагностика варьируют в зависимости от симптоматики: при аменорее (см. гл. 6.5), вазомоторных симптомах (см. 18.5.1), расстройстве сна (см. 18.5.2), депрессии (см. 18.5.3), вагинальных и урологических симптомах (см. 18.5.4 и 18.5.5 соответственно). Лечение климактерического синдрома включает традиционную гормональную терапию (см. 18.6.1), методы альтернативной и комплементарной медицины (см. 18.6.2) и негормональную медикаментозную терапию (см. 18.6.3). Выбор терапии определяется жалобами пациентки и сопутствующими заболеваниями (см. 18.6.1).

18.3 Этиология

Среди причин менопаузы различают:
- естественные, вызывающие спонтанную менопаузу: генетически запрограммированная потеря фолликулов, прежде всего в результате атрезии;
- ятрогенные, в том числе вызывающие индуцированную менопаузу: последствие операции, лучевой или медикаментозной терапии.

К факторам, влияющим на возраст наступления менопаузы, относятся генетические особенности, расовая принадлежность, никотиновая зависимость (у курящих женщин менопауза наступает примерно на 2 года раньше). Этиология и способствующие факторы отдельных менопаузальных симптомов представлены в главе 18.5.

18.4 Клиническая картина

Различают острые симптомы эстрогенной недостаточности и ее отдаленные последствия. К острым симптомам, т.е. к климактерическим жалобам, относятся:
- приливы, появление испарины на лице (вазомоторные симптомы);
- жалобы на сердце;
- расстройства сна;
- депрессивное расстройство, раздражительность, страхи;
- физическое и психическое истощение;
- сексуальные расстройства, «мочевые» симптомы, сухость слизистой оболочки влагалища;
- симптомы поражения суставов и мышц.

К отдаленным последствиям эстрогенной недостаточности относятся:
- остеопороз (см. гл. 19);
- сердечно-сосудистые заболевания;
- когнитивные расстройства.

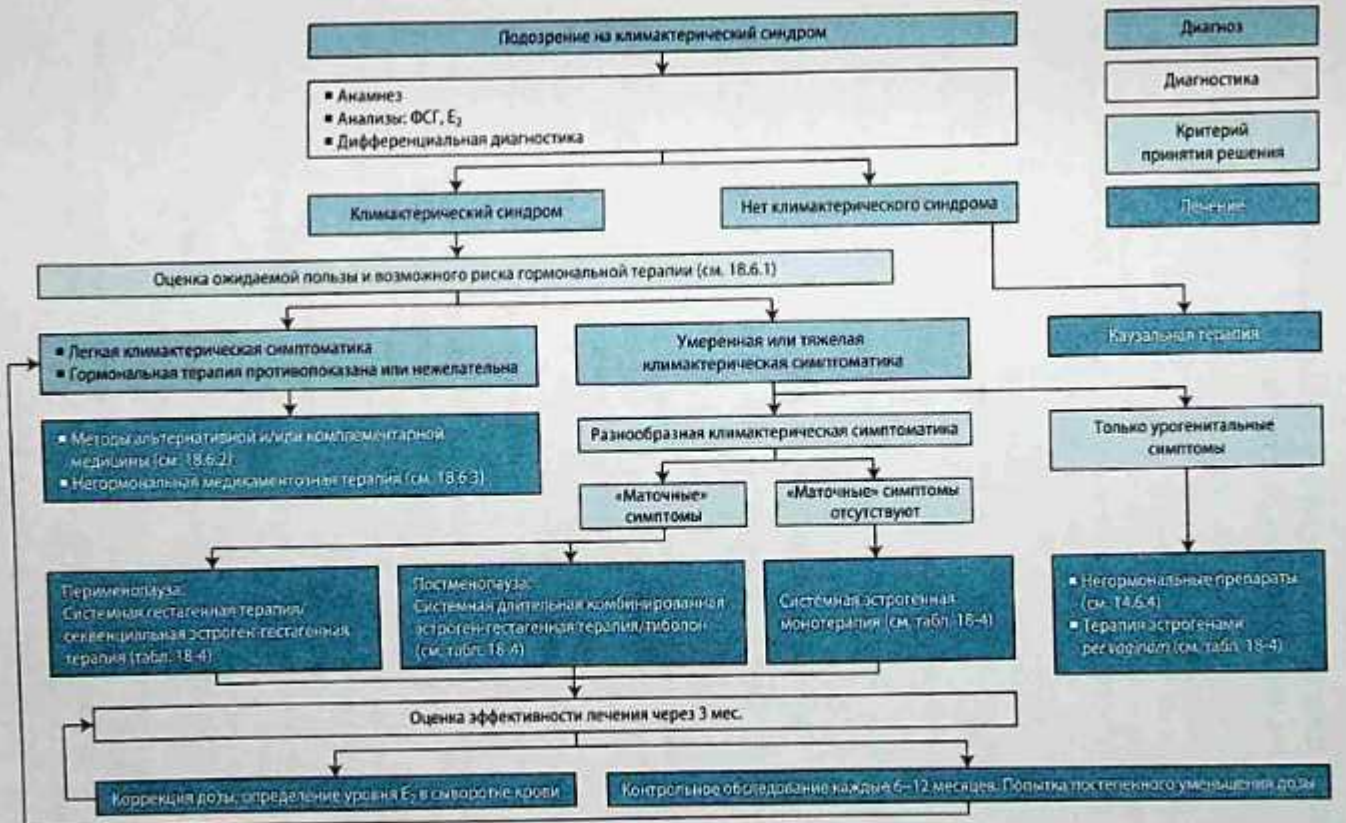


Рис. 18-1 Диагностико-лечебный алгоритм при климактерическом синдроме.

18.5 Диагностика и дифференциальная диагностика менопаузальных расстройств

Для оценки климактерического синдрома можно воспользоваться валидированной шкалой-опросником («Menopause Rating Scale II»), с которой можно ознакомиться на сайте www.menopause-rating-scale.info. Если при опросе пациентки не ясно, идет ли речь о симптомах менопаузы или о каком-то ином заболевании, следует прибегнуть к дифференциальной диагностике с заболеваниями, относящимися к смежным дисциплинам. В пользу менопаузы говорят:

- вторичная аменорея, длящаяся по меньшей мере 12 мес.;
- результаты лабораторных исследований: уровень ФСГ >40 МЕ/л при трехкратном определении с интервалами в несколько недель, эстрогенная недостаточность (E_2 <30 пг/мл [110 пмоль/л]).

Дифференциальная диагностика аменореи рассмотрена в главе 6.5.

18.5.1 Приливы и появление испарины

Приливы и появление испарины на лице объединяются понятием «вазомоторные симптомы».

Типичная характеристика симптомов

- **Длительность:** приливы длятся 1–5 мин, иногда сопровождаются ощущением зябкости; частота индивидуальна и варьирует от нескольких раз в месяц или в неделю до регулярных, появляющихся ежечасно. Наибольшая частота приходится на вечернее время. Наблюдаются от 6 мес. до 5 лет, после чего спонтанно прекращаются; иногда частично сохраняются более 10 лет.
- **Интенсивность:** могут протекать в легкой форме, проявляясь только ощущением тепла, умеренно выраженной (ощущение жара с появлением испарины) и тяжелой форме (ощущение жара с испариной, которое нарушает активность пациентки [наблюдается в 10–15% случаев]).
- **Факторы риска:**
  - расовая принадлежность: по частоте появления вазомоторных симптомов по расовому признаку отмечается следующее распределение: монголоиды < европеоиды < негроиды;
  - избыточная масса тела/ожирение;
  - тип менопаузы: при индуцированной чаще, чем при спонтанной;
  - курение;
  - гиподинамия;
  - социально-демографические факторы: реже наблюдаются у пациенток с более высоким доходом и более высоким уровнем образования.
- **Распространенность:**
  - в репродуктивном периоде: 15–50%;

- в пременопаузе: 35–50%;
- в постменопаузе: 30–80%.

Максимум частоты приходится на первые 2 года после менопаузы (начало 6-го десятилетия жизни, но может продолжаться и в 7-м [у 10–15%] и даже в 8-м [у 10%] десятилетии жизни).

- **Патофизиология:** дисфункция гипоталамического центра терморегуляции, связанная со снижением центральной эндогенной опиоидной активности, например в результате эстрогенной недостаточности. Полагают, что нейтральная температурная зона, при которой появляются терморегуляторные реакции, такие как потливость и чувство зябкости или озноб, у женщин с проявлениями климактерического синдрома меньше (0,0°C), чем у женщин с бессимптомным течением климакса (0,4°C; Freedman, 2005).

Дифференцируемые заболевания и состояния

- Приливы (Mohyi et al., 1997):
  - физиологические: менопауза, горячие напитки, эмоциональный стресс, анафилактическая реакция;
  - связанные с приемом препаратов и наркотических веществ: алкоголь с хлорпромазином или без него либо дисульфирам, дилтиазем, амилнитрит, никотиновая кислота, леводопа, бромокриптин;
  - обусловленные заболеванием: карциноидный синдром, системный мастоцитоз, базофильный хронический гранулоцитарный лейкоз, ВИПома, феохромоцитома, медуллярный рак ЩЖ, почечно-клеточный рак, диэнцефальная эпилепсия.
- (Ночные) приступы потливости (табл. 18-2).

Дифференциальная диагностика

- Анамнез:
  - повышение температуры тела;
  - ассоциированные симптомы, которые могут помочь уточнить этиологию (похудание, повышенная утомляемость, зуд, боль при половом акте, озноб);
  - факторы риска заболевания туберкулезом и ВИЧ-инфекцией;
  - прием лекарственных средств (см. табл. 18-2).
- Физикальное обследование:
  - температура тела, пульс, АД, масса тела;
  - осмотр: состояние кожи, глаз;
  - пальпация: лимфатические узлы, живот (увеличение селезенки), ЩЖ;
  - аускультация: легкие, сердце.
- Специальные исследования в случае недостаточной информативности анамнеза и физикального обследования:
  - по возможности отмена препаратов, вызывающих потливость;
  - ведение температурного дневника (регистрация повышения температуры до и после появления испарины);

Таблица 18-2 Заболевания и состояния, подлежащие дифференциальной диагностике при ночных приступах потливости (цит. по: Smetana, 2012)

Заболевание	Дифференциальный диагноз
Эндокринные расстройства/ изменение гормонального фона	• Менопауза • Карциноидный синдром • Несахарный диабет • Гипертиреоз • Гипогликемия • Феохромоцитома
Злокачественная опухоль	• Неходжкинская лимфома • Герминома • Медуллярный рак ЩЖ • Почечно-клеточный рак • Прочие опухоли
Инфекция	• Микобактериальная (туберкулез) • Бактериальная: абсцесс, бруцеллез, инфекционный эндокардит, остеомиелит • Грибковая • Вирусная (ВИЧ-инфекция, ЦМВ-инфекция)
Нервные болезни	• Автономная дисрефлексия • Вегетативная невропатия • Посттравматическая сирингомиелия • Инсульт
Абстинентный синдром	• Алкоголизм • Кокаиновая наркомания • Опиоидная наркомания
Прочие заболевания	• Синдром хронической усталости • Употребление пищевых добавок • Рефлюкс-эзофагит • Мастоцитоз • Паническое расстройство • Розацеа • Синдром апноэ во сне • Височный артериит • Идиопатический гипергидроз
Лекарственные средства	• Антидепрессанты: бупропион, СИОЗС и СИОЗСН, трициклические антидепрессанты • Противомигренозные препараты: триптаны, агонисты серотониновых 5-НТ-(1B/1D)-рецепторов • Жаропонижающие: парацетамол, ацетилсалициловая кислота, НПВС • Холинергические: бетанехола хлорид, пилокарпин • Гормоны: агонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы, блокаторы андрогенных рецепторов (флутамид), СМЭР • Противодиабетические: инсулин, сульфонилмочевина • Симпатомиметики: агонисты β-адренорецепторов • Прочие: фенилэфрин, донепезил, флувоксамин, гидралазин, интерферон α-2b, ниацин, нитроглицерин, омепразол, опиоидные анальгетики, ингибиторы протеазы, ропинирол, силденафил, теофиллин, трамадол

- рентгенография грудной клетки, туберкулиновая проба, общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, уровни ТТГ, ФСГ; анализ крови на гемокультуру;
- КТ грудной клетки;
- серологическое исследование на ВИЧ-инфекцию;
- биопсия костного мозга;
- исследование суточной мочи на 5-гидроксииндолуксусную кислоту, метанефрин, катехоламины (для исключения феохромоцитомы);
- рекомендуется также обследование специалистами смежных дисциплин, в частности терапевтом, дерматологом, торакальным хирургом.

18.5.2 Расстройства сна

Типичная характеристика

- Патофизиология: вазомоторные симптомы особенно беспокоят пациенток в первые 4 часа сна, затем, в фазе быстрого сна, они подавляются. Считается, что если пациентка просыпается в первой половине ночи, то причиной пробуждения, скорее, являются вазомоторные симптомы, в то время как пробуждение во второй половине ночи, вероятно, обусловлено другой причиной, которую предстоит выяснить.
- Факторы риска: вазомоторные симптомы, менопауза (при хирургической менопаузе расстройство сна наблюдается чаще, чем при спонтанной), расовая принадлежность (у представительниц европеоидной расы риск нарушений сна более высокий, чем у женщин азиатского происхождения), низкий уровень образования, низкая самооценка состояния здоровья и поведения, артриты, аффективные расстройства.
- Частота: в целом у женщин в возрасте 40–64 лет расстройство сна отмечается менее чем в 50% случаев, при этом в поздней менопаузе – в 45%, после хирургической менопаузы – в 50%.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики часто приходится направлять пациенток на консультации к врачам смежных специальностей, в частности неврологам, психиатрам, пульмонологам, урологам, терапевтам, аллергологам, для исключения первичного нарушения сна (синдром апноэ во сне, синдром беспокойных ног), никтурии, хронического болевого синдрома, фибромиалгии, депрессии, нарушений сна, связанных с увеличением массы тела, приемом лекарственных средств (например, тиреотропных препаратов, теофиллина, фенитоина, леводопы, СИОЗС), а также аллергией.

18.5.3 Депрессивное расстройство

Типичная характеристика симптомов

- Факторы риска: депрессия в анамнезе, ПМС (см. гл. 9), послеродовая депрессия, аффективные расстройства при гормональной контрацеп-

ции, подверженность стрессорным факторам (например, низкий уровень дохода, хронические заболевания, жестокое обращение), сексуальные расстройства (см. гл. 14), вазомоторные симптомы, гиподинамия.

- Частота: в пременопаузе депрессией страдает около 10% женщин, в ранней перименопаузе – около 15%, в постменопаузе этот показатель убывает.
- Патофизиология: механизмы не ясны; иногда на аффективную сферу непосредственное влияние оказывают наблюдающиеся в перименопаузе колебания концентрации эстрогенов в сыворотке крови. Аффективные расстройства также могут быть обусловлены вазомоторными симптомами и нарушением сна.

Дифференциальная диагностика

Для проведения дифференциальной диагностики рекомендуется направить пациентку на консультацию к психиатру.

18.5.4 Вагинальные симптомы

Типичная характеристика симптомов и диагностика

К симптомам атрофии влагалища относятся сухость слизистой оболочки влагалища, зуд, жжение, бели, боль и диспареуния. В немецкоязычных странах пока не существует валидированного опросника для оценки субъективных симптомов атрофии влагалища. Диагноз ставят на основании гинекологического исследования и определения индекса вагинального здоровья (VHI – vaginal health index; табл. 18-3; Bachmann, 1994). Чем ниже VHI, тем более выражена атрофия влагалища, причем корреляция между субъективными и объективными симптомами отсутствует.

Таблица 18-3 Индекс вагинального здоровья VHI (цит. по: Bachmann, 1994)

Баллы	Эластичность	Бели	pH	Эпителий/ слизистая оболочка	Влажность
1	Отсутствует	Отсутствуют	≥6,1	Петехии, кровоточивость	Сухость; поверхность воспалена
2	Слабая	Скудные, желтые	5,6–6,0	Кровотечение при контакте	Сухость; поверхность не воспалена
3	Умеренная	Поверхностные, белые	5,1–5,5	Кровотечение при соскабливании	Минимальная
4	Хорошая	Умеренные, белые	4,7–5,0	Нерыхлый эпителий. Истонченная слизистая оболочка	Умеренная
5	Отличная	Нормальные, белые	≤4,6	Нерыхлый эпителий. Нормальная слизистая оболочка	Нормальная

Дифференциальная диагностика

- Анамнез:
  - выявление причин эстрогенной недостаточности (менопауза, овариэктомия, лактация, гормональная контрацепция, гиперпролактинемия);
  - возможный прием лекарственных средств (химиотерапия, лечение агонистами ГнРГ, антиэстрогенными, антихолинергическими, антигистаминными препаратами, трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими средствами и антибиотиками);
  - неблагоприятные факторы образа жизни (чрезмерное использование мыла, детергентов);
  - прочие факторы (курение, отсутствие родов, прекращение половой жизни).
- Гинекологическое исследование для исключения инфекции, кожных заболеваний, гипертонуса мышц тазового дна, ятрогенных причин (операция, роды, лучевая терапия), нейропатической боли (см. 14.4.2).

18.5.5 Урологические симптомы

Из часто наблюдающихся урологических симптомов следует отметить позывы на мочеиспускание, полиурию, недержание мочи и рецидивирующие инфекции мочевых путей. Диагностика включает:

- гинекологическое исследование;
- анализ мочи с помощью тест-полосок, посев мочи;
- анализ крови на воспалительный процесс, уровень креатинина в сыворотке крови;
- УЗИ почек и мочевого пузыря;
- консультацию урогинеколога или уролога.

18.6 Лечение

В арсенале врача, лечащего пациентку с климактерическим синдромом, имеются традиционная гормональная терапия, методы альтернативной и комплементарной медицины и негормональные препараты.

18.6.1 Гормональная терапия

Классы гормональных препаратов

Традиционная гормональная терапия проводится следующими классами препаратов: эстрогенами, гестагенами, андрогенами и тиболоном.

- **Эстрогены:** при проведении гормональной терапии предпочтение отдается натуральным эстрогенам – эстрадиолу (E_2), эстрону (E_1) и эстриолу (E_3) (табл. 18-4).
- **Гестагены:** при здоровой матке эстрогены следует комбинировать с гестагенами. Важно назначить адекватную трансформационную дозу, которая может обеспечить защиту эндометрия (табл. 18-5).

Таблица 18-4 Стандартные дозы эстрогенов, назначаемые при лечении климактерического синдрома (внутрь – по Birkhäuser et al., 2008; вагинально – в соответствии с собственными данными)

Типы эстрогенных препаратов	Дозы			
	высокие	стандартные	низкие	сверхнизкие
E_2 для вагинального применения	50–100 мкг/сут. в виде вагинального кольца[1] (*Внимание!* Оказывает системное действие) или в дозе 200 мкг в виде крема 2 раза в неделю (*Внимание!* Возможно системное действие)	–	25 мкг 2 раза в неделю в виде вагинальных таблеток или 7,5 мкг/сут. в виде вагинального кольца	10 мкг 2 раза в неделю в виде вагинального кольца[2]
E_2 (трансдермальный пластырь)	100 мкг/сут.	50 мкг/сут.	25 мкг/сут.	14 мкг/сут.[3]
E_2 (трансдермальный гель)	2–3 мг/сут.	1–1,5 мг/сут.	0,5 мг/сут.	<0,5 мг/сут.
Микронизированный препарат E_2 для приема внутрь	4 мг/сут.	2 мг/сут.	1 мг/сут.	(0,25–)0,5 мг/сут.
E_2V для приема внутрь	4 мг/сут.	2 мг/сут.	1 мг/сут.	(0,25–)0,5 мг/сут.
E_3 для вагинального применения	0,5 мг/сут. в виде суппозиториев или крема (*Внимание!* Возможно системное действие)	0,5 мг 2 раза в неделю в виде суппозиториев или крема	–	30 мкг/сут.
КЛЭ для приема внутрь	1,25 мг/сут.	0,625 мг/сут.	0,3/0,45 мг/сут.	–

[1] Разрешен FDA для лечения умеренно выраженных или тяжелых вазомоторных симптомов и умеренно выраженной и тяжелой вульвовагинальной атрофии, вызванной менопаузой (вагинальное кольцо Femring®).
Прим. ред.: препараты эстрадиола в форме вагинального кольца на момент выхода книги в РФ не зарегистрированы.
[2] Разрешен FDA для лечения атрофического кольпита, вызванного менопаузой.
[3] Разрешен FDA для профилактики остеопороза (Menostar®).

- **Андрогены:** EMA в сочетании с заместительной эстрогенной терапией разрешена к применению только трансдермальная терапевтическая система с тестостероном (300 мкг/сут.) с целью восстановления полового влечения, подавленного перенесенной двусторонней овариэктомией в сочетании с гистерэктомией, однако этот препарат с 2012 г. на рынок

Германии не поступает. Наряду с ним применяются также препараты ДГЭА внутрь и дигидротестостероновый крем *per vaginam*, хотя такое применение не предусмотрено инструкцией. Ни один из этих препаратов не оплачивается больничными кассами.

- **Тиболон:** этот препарат является селективным регулятором тканевой эстрогенной активности. В результате превращений в организме он переходит в активные метаболиты 3α-OH-тиболон, 3β-OH-тиболон и δ4-изомер, которые имеют сродство к эстрогенным, прогестероновым и андрогенным рецепторам и модулируют ферментативные реакции в тканях. Назначают тиболон в дозе 2,5 мг/сут.
- **Биоидентичные гормоны:** вначале под этим названием понимали разрешенные для применения гормоны, которые имели сходную химическую структуру с гормонами яичников (17β-эстрадиолом и прогестероном). Однако сегодня в это понятие, особенно в США, ошибочно включают также отдельные гормональные препараты или их комбинации, которые назначаются врачом после исследования гормонального профиля. Эффективность и безопасность этих препаратов пока не изучены.

Монотерапия гестагенами

В период перименопаузы выраженной эстрогенной недостаточности из-за снижения функции желтого тела часто предшествует недостаточность прогестерона. Гиперплазии эндометрия в таких случаях можно избежать путем проведения 12–14-дневной секвенциальной гестагенной терапии (дозы приведены в таблице 18-5), назначаемой, например, с 16-го по 27-й день менструального цикла при его длительности 28 дней. Если эстрогены противопоказаны или пациентка воздерживается от их применения, уменьшения вазомоторных симптомов можно добиться также, назначая высокие дозы гестагенов, в частности:

- норэтистерона ацетат (NETA) в дозе 10 мг/сут. внутрь;
- мегестрола ацетат (MGA) в дозе 20(–80) мг/сут. внутрь;
- медроксипрогестерона ацетат (MPA) в дозе 20–40 мг/сут. внутрь;
- микронизированный прогестерон в дозе 300 мг/сут. внутрь.

При лечении синтетическими гестагенами (NETA, MGA, MPA) могут наблюдаться побочные эффекты: вазомоторные симптомы в первые 1–2 недели приема этих препаратов, а также увеличение массы тела и повышение АД. При резкой отмене мегестрола ацетата существует риск развития надпочечниковой недостаточности, так как этот препарат обладает также частичным глюкокортикоидным свойством.

Монотерапия эстрогенами

Системную монотерапию эстрогенами можно назначать только женщинам, которым выполнена гистерэктомия. Исключением является разрешенный в США препарат эстрадиола Menostar® в сверхнизких дозах, назначаемый

Таблица 18-5 Дозы гестагенов, назначаемых для защиты эндометрия в секвенциальном или непрерывном режиме при проведении комбинированной эстроген-гестагенной терапии

Гестаген	Секвенциальный режим, мг/сут.	Непрерывный режим, мг/сут.
Пероральное применение		
Медроксипрогестерона ацетат	5–10	2,5–5
Норэтистерон	1	0,7
Норэтистерона ацетат	1	0,5–1
Прогестерон (микронизированный препарат)	200–300	100
Хлормадинона ацетат	2	–
Ципротерона ацетат	1	–
Медрогестон	5	2
Дидрогестерон	10–20	5
Диеногест	2	2
Левоноргестрел	0,075–0,15	0,04
Дроспиренон	–	2
Трансдермальное применение		
Норэтистерона ацетат	0,25	0,125
Левоноргестрел	0,01	0,007
Маточное кольцо		
Левоноргестрел	–	0,02
Вагинальное применение (сверх показаний, указанных в инструкции)		
Прогестерон (микронизированный препарат)	90	–

для профилактики остеопороза*. При местном применении только эстрогенов дополнительного назначения гестагенных препаратов, как правило, не требуется (см. ниже, а также 14.6.4).

Эстроген-гестагенная терапия

При здоровой матке эстрогенную терапию необходимо дополнять назначением гестагенов в секвенциальном или непрерывном режиме. Секвенциальный режим показан прежде всего в перименопаузе. Пациентка в этом случае получает непрерывную терапию эстрогенами, на которую в каждом цикле наслаивается прием гестагенов в течение 10–14 дней. На кровотечение отмены непрерывная эстрогенная терапия не влияет, но препятствует возобновлению климактерических симптомов в безгормональном периоде.

* В РФ пластыри с эстрадиолом, высвобождающие 14 мкг/сут. E_2, не лицензированы. – *Прим. ред.*

Если же гестагены вместе с эстрогенами применяются в непрерывном режиме, то из-за их антагонизма в отношении пролиферативного эффекта эстрогенов наступает аменорея.

Подходящим для перехода от секвенциального режима гестагенной терапии к непрерывному является время, когда кровотечение отмены становится скудным (обычно 4-й год после наступления менопаузы). Аменорея при непрерывной эстроген-гестагенной терапии через 6 мес. и более достигается у 50–95% пациенток, при сроке более 3 лет после менопаузы этот показатель выше.

Способы применения гормональных препаратов

Гормональные препараты можно вводить вагинально, внутрь, трансдермально и внутримышечно. Парентеральное введение позволяет избежать эффекта первого прохождения препарата через печень и тем самым действия высоких концентраций эстрогена на этот орган.

Для **вагинального применения эстрогенов** существуют следующие лекарственные формы: крем, суппозитории, таблетки и кольцо. При дозировании этих препаратов резорбтивным действием можно пренебречь, так что вагинальную эстрогенную терапию и при здоровой матке можно назначать, не комбинируя с гестагенами. Данные о длительной (>12 мес.) вагинальной эстрогенной терапии отсутствуют, так что если у пациентки повышен риск рака эндометрия или доза эстрогенов, назначаемых ей, превышает обычно рекомендуемую, необходимо периодически контролировать состояние эндометрия, например с помощью УЗИ, гестагеновой пробы, а при необходимости – гистологического исследования (см. 14.6.4).

Пероральную гормональную терапию следует предпочесть при гиперлипопротеинемии типов 2 и 3, сниженном уровне холестерина ЛПВП, повышенной чувствительности кожи и низком уровне ГСПГ (склонность к андрогенизации).

Трансдермальная терапия проводится пластырем (резервуарным или матричным) или гелем (см. 2.2.3). В связи с тем, что метаболизация эстрадиола в коже незначительная, его назначают в суточной дозе, которая в несколько раз меньше (50–100 мкг E_2) дозы эстрадиола, назначаемого внутрь (1–2 мг E_2). Трансдермальная терапия предпочтительна при гиперлипопротеинемии типов 4 и 5, тяжелых заболеваниях печени, артериальной гипертензии, возникающей при назначении внутрь, повышенном риске тромбоэмболических осложнений, мигрени, желудочно-кишечных расстройствах, порфирии, желчнокаменной болезни, при проблемах с приемом таблеток, нарушении всасывания в кишечнике и возможном лекарственном взаимодействии.

Противопоказания

- Абсолютные: вагинальное кровотечение неясной природы, рак молочной железы, рак эндометрия, заболевания, проявляющиеся тромбоэмболическим синдромом, поздняя кожная порфирия, беременность.

- Относительные: острые заболевания печени, тяжелая хроническая дисфункция печени, холестаз, желчнокаменная болезнь, панкреатит, гиперлипопротеинемия типов 4 и 5, желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипертензия и тромбоэмболия при лечении эстрогенами, тромбофилия, миоматоз матки, эндометриоз, мигрень, эпилепсия и острая интермиттирующая порфирия.

Побочные эффекты

- Эстрогены: нагрубание молочных желез, быстрая прибавка массы тела, задержка воды/отеки, головная боль, судороги в икроножных мышцах, тяжесть в ногах, желудочно-кишечные расстройства, тошнота, раздражительность, мукорея, бели, мастопатия, зуд, гиперпигментация, холестаз.
- Гестагены: нагрубание молочных желез, постепенная прибавка массы тела, задержка воды/отеки, головная боль, мажущие кровянистые выделения из половых путей, гипо- или аменорея, тяжесть в ногах, подавленное настроение, страхи, раздражительность, спастические боли в животе, метеоризм, дисменорея, сухость слизистой оболочки влагалища, диспареуния, снижение полового влечения, повышенная утомляемость, признаки адрогенизации, склонность к грибковым заболеваниям.

Польза гормональной терапии

Оценка перечисленных далее показателей по уровням достоверности доказательств (УДД) приводится по следующей системе: A – высокий, B – умеренный, C – низкий, D – очень низкий (DGGG, 2009; NAMS, 2012; Santen et al., 2010).

- Вазомоторные симптомы: назначение эстрогенной и эстроген-гестагенной терапии стандартными дозами препаратов снижает частоту и степень выраженности вазомоторных симптомов. У многих женщин эффективны также низкие дозы эстрогенов. Значительное уменьшение постменопаузальных вазомоторных симптомов вызывает тиболон (Велледиен) (УДД-A).
- Симптомы поражения мочеполовой системы: вагинальная монотерапия эстрогенами уменьшает субъективные и объективные симптомы атрофии влагалища, а также частоту рецидивов инфекции мочевых путей. Вагинальное или системное применение эстрогенов уменьшает проявления гиперактивности мочевого пузыря. Тиболон (Велледиен) уменьшает признаки урогенитальной атрофии (УДД-A).
- Качество жизни: гормональная терапия уменьшает клинические проявления климактерического синдрома, улучшает сон и настроение и тем самым повышает качество жизни пациенток (УДД-B).
- Половая функция: трансдермальная терапевтическая система с тестостероном дает возможность женщине чаще вступать в половые сношения, приносящие чувство удовлетворения. В то же время этот препарат усиливает половое влечение, повышает половое возбуждение, сексуальную восприимчивость, усиливает оргазм и половое удовлетворение. Препараты ДГЭА, принимаемые внутрь, улучшают половую функцию незначительно

(УДД-А). Прием тиболона по сравнению с трансдермальной эстроген-гестагенной терапией вызывает более выраженное улучшение сексуального здоровья (усиливает половое влечение, половое возбуждение, повышает сексуальную восприимчивость, половое удовлетворение) женщин в постменопаузе, у которых снижено половое влечение (УДД-В).

- Аффективные расстройства: эстрогены оказывают антидепрессивный эффект у женщин в перименопаузе, однако после наступления менопаузы этот эффект не выражен (УДД-В). Благоприятное действие эстрогенов особенно проявляется у женщин с одновременными климактерическими симптомами (УДД-С).
- Обмен веществ: эстрогенная и эстроген-гестагенная терапия вызывают незначительное повышение риска сахарного диабета 2-го типа. Под влиянием гормональной терапии происходит незначительное увеличение массы тела, жировой массы и накопление жира в области живота (УДД-В).
- Суставы: отмечается протективное действие эстрогенов на суставы, пораженные остеоартритом (УДД-В).
- Кости: эстрогенная и эстроген-гестагенная терапия препятствуют остеопорозу после наступления менопаузы, а также снижают частоту переломов бедренной кости и позвонков. Тиболон достоверно снижает частоту переломов позвонков и других костей при остеопорозе у женщин старше 60 лет. Ралоксифен снижает частоту переломов позвонков, но не влияет на частоту переломов бедренной кости (УДД-А).
- Летальность: гормональная терапия, проводимая у женщин моложе 60 лет или начатая в первые 10 лет после наступления менопаузы, ассоциирована с 40% снижением смертности (УДД-В).

Риск, связанный с гормональной терапией

- ВТЭ. Гормональная терапия повышает риск ВТЭ в 2 раза, а также риск, обусловленный другими факторами, такими как пожилой возраст, высокий ИМТ, тромбофилия, хирургические вмешательства и иммобилизация (УДД-А). Эстрогенные препараты для трансдермального применения не вызывают повышения риска ВТЭ (УДД-С), а ралоксифен повышает этот риск (УДД-А).
- ИБС. Результаты доклинических, а также экспериментальных исследований на животных и результаты обсервационных исследований подтверждают предположение о том, что эстрогены предупреждают развитие атеросклероза и снижают частоту коронарных событий. Отсутствие такого эффекта и повышение коронарного риска, отмеченное в исследовании Women's Health Initiative (Инициатива во имя здоровья женщин), по-видимому, связаны с поздним назначением гормональной терапии пожилым женщинам (спустя многие годы после наступления менопаузы). Тиболон не повышает риск ИБС (УДД-В).
- Инсульт. Пероральная эстрогенная и эстроген-гестагенная терапия стандартными дозами препаратов, проводимая женщинам в постменопаузе,

у которых нет других заболеваний, помимо климактерического синдрома, повышает риск инсульта примерно на треть (УДД-В). Однако эстрогены, назначаемые в малых дозах, на риск инсульта не влияют (УДД-С). Тиболон повышает риск инсульта, но только у пожилых пациенток, у пациенток более молодого возраста он на риск инсульта не влияет (УДД-А).

- Рак молочной железы. Монотерапия эстрогенными препаратами длительностью менее 5 лет может снизить риск рака молочной железы, если эта терапия начата в поздней постменопаузе. При длительности эстрогенной монотерапии более 5 лет риск развития рака молочной железы возрастает, особенно если терапию начинают в ранней постменопаузе. Риск инвазивного рака молочной железы после 3–5-летней эстроген-гестагенной терапии повышен и в дальнейшем продолжает повышаться. Риск рака молочной железы через 3 года после прекращения эстрогенной или эстроген-гестагенной терапии снижается до уровня, отмечаемого у женщин, которым не проводится гормональная терапия (УДД-В). Имеются данные, согласно которым прогестерон и, возможно, дидрогестерон в сочетании с эстрогенами не повышают риск рака молочной железы, если длительность терапии меньше 5 лет (УДД-С). Ралоксифен (УДД-А) и тиболон (УДД-В) снижают риск рака молочной железы. Тиболон повышает риск рецидивного рака молочной железы (УДД-А).
- Рак эндометрия. Системная монотерапия эстрогенами повышает риск рака эндометрия, в то время как эстроген-гестагенная терапия нет. Тиболон не индуцирует гиперплазию и рак эндометрия (УДД-А). Вагинальные препараты эстрадиола в дозе 7,5–25 мкг 2 раза в неделю не оказывают стимулирующего действия на эндометрий. Ралоксифен снижает частоту развития рака эндометрия (УДД-В).
- Желчнокаменная болезнь. Эстрогенная и эстроген-гестагенная терапия повышают риск желчнокаменной болезни (УДД-А). Однако при лечении трансдермальной формой эстрогенов или при назначении их внутрь в малых дозах риск этот ниже, чем в случае стандартных доз (УДД-С).
- Когнитивные функции. Гормональная терапия, начатая в возрасте до 60 лет, не улучшает память (УДД-А). Гормональная терапия, проводимая в среднем возрасте, по-видимому, не влияет на когнитивные функции. Однако гормональная терапия, начатая после 65 лет, повышает риск развития деменции (УДД-В).

Достоинства и недостатки гормональной терапии при назначении ее женщинам в возрасте 50–59 лет или менее чем через 10 лет после менопаузы

Для лучшего понимания достоинств и недостатков гормональной терапии в таблице 18-6 приведены события (как положительные, так и отрицательные), которые наблюдались в течение 5-летней эстрогенной и эстроген-гестагенной терапии, начатой у женщин в возрасте 50–59 лет или не позднее 10-го года «безгормонального» периода после наступления менопаузы.

Таблица 18-6 Анализ ожидаемой пользы и возможного риска при оптимальном сроке назначаемой гормональной терапии (пояснение в тексте) (цит. по: Santen, 2010)

Терапия	Ожидаемая польза	Недостатки
	на 1000 женщин за 5-летний период	
Эстрогенная терапия	0–1: не выявлено 1,1–5: снижение риска ИБС, рака молочной железы 5,1–10: снижение риска переломов и общей смертности >10: снижение риска заболевания сахарным диабетом 2-го типа	0–1: повышение риска заболевания раком толстой кишки, раком яичника 1,1–5: повышение риска ВТЭ, инсульта 5,1–10: не выявлено >10: повышение риска холецистита
Эстроген-гестагенная терапия	0–1: снижение риска ИБС, рака эндометрия 1,1–5: снижение риска переломов, рака толстой кишки 5,1–10: снижение общей смертности >10: снижение риска заболевания сахарным диабетом 2-го типа	0–1: повышение риска инсульта 1,1–5: повышение риска ИБС 5,1–10: повышение риска заболевания раком молочной железы, ВТЭ, холецистита >10: не выявлено

Численные данные в таблице 18-6 следует понимать следующим образом (на примере эстроген-гестагенной терапии): на 1000 женщин, которые в течение 5 лет получали оральную эстроген-гестагенную терапию, по сравнению с контрольной группой, в которую вошли женщины, не употреблявшие гормональных препаратов, заболевших сахарным диабетом 2-го типа оказалось по меньшей мере на 10 женщин меньше. Однако в то же время среди женщин, получавших в течение 5-летнего периода эстроген-гестагенную терапию, минимум у 10 по сравнению с контрольной группой появился холецистит.

Практические аспекты

Необходимость проведения терапии:

- диагностика и дифференциальная диагностика (см. гл. 18.5);
- показания к гормональной терапии: вазомоторные, урогенитальные симптомы и (в зависимости от принимаемых препаратов) первичная профилактика остеопороза.

Физикальное обследование:

- АД, масса тела, рост, ИМТ, окружность живота;
- профилактическое онкологическое обследование в соответствии с современными рекомендациями (www.dggg.de/leitlinien);
- при необходимости определение плотности костной ткани с помощью ДРА (см. 19.5.1);
- лабораторная диагностика: см. гл. 18.5; при необходимости определяют липидный профиль, уровень глюкозы натощак, коагулограмму.

Анализ ожидаемой пользы и возможного риска

При анализе ожидаемой пользы и возможного риска терапии следует учитывать следующие факторы:

- базовый риск серьезных заболеваний в данном возрасте;
- степень выраженности симптомов менопаузы;
- возраст наступления менопаузы;
- тип менопаузы (естественная, ятрогенная; преждевременная, ранняя, своевременная, поздняя);
- время, прошедшее после менопаузы;
- проводившаяся ранее гормональная терапия (дозы препаратов, путь введения, тип);
- сопутствующие заболевания;
- противопоказания к гормональной терапии (см. выше);
- достоинства и недостатки гормональной терапии (см. выше).

Для оценки базового риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочной железы, остеопороза и патологических переломов существуют валидированные онлайн-калькуляторы, с помощью которых можно рассчитать:

- риск перелома в течение предстоящих 10 лет: FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=de);
- риск заболевания раком молочной железы в течение предстоящих 5 лет: GAIL (www.cancer.gov/bcrisktool);
- риск заболевания инфарктом миокарда в течение предстоящих 10 лет: например PROCAM (www.chdtaskforce.de), ESC (www.escardio.org), Фрамингемское исследование сердца (www.nhlbi.nih.gov).

Начало гормональной терапии и контроль ее проведения

- Решение о назначении системной (пероральной или трансдермальной) или местной (вагинальной) гормональной терапии.
- Решение о назначении гестагенной, эстрогенной или эстроген-гестагенной терапии.
- При здоровой матке, перед тем как начать системную эстроген-гестагенную терапию, рекомендуется выполнить гестагенную пробу (см. 3.5.1):
  - при положительной пробе эстроген-гестагенную терапию начинают по прекращении кровотечения отмены;
  - при отрицательной пробе эстроген-гестагенную терапию рекомендуется начать немедленно.
- Информация о возможных побочных эффектах, которые возникают преимущественно в первые 6 недель и должны пониматься как признак передозировки и/или предрасположения к ней (5–10%).
- Лечение начинают с назначения по возможности низкой эффективной дозы препаратов и через 6 нед. проверяют эффективность терапии.
- Если действие препаратов выражено недостаточно, прибегают к постепенному ступенчатому повышению дозы.

- Если вазомоторные симптомы сохраняются, несмотря на повышение дозы и исключение других причин, целесообразно снова определить уровень гормонов в сыворотке крови и проконтролировать эффективность терапии:
  - эстрадиола валерат (при пероральном приеме): определяют E_2 через 2–10 ч после приема таблеток в первые 2 недели терапии. Равновесная концентрация E_2 составляет 70–80 пг/мл (257–294 пмоль/л) при дозе эстрадиола валерата 2 мг/сут.;
  - эстрадиоловый пластырь: определяют E_2 на 2-й день после наклеивания пластыря (препарат плохо всасывается [≤30%]). Равновесная концентрация E_2 составляет 30–65 пг/мл (110–239 пмоль/л) при дозе E_2 50 мкг/сут. и 60–110 пг/мл (220–404 пмоль/л) – при дозе E_2 100 мкг/сут.;
  - эстрадиоловый гель для трансдермального применения: определяют E_2 через 3–5 дней; равновесная концентрация E_2 составляет 70–90 пг/мл (257–330 пмоль/л) при дозе E_2 1,5 мг/сут. и 100–120 пг/мл (367–441 пмоль/л) – при дозе 3 мг/сут.
- Контрольное клиническое обследование проводят каждые 6 месяцев.
- Ежегодно следует переоценивать ожидаемую пользу от гормональной терапии и возможный риск. Это не означает, что автоматически следует предпринимать пробную попытку прекращения терапии.
- Под короткой гормональной терапией понимают терапию длительностью 2–3 года (не более 5 лет).
- Не ясно, как лучше отменять терапию, чтобы избежать рецидива вазомоторных симптомов, – постепенно или сразу. Если пероральный гормональный препарат надо отменять постепенно, то можно, например, уменьшать количество препарата на 1 таблетку в неделю или в месяц (*Внимание!* Такая отмена препарата не предусмотрена инструкцией!).
- При раннем (до 45 лет, см. гл. 17) или преждевременном (до 40 лет) наступлении менопаузы ЗГТ, если нет противопоказаний, необходимо продолжать, пока пациентка не достигнет 50-летнего возраста.

18.6.2 Методы комплементарной и альтернативной медицины

Комплементарная и альтернативная медицина (CAM – Complementary and Alternative Medicine) – собирательное понятие, объединяющее различные методы лечения и диагностические концепции, которые рассматриваются в качестве альтернативы или дополнения к научно обоснованным методам. В CAM выделяют два направления: традиционную европейскую медицину и традиционную неевропейскую медицину (табл. 18-7).

Несмотря на все более широкое применение натуральных средств в лечении климактерического синдрома, данных, доказывающих их эффективность, недостаточно или они вовсе отсутствуют. Во многом не ясны также последствия длительного лечения такими средствами. Так, полагают, что изофлавоноиды и отвар клопогона ветвистого благоприятно сказываются

Таблица 18-7 Классификация комплементарной и альтернативной медицины, используемая Национальным центром комплементарной и альтернативной медицины (http://nccam.nih.gov/health/whatiscam)

Методы	Комментарии
Традиционные методы с собственной теоретической системой и практической основой	• Традиционная европейская медицина: гомеопатия и народные методы лечения • Традиционная неевропейская медицина: традиционная китайская медицина (акупунктура), тибетская медицина и аюрведа
Психосоматические методы лечения	Йога, тайцзы, медитация, методы релаксации, метод Фельденкрайза или Александера
Методы лечения натуральными средствами	Травы, продукты питания, витамины, диеты
Мануальные методы	Остеопатия, мануальная терапия, массаж
Методы воздействия на биополе	Рэйки и бесконтактный массаж

Таблица 18-8 Натуральные средства, рекомендуемые при климактерическом синдроме

Вещество	Источники, доказывающие эффективность применения	Механизм действия	Комментарии
Изофлавоноиды* (фитоэстрогенные вещества, содержащиеся в сое, клевере), лигнаны (льняное семя), куместан (им богаты люцерна, клевер, соя), флавоноиды (хмель, красное вино)	По меньшей мере 23 РКИ	β-эстрогенные рецепторы	Данные противоречивы; эффективны при легких и умеренно выраженных вазомоторных симптомах у пациенток с нормальной перименопаузой или в ранней постменопаузе (особенно генистеин). Рекомендуемая суточная доза изофлавоноидов: 70–150 мг
Клопогон ветвистый (Cimicifuga racemosa)	По меньшей мере 6 РКИ	СМЭР, частичный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов и опиатных μ-рецепторов растительного происхождения	Данные противоречивы; эффективен при легких и умеренно выраженных вазомоторных симптомах у пациенток с нормальной перименопаузой или в ранней постменопаузе. Рекомендуемая суточная доза: 40–140 мг

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.
* NAMS, 2011.

на состоянии сердечно-сосудистой системы и костей. На риск заболевания раком молочной железы они не влияют (табл. 18-8; Borrelli et al., 2010).

Проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований целебного действия при климактерическом синдроме дудника китайского (Angelica sinensis), хмеля (Humulus lupulus), клубня ямса (Dioscorea villosa), женьшеня (Panax ginseng), масла ослинника двулетнего (Oenothera biennis), зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum) и гинкго двулопастного (Ginkgo biloba). Ни одно из этих растений, кроме хмеля, не оказывало существенного влияния на симптомы климакса.

К так называемым функциональным пищевым продуктам относятся про- и пребиотики, фитостерины и фитостанолы, а также балластные вещества. Пробиотики (лактобациллы) оказывают благоприятное влияние на влагалищную среду. Фитостерины и фитостанолы снижают уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП в крови, а при длительном применении – также на 20% риск ИБС.

Данные об эффективности акупунктуры, гомеопатии, йоги, тайцзы, медитации и добавок ДГЭА при вазомоторных симптомах неоднозначны, что, однако, можно объяснить недостаточно высоким качеством проведенных исследований.

18.6.3 Негормональное медикаментозное лечение

Из негормональных лекарственных средств, применяемых для облегчения проявлений климактерического синдрома, можно отметить антидепрессанты, противосудорожные и антигипертензивные препараты (Loprinzi et al., 2009).

Антидепрессанты

- СИОЗС:
  - пароксетин (10–20 мг/сут.);
  - флуоксетин (20 мг/сут.);
  - циталопрам (20 мг/сут.).
- СИОЗСН: венлафаксин (37,5–75 мг/сут.).

При ожидаемом 25% снижении интенсивности вазомоторных симптомов, связанном с эффектом плацебо, дополнительный эффект, оказываемый СИОЗС и СИОЗСН, позволяет уменьшить интенсивность этих симптомов на 40%. К возможным побочным эффектам СИОЗС и СИОЗСН относятся выраженная тошнота, ограничивающая активность пациентки, снижение аппетита, сухость во рту, повышенная утомляемость, а также расстройство сна и головная боль. При назначении антидепрессантов, особенно пароксетина, пациенткам, больным раком молочной железы, следует учесть возможное лекарственное взаимодействие с тамоксифеном, обусловленное подавлением активности изофермента цитохрома 2D6 (CYP2D6). Из антидепрессантов наименее выраженное влияние на CYP2D6 оказывает венлафаксин.

Противосудорожные препараты

- Габапентин (аналог γ-аминомасляной кислоты): назначают, постепенно повышая дозу до максимально допустимой суточной 900 мг, которую распределяют либо на 3 (по 300 мг 3 раза), либо на 2 (300–0–600 мг) приема.
- Прегабалин (изоформа габапентина, превосходящая его по силе действия): дозу постепенно повышают до 150 мг/сут. внутрь (75 мг 2 раза в сутки).

При ожидаемом 25% снижении интенсивности вазомоторных симптомов, связанном с эффектом плацебо, габапентин и прегабалин вызывают дополнительное уменьшение этих симптомов, которое в результате достигает 40–50%. К возможным побочным эффектам относятся повышенная утомляемость (20%), головокружение (13%), кожная сыпь и периферические отеки (7%). Сочетание СИОЗС и СИОЗСН с габапентином дополнительных полезных эффектов не имеет.

Антигипертензивные препараты

- Клонидин (агонист α_2-адренорецепторов центрального действия): применяется в виде пластыря в дозе 0,1 мг/сут. или внутрь в дозе 0,1–0,4 мг 3 раза в сутки.

В связи с возможными побочными эффектами (сухость во рту, запоры, сонливость) и менее выраженным уменьшением вазомоторных симптомов по сравнению с СИОЗС/СИОЗСН и габапентином клонидин применяется редко.

Литература

Bachmann GA. Vulvo-vaginal complaints, In: Lobo R (ed.) Treatment of the Postmenopausal Woman. New York: Raven Press 1994.

Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 2008; 11: 108–123.

Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. Maturitas 2010; 66: 333–343.

DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). Interdisziplinäre S3-Leitlinien. AWMF 015–062. www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-I-4-HT-2009-hp-methoden-tuer-hp.pdf

Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. Am J Med 2005; 118 Suppl 12B: 124.

Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause 2012; 19: 387–395.

Kühl H, Wiegratz I. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, 4. Aull. Bremen: Uni-Med 2008.

Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, Kimmick G, Lovato J, Gordon P, Pandya K, Guttuso T Jr, Barton D, Novotny P. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. J Clin Oncol 2009; 27: 2831–2837.

Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. Maturitas 1997; 27: 203–214.

NAMS (North American Menopause Society). The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). Menopause 2011; 18: 732–753.

NAMS (North American Menopause Society). The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. Menopause 2012; 19: 257–271.

Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Henderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M, Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocriol Metab 2010; 95 (7 Suppl. 1): s1–s66

Smetana GW. Approach to the patient with night sweats. 2012. www.uptodate.com (Online-Recherche 01.04.2013)

Smith T, Contestabile E. Executive summary: Canadian consensus on menopause and osteoporosis. J SOGC 2001; 23: 829–835.

19 Постменопаузальный остеопороз

19.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Остеопороз:** системное заболевание скелета, которое характеризуется уменьшением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и проявляется повышенной хрупкостью костей. В соответствии с классификацией, разработанной ВОЗ и основывающейся на определении плотности костной ткани (Т-критерий), выделяют остеопению как начальную стадию остеопороза (значение Т-критерия от –1 до –2,5) и остеопороз (Т-критерий < –2,5). Распространенность: Т-критерий < –2,5: 7% женщин 55 лет и 19% женщин 80 лет.
- **Манифестный остеопороз:** по меньшей мере один перелом вследствие остеопороза. Риск перелома на фоне остеопороза у женщин 50 лет составляет около 50%.

19.2 Введение

Остеопороз причисляют к социальным заболеваниям. Наиболее часто он наблюдается у женщин с существенным снижением уровня эстрогенов в крови в результате наступления менопаузы. Решающее значение для профилактики переломов костей имеет, прежде всего, знание факторов риска остеопороза, которое определяет проведение диагностики.

На рисунке 19-1 приведен диагностико-лечебный алгоритм, в котором учитываются базовая диагностика, включающая выявление факторов риска, исследование методами визуализации и выполнение лабораторных анализов (см. 19.5.1 и 19.5.2). При остеопорозе всегда рекомендуется базовая терапия (см. 19.6.1). Показания к специфической фармакотерапии (см. 19.6.2) на момент обследования определяются риском перелома в последующие 10 лет или значением Т-критерия. Контроль лечения обсуждается в главе 19.7.

19.3 Этиология

В основе остеопороза лежит несоответствие между образованием костной ткани и ее резорбцией.

- В 95% случаев остеопороз бывает первичным и преимущественно обусловлен наступлением менопаузы (возраст пациенток составляет 50–70 лет); соотношение женщин и мужчин в возрасте старше 70 лет составляет 2:1.
- В 5% случаев остеопороз бывает вторичным (табл. 19-1).
- Идиопатический остеопороз встречается редко.

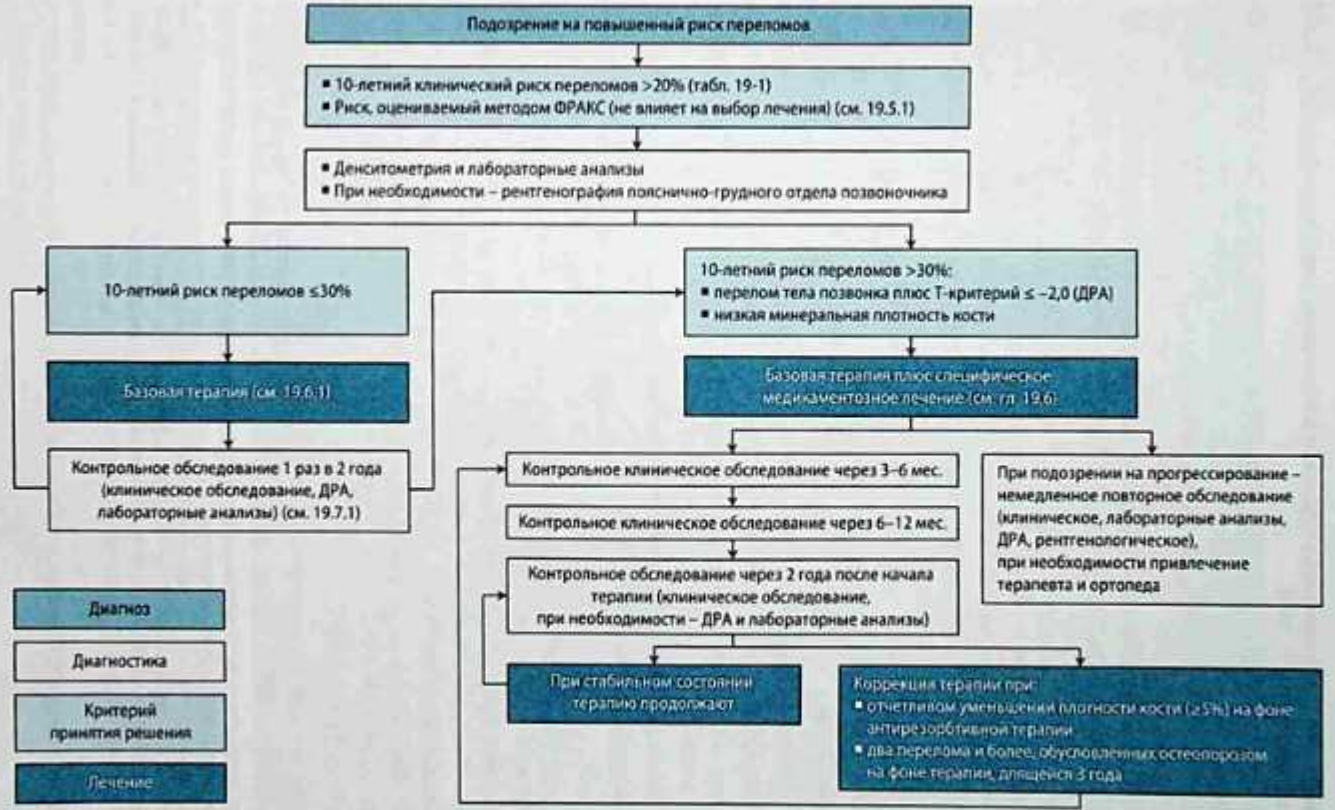


Рис. 19-1 Диагностико-лечебный алгоритм при остеопорозе.

Таблица 19-1 Факторы риска переломов и показания к диагностическим исследованиям (DVO, 2009)

Фактор	Возраст, годы		
	<50	50–60	>60
Перелом(ы) позвонков	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Пероральная глюкокортикоидная терапия >5,0 мг/сут.[1]	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Преднизолоновый эквивалент >3 мес.	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Синдром Кушинга	+ (D)	+ (D)	+ (B)
Субклинический гиперкортизолизм	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Первичный гиперпаратиреоз	+ (D)	+ (B)	+ (B)
Гипогонадизм, в том числе преждевременная менопауза (до 40 лет)		+ (D)	+ (A)
Терапия глитазонами		+ (B)	+ (B)
Недостаток СТГ при гипофизарной недостаточности		*	+ (A)
Переломы, не затрагивающие позвоночник		*	+ (A)
Терапия ингибиторами ароматазы		*	
Ревматоидный артрит			+ (A)
Проксимальный перелом бедренной кости у одного из родителей			+ (A)
Эпилепсия/прием противоэпилептических препаратов			+ (A)
Сниженная масса тела (ИМТ <20)			+ (A)
Курение			+ (A)
Частые падения (более 1 раза за последние 12 месяцев)			+ (A)
Иммобилизация (зависимость от посторонней помощи)			+ (A–B)
Сахарный диабет 1-го типа			+ (A)
Состояние после резекции желудка по Бильрот-II или гастрэктомии			+(A)
Уровень ТТГ <0,3 мЕД/л			+ (B)
Препараты, способствующие падениям (антидепрессанты, седативные)			+ (B–D)

[1] Граничные значения доз, приводимые различными международными медицинскими профессиональными сообществами, неодинаковы.

* Единичные случаи; «+» – показание к диагностическому исследованию (ДРА, иногда лабораторные анализы) при повышенном 10-летнем риске переломов тела позвонка и проксимального отдела бедренной кости (>20%); A, B, C, D – уровни достоверности доказательств (A – высокий, D – низкий).

19.4 Клиническая картина

В пользу остеопороза говорят следующие клинические особенности:
- частое отсутствие симптомов до первого перелома;
- патологическая склонность к переломам костей; спонтанные переломы;
- сутулая спина, появление горба и уменьшение роста тела (более чем на 3–4 см), появление кожных складок на спине, напоминающих по конфигурации фигуру «елочки» и обусловленных сращением тел позвонков между собой;
- отдаленные последствия переломов: снижение качества жизни, острая и хроническая боль, ограничение функции, усугубление симптоматики рефлюкс-эзофагита, склонность к переломам костей, склонность к запорам, затрудненное дыхание и повышенная летальность.

19.5 Диагностика

Целенаправленное обследование показано всем больным, у которых имеются клинические факторы риска (см. табл. 19-1), повышающие вероятность переломов, и факторы, которые могут быть причиной вторичного остеопороза (Рекомендации германских профессиональных обществ по проблемам остеологии: DVO, 2009).

19.5.1 Базовая диагностика

Анамнез и клиническое обследование
- Анамнез: оценка общего состояния, жалоб, факторов риска (см. табл. 19-1); переломы костей и падения, перенесенные и сопутствующие заболевания, а также принимаемые препараты, которые могут влиять на обмен веществ костной ткани или на падения.
- Клиническое обследование: измерение роста и массы тела, оценка риска падений с помощью краткой батареи тестов для оценки физической активности («short physical performance battery») или отдельных тестов, таких как «встань и иди» («timed-up-and-go»), вставания со стула («chair-rising-test»), тандемный тест (тесты: DVO, 2009).

Оценка риска переломов с помощью ФРАКС
Разработанный ВОЗ алгоритм ФРАКС (Fracture Risk Assessment) позволяет оценить 10-летнюю абсолютную вероятность перелома бедренной кости и 10-летнюю вероятность других тяжелых переломов (позвоночника, костей предплечья, проксимального отдела плечевой кости; www.shef.ac.uk/FRAX; Kanis et al., 2005). Определение 10-летней вероятности перелома методом ФРАКС основывается на знании возраста пациента и следующих факторов риска:
- уже произошедший перелом кости (после 40 лет, кроме переломов костей кисти, стопы и черепа);

- проксимальный перелом бедренной кости у одного из родителей;
- курение и употребление алкоголя (более 3 доз алкоголя в день; 1 доза = 285 мл пива, 30 мл водки или других крепких алкогольных напитков, 120 мл вина или 60 мл аперитива);
- ИМТ ≤20;
- глюкокортикоидная терапия (длительностью более 3 мес. с использованием преднизолона внутрь в дозе 5 мг или эквивалентного количества другого препарата) на момент проведения исследования или ранее;
- ревматоидный артрит;
- другие причины остеопороза, например сахарный диабет 1-го типа, несовершенный остеогенез взрослых, многолетний нелеченый гипертиреоз, гипогонадизм/ранняя менопауза (до 45 лет), хроническое неполноценное питание, нарушение всасывания в кишечнике, хронические заболевания печени.

На сегодняшний день ФРАКС является лучшим методом прогнозирования переломов, так как он основывается на оценке легко учитываемых факторов риска, применим к больным обоего пола и валидирован. Однако он имеет ряд недостатков: ФРАКС применим только у нелеченых больных (за исключением случаев, когда больные получали препараты кальция и витамин D) и состояние позвоночника не оценивается (ФРАКС – «беспозвоночный»). Не учитываются также скорость резорбции костной ткани, падения и ограничение подвижности. ФРАКС применим только у пациенток, которым 45 лет и более. Он также не дает ответа, при какой степени риска можно и нужно назначать специфическую терапию для профилактики переломов, так как для этого необходимо моделирование зависимости эффективности профилактики от затрат.

ФРАКС и измерение плотности костной ткани путем денситометрии (ДРА) не исключают, дополняют друг друга и имеют своей целью дальнейшее повышение ценности результатов ДРА в прогнозировании риска переломов.

Методы визуализации

Традиционное рентгенологическое исследование

- Обычная рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях показана в следующих случаях:
  - острая ограниченная боль в спине;
  - хроническая боль в спине неустановленной этиологии;
  - повышенный клинический риск переломов позвонков (пожилой возраст, укорочение роста тела начиная с 25-летнего возраста на несколько сантиметров или на 2 см и более при длительном наблюдении в динамике, расстояние между XII ребром и гребнем подвздошной кости менее 2 см, низкая плотность кости, периферические переломы в анамнезе).

  - *Внимание!* Свежий перелом тела позвонка при рентгенологическом исследовании часто остается незамеченным.
- В качестве альтернативы для выявления перелома можно выполнить денситометрию (в этом случае лучевая нагрузка на больного меньше, но качество изображения хуже).
- Сцинтиграфия скелета при подозрении на злокачественную опухоль (исключение составляет множественная миелома, при которой сначала выполняют МРТ).

Денситометрия

При выполнении денситометрии с помощью ДРА исследуют поясничные позвонки (обычно L_I–L_{IV}), тело бедренной кости и шейку бедренной кости (кости исследуют по отдельности или рассчитывают среднее значение плотности левой и правой бедренной кости). Для оценки 10-летнего риска перелома учитывается наименьшее из значений плотности поясничного позвонка, шейки бедренной кости и тела бедренной кости.

Денситометрическая классификация остеопороза основывается на рекомендациях ВОЗ, в которых приводятся только значения плотности кости, определенные для позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (табл. 19-2). В качестве референтного значения используют среднее значение у взрослых молодых людей (Т-критерий). В соответствии с Т-критерием 10% уменьшение плотности кости соответствует примерно –1 стандартному отклонению.

Z-критерий представляет собой результат сравнения измеренной плотности кости с плотностью кости здорового человека такого же возраста. Нормальное значение Z-критерия (> –1) показывает, что кость имеет плотность, типичную для здоровых лиц данного возраста. При определении показаний к терапии этот критерий имеет вспомогательное значение.

При множественных типичных остеопоротических переломах тел позвонков на рентгенограммах или при свежих чрезвертельных переломах бедренной кости, например у пациенток с множественной патологией, либо в случае методических и технических трудностей от определения плотности кости перед началом терапии можно отказаться.

Риск остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе (бедренной кости, тел позвонков, переломов невертебральной локализации) можно предсказать с помощью количественного УЗИ пяточной кости. Риск перелома костей, рассчитанный с помощью количественного УЗИ, не зависит

Таблица 19-2 Денситометрическая классификация остеопороза, предложенная ВОЗ

Плотность кости	Т-критерий
Нормальная	> –1
Остеопения	От –1 до –2,5
Остеопороз	< –2,5

от оценки риска методом ДРА, тем не менее для постановки диагноза, определения показаний к терапии и контроля ее эффективности выполнять количественное УЗИ пяточной кости не следует, так как этот метод недостаточно валидирован.

19.5.2 Лабораторная диагностика

Основная цель лабораторных исследований состоит в том, чтобы исключить или подтвердить наиболее распространенные причины вторичного остеопороза и другие остеопатии. При лабораторной диагностике определяют параметры, представленные в таблице 19-3. Показаниями к этим исследованиям являются:

- переломы, которые произошли в результате незначительной травмы;
- заболевания в анамнезе или патология, выявленная при клиническом обследовании, которая может обусловить вторичный характер остеопороза;
- значение Т-критерия < –2 при определении с помощью ДРА.

Рутинное биохимическое исследование мочи и/или крови для определения показателей метаболизма костной ткани не рекомендуется из-за недостаточной стандартизации методов. Однако такие исследования можно выполнять для контроля эффективности терапии: например, концентрация пиримидиновых сшивок в сыворотке крови используется в качестве маркера резорбции кости (т.е. остеокластической активности), а остеокальцина – в качестве маркера костеобразования (остеобластическая активность).

19.6 Лечение

19.6.1 Базовая терапия

Базовая терапия включает следующие меры.

- Достаточное поступление кальция (1000 мг/сут.) с пищей. Добавки кальция необходимы только в том случае, если его поступает меньше нормы. Общее количество кальция, поступающего в организм, не должно превышать 1500 мг/сут.
- По меньшей мере 30-минутное облучение лица и рук солнечным светом для стимулирования синтеза витамина D; если инсоляция недостаточна, необходимо дополнительно принимать витамин D в дозе 800–2000 МЕ/сут. внутрь или эквивалентное его количество еженедельно.
- Достаточное поступление с пищей витамина B_{12} и фолиевой кислоты.
- Сбалансированное питание с достаточным поступлением белков (≥1 г на 1 кг массы тела).
- Регулярные физические упражнения с формулированием целей, способствующие развитию силы и координации движений.
- Профилактика падений.

Таблица 19-3 Биохимические исследования, выполняемые для дифференциальной диагностики остеопороза (DVO, 2009)

Анализ	Интерпретация результата анализа
Лейкоцитарная формула	Необходима для диагностики заболеваний крови
Гемограмма, СОЭ, СРБ	Гемограмма и повышенные СОЭ и СРБ позволяют установить воспалительные заболевания как возможную причину деформации тел позвонков или поражение их опухолью
Уровень кальция	Повышен: первичный ГПТ или другие причины гиперкальциемии Снижен: вторичный ГПТ, нарушение всасывания в кишечнике
Уровень фосфата	Повышен: почечный (вторичный) ГПТ, почечная недостаточность (4-я стадия) Снижен: непочечный вторичный ГПТ, нарушение всасывания в кишечнике
Активность ЩФ	Повышена: остеомаляция
Активность γ-ГТ	Необходимо дифференцировать от повышения активности ЩФ, связанного с поражением печени
Клиренс креатинина и СКФ	Снижены: почечная остеопатия
Электрофорез белков крови	Диагностика множественной миеломы
Уровень ТТГ	Гипертиреоз (эндогенный или обусловленный приемом тироксина): <0,3 мЕД/л
Уровень 25(OH)-витамина D_3 при гипо-, гиперкальциемии (подозрение на неполноценное питание)	Дефицит витамина D
Нормальный уровень паратгормона на фоне гипо- или гиперкальциемии	Необходимо дифференцировать от вторичного ГПТ, гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью
Уровень ФСГ при аменорее у женщины моложе среднего возраста наступления менопаузы (51 год)	Дифференциальная диагностика преждевременной менопаузы и других причин гипогонадизма
Активность триптазы	Повышена при мастоцитозе
Маркеры резорбции костной ткани	Необходимы для оценки скорости перестройки костной ткани

ЩФ – щелочная фосфатаза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитываемая по клиренсу креатинина (мл/мин) (например, по формуле Кокрофта–Голта); γ-ГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ГПТ – гиперпаратиреоз.

Клиренс креатинина определяют по формуле Кокрофта–Голта (у женщин из-за сравнительно меньшей мышечной массы полученное значение умножают на 0,85):

- При определении уровня креатинина в плазме крови (мг/дл) и массы тела (кг):

$$C_{кр} = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{72 \cdot \text{креатинин в плазме крови}} \cdot 0{,}85$$

- При определении уровня креатинина в плазме крови (ммоль/л) и массы тела (кг):

$$C_{кр} = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{815 \cdot \text{креатинин в плазме крови}} \cdot 0{,}85$$

- Устранение или модификация факторов риска, таких как курение и чрезмерное употребление алкоголя и, если возможно, воздержание от приема препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани (глюкокортикоиды, противосудорожные, антитиреоидные и др.).
- Женщинам с ранним наступлением менопаузы (до 45 лет) следует взвесить возможность и целесообразность назначения ЗГТ, так как в течение 8–10 лет, следующих за наступлением менопаузы, уменьшение костной массы происходит особенно интенсивно по сравнению с более старшим возрастом (см. 18.6.1).

19.6.2 Специфическая терапия остеопороза

В данном разделе мы рассмотрим только лечение постменопаузального остеопороза (Рекомендации DVO, 2009). Лечение вторичного остеопороза рассматривается в курсе внутренней медицины (в руководствах по ревматологии, эндокринологии) и ортопедии.

Показания

До настоящего времени определение показаний к специфической терапии остеопороза и назначение препаратов привязывалось к измерению плотности костной ткани и определению Т-критерия. Это приводило к относительной «гипертерапии», особенно женщин молодого возраста, у которых, несмотря на диагностированный методами визуализации остеопороз, риск переломов меньше, чем у пожилых женщин, при одинаковом значении Т-критерия. Для учета возрастного фактора были разработаны различные математические модели, служащие теоретической основой приведенных ниже порогов назначения лечения.

- Теоретические показания к терапии остеопороза: 10-летний риск переломов тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости превышает 30% и снижено значение Т-критерия, определенного с помощью ДРА поясничных позвонков, проксимального отдела бедренной кости или ее шейки независимо от возраста и пола пациента. При условии 5-летней специфической медикаментозной терапии число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один случай перелома позвонка или перелома другой локализации, равно 15.
- Практические показания к терапии остеопороза:
  - перелом тел позвонков: перелом тела одного позвонка 2-й или 3-й степени (уменьшение высоты позвонка на 25–40% или более чем на 40%) либо множественные переломы 1–3-й степени независимо от возраста, если одновременно значение Т-критерия ≤ -2;
  - низкая плотность костной ткани независимо от пола, возраста и других факторов риска (табл. 19-4).

Повышение порога назначения терапии на +0,5 Т-критерия (например, начало лечения при Т = –2,5 вместо –3,0) возможно при одном из перечис-

Таблица 19-4 Показания к специфической медикаментозной терапии женщин с остеопорозом в зависимости от возраста и других факторов риска по данным DVO (2009)

Возраст, годы	Т-критерий (применим только при известном результате ДРА)				
	От –2,0 до –2,5	От –2,5 до –3,0	От –3,0 до –3,5	От –3,5 до 4,0	< –4,0
50–60	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
60–65	Нет	Нет	Нет	Да	Да
65–70	Нет	Нет	Да	Да	Да
70–75	Нет	Да	Да	Да	Да
>75	Да	Да	Да	Да	Да

ленных далее факторов риска, а повышение на +1,0 Т-критерия (например, начало лечения при Т = –2,0 вместо –3,0) – при двух и более из этих факторов: периферический перелом в возрасте старше 50 лет, одиночный перелом тела позвонка 1-й степени, проксимальный перелом бедренной кости у одного из родителей, многократные падения, иммобилизация, курение, субклинический гиперкортизолизм, первичный гиперпаратиреоз (который лечат консервативно), дефицит СТГ при гипофизарной недостаточности, уровень ТТГ в сыворотке крови <0,3 мЕД/л (и не поддается коррекции), эпилепсия, сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, состояние после резекции желудка по Бильрот-II или после гастрэктомии, прием ингибиторов ароматазы, явное уменьшение плотности бедренной кости (≥5%) при наблюдении пациента в течение 2 лет.

Примечание. Несмотря на то что деятельность Немецкого научного общества остеологии (DVO) охватывает все немецкоязычные страны, показания к специфической медикаментозной терапии при остеопорозе в этих странах различаются. В то время как ФРАКС является валидированным методом количественной оценки факторов риска остеопоротических переломов (с включением или без включения плотности кости), который разрабатывается с учетом специфики страны, где он должен применяться, и позволяет рассчитать 10-летний риск остеопоротических переломов, в руководстве, разработанном DVO, эти факторы риска категоризированы, поэтому в нем приводится повышенный порог назначения терапии, определяемый по результатам ДРА. И если, например, в Швейцарии ориентируются больше на ФРАКС, то в Германии придерживаются ступенчатой модели, предложенной DVO.

Специфическая медикаментозная терапия

К препаратам, имеющим большое значение в медикаментозной терапии остеопороза, относятся следующие средства (табл. 19-5).

- Бисфосфонаты: подавляют процесс деминерализации костной ткани и активность остеокластов.

Таблица 19-5 Медикаментозная терапия постменопаузального остеопороза: дозы препаратов, побочные эффекты, противопоказания

Препарат	Дозы	Побочные эффекты	Противопоказания
Бисфосфонаты			
Алендронат (Wells et al., 2008a)	• 10 мг/сут. внутрь • 70 мг/нед. внутрь (назначают также в сочетании с холекальциферолом)	Эзофагит, легкая гипокальциемия и гипофосфатемия, мерцание предсердий (данных недостаточно), некроз челюсти[1] (редко), боли в конечностях, костях, суставах (обычно преходящие)	Заболевания пищевода, неспособность оставаться в положении стоя или сидя в течение по меньшей мере 30 мин, гипокальциемия, беременность, кормление грудью, 3-я (частично), 4-я и 5-я стадии почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин)
Ризедронат (Wells et al., 2008a)	• 5 мг/сут. внутрь • 35 мг/нед. внутрь (назначают также с препаратами кальция и холекальциферолом)	Диарея, запор, боли в животе, некроз челюсти[1] (очень редко), боли в конечностях, костях, суставах (обычно преходящие)	Гипокальциемия, беременность, кормление грудью, 4-я и 5-я[2] стадии почечной недостаточности, заболевания пищевода, неспособность оставаться в положении стоя или сидя в течение по меньшей мере 30 мин. Дополнительные противопоказания при назначении ризедроната с кальцием: гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефролитиаз
Ибандронат	• 150 мг/мес. внутрь • 3 мг/квартал в/в	Острофазная реакция, некроз челюсти[1] (очень редко)	Гипокальциемия, беременность, кормление грудью, 4-я и 5-я[2] стадии почечной недостаточности
Золедронат	5 мг/год в/в	Острофазная реакция, мерцание предсердий (данных недостаточно), некроз челюсти[1] (очень редко)	См. Ибандронат
СМЭР			
Ралоксифен Базедоксифен (Silverman et al., 2008)	60 мг/сут. внутрь 20 мг/сут. внутрь	Приливы, ВТЭ, повышенный риск инсульта у пациенток, относящихся к группе повышенного риска, гриппоподобный синдром, судороги икроножных мышц, периферические отеки	Сохранная репродуктивная способность, ВТЭ в анамнезе, сниженная функция печени, холестаз, 4-я и 5-я[2] стадии почечной недостаточности, маточное кровотечение неустановленной природы

Препарат	Дозы	Побочные эффекты	Противопоказания
Прочие лекарственные средства			
Стронция ранелат (O'Donnell et al., 2006)	2 г/сут. внутрь	Головная боль, диарея, тошнота, DRESS-синдром (очень редко), кожные реакции	Беременность, кормление грудью, 4-я и 5-я[2] стадии почечной недостаточности; при повышенном риске ВТЭ отношение к применению стронция ранелата должно быть сдержанным
Деносумаб	60 мг каждые полгода п/к	Инфекции мочевых путей, инфекции верхних дыхательных путей, ишиалгия, кожная сыпь, боль в конечностях, запор, некроз челюсти[1] (редко)	Беременность, кормление грудью, гипокальциемия, 4-я и 5-я[2] стадии почечной недостаточности
Паратиреоидный гормон (паратгормон [1–84])	100 мкг/сут. п/к (максимальная длительность лечения 24 мес.)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, тошнота, рвота, головная боль, головокружение	Гиперкальциемия, беременность, кормление грудью, 4-я и 5-я[2] стадии почечной недостаточности, метаболические заболевания костей (например, гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), за исключением первичного остеопороза, повышение активности ЩФ неясной природы, выраженное снижение функции печени, лучевая терапия в анамнезе, проведенная по поводу костной патологии
Терипаратид (рекомбинантный человеческий паратгормон [1–34])	20 мкг/сут. п/к (максимальная длительность лечения 24 мес.)	Боли в конечностях	См. Паратгормон (1–84). Кроме того: злокачественные опухоли костей, в том числе метастатические; уролитиаз, выявленный ранее или на момент обследования. Применять препарат при почечной недостаточности можно только в том случае, если она не превышает 3-ю стадию
Гормональная терапия	См. 18.6.1	–	–

DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) – лекарственная энантема с эозинофилией и системные симптомы; ЩФ – щелочная фосфатаза.

[1] См. «Риск некроза челюсти»

[2] Клиренс креатинина <30 мл/мин.

- СМЭР: действуют через эстрогенные рецепторы, оказывая действие, характерное и для агонистов, и для антагонистов. *Внимание!* Точных данных об уменьшении частоты невертебральных переломов при лечении препаратами данной группы нет.
- Стронция ранелат (соль щелочноземельного металла): оказывает кальцийминетический эффект на катион-чувствительные рецепторы, стимулирует остеобласты и подавляет активность остеокластов.
- Деносумаб (биологический препарат): представляет собой человеческие моноклональные антитела, которые действуют на метаболизм костной ткани подобно остеопротегерину. Будучи антителом класса IgG_2 с очень высоким сродством к лиганду активатора ядерного фактора RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand), он подавляет его взаимодействие с RANK.
- Терипаратид: рекомбинантный фрагмент человеческого паратгормона, состоящий из 34 аминокислотных остатков, в отличие от обычного паратгормона, в котором содержится 84 аминокислотных остатка.
- ЗГТ: в последние годы вновь возрос интерес к ЗГТ в профилактике и лечении остеопороза у женщин после физиологической менопаузы (51 год), не предъявляющих жалоб (см. 18.6.1). При раннем (до 45 лет) и преждевременном (до 40 лет; см. гл. 17) наступлении менопаузы ЗГТ, как и прежде, играет важную роль, учитывая другие клинические последствия длительной эстрогенной недостаточности.
- Уровень достоверности доказательств по другим лекарственным средствам, снижающим риск переломов позвонков, менее высокий. К ним относятся альфакальцидол, кальцитонин, этидронат, фториды и нандролона деканоат. Снижение риска периферических переломов под влиянием этих препаратов, кроме альфакальцидола, не доказано. Показанием к их применению является непереносимость препаратов, эффективность которых уже доказана, а также предпочтение пациенток.

Риск некроза челюсти

К факторам риска некроза челюсти относятся внутривенная терапия бисфосфонатами, злокачественная опухоль и противоопухолевая терапия, экстракция зуба, вживление зубного имплантата, плохо подогнанные зубные протезы, глюкокортикоидная терапия, курение, заболевания зубов. Риск некроза челюсти при пероральном приеме бисфосфонатов в связи с остеопорозом составляет 1:10 000–1:100 000. Данных о риске некроза челюсти при внутривенной терапии остеопороза бисфосфонатами пока слишком мало.

Практические аспекты оценки риска при назначении терапии остеопороза:

- В рекомендациях первого уровня достоверности (S1), разработанных Немецким обществом челюстно-лицевой хирургии (DGMKG), различий в показаниях к терапии бисфосфонатами нет и признается необходимость санации очагов инфекции перед началом терапии (DGMKG, 2007).

- Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) не считает необходимым обращаться к стоматологу перед началом терапии бисфосфонатами. Однако если планируется относительно большое стоматологическое вмешательство и пациентка получает бисфосфонатную терапию более 3 мес., то за 3 мес. до вмешательства бисфосфонатную терапию рекомендуется прекратить (AAOMS, 2009).

Стратегия лечения

Терапия постменопаузального остеопороза проводится пожизненно. Поэтому, подбирая препараты, необходимо, наряду с их эффективностью в предупреждении переломов костей, учитывать также и другие факторы, такие как возраст пациентки, сопутствующие заболевания, стоимость лечения, способ применения, дополнительные положительные эффекты, безопасность препарата и его переносимость.

Кроме того, поскольку период наблюдения больных при исследовании большинства препаратов не превышал 10 лет, целесообразно разработать стратегию последовательной терапии, которая должна удовлетворять вышеописанным критериям и позволит продолжать лечение более 10 лет (Cooper et al., 2012). Далее приведены советы по назначению лечения; пример секвенциальной терапии постменопаузального остеопороза представлен на рисунке 19-2 (Hadji et al., 2011).

- Если у пациентки с постменопаузальным остеопорозом имеются также вазомоторные симптомы, целесообразно назначить ЗГТ (см. 18.6.1).
- Если у женщины с постменопаузальным остеопорозом нет вазомоторных симптомов или они прошли, то ЗГТ, соответственно, не нужна или ее необходимо заменить на прием препаратов группы СМЭР (см. гл. 2.3), используя их дополнительные полезные эффекты, способствующие снижению риска заболевания раком молочной железы (например, в США разрешен ралоксифен для «профилактики рака молочной железы у женщин с постменопаузальным остеопорозом» и «профилактики рака молочной железы у женщин в постменопаузе, у которых повышен риск рака молочной железы»).

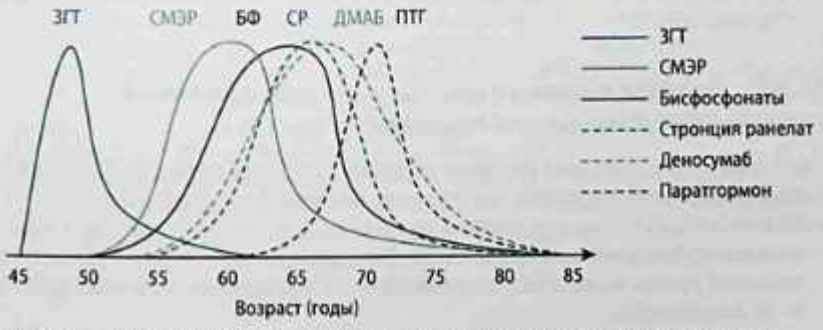


Рис. 19-2 Пример секвенциальной терапии постменопаузального остеопороза.

- Если повышен риск ВТЭ или отмечается возрастное повышение риска ВТЭ, препараты группы СМЭР следует заменить на бисфосфонаты, деносумаб или терипаратид.
- Если повышен риск невертебральных переломов, следует с самого начала назначить бисфосфонаты, стронция ранелат, деносумаб или терипаратид.
- Комбинировать бисфосфонаты со средствами ЗГТ, паратгормоном или препаратами группы СМЭР не рекомендуется.

19.7 Контроль лечения

19.7.1 Пациентки, получающие только базовую терапию

Если пациентка получает только базовую терапию, при наблюдении за ее состоянием выполняются:

- контроль факторов риска, выявленных при первичном обращении, путем регулярно проводимого обследования через индивидуально подбираемые интервалы;
- полное обследование 1 раз в 2 года;
- выяснение причины боли, если она имеется, оценка активности пациентки, выявление факторов риска, коррекция базовой терапии, измерение массы тела и роста;
- контрольное исследование с помощью ДРА не ранее чем через 2 года;
- снижение порога назначения специфической медикаментозной терапии остеопороза на 0,5 (Т-критерий), если выявлено явное уменьшение плотности бедренной кости (≥5%) за 2-летний период;
- контрольное выполнение лабораторных исследований при выявлении первых клинических признаков или при граничных значениях лабораторных параметров либо при подозрении на патологические сдвиги;
- рентгенологическое исследование для исключения переломов позвонков, если отмечается уменьшение роста более чем на 2 см или появились острые боли в спине;
- продолжение базовой терапии, пока отмечается повышенный риск переломов костей.

19.7.2 Базовая терапия в сочетании со специфической медикаментозной терапией

Если пациентка получает базовую терапию в сочетании со специфической медикаментозной терапией, наблюдение включает следующие опции.

- Сначала 1 раз в 3 мес., а затем 1 раз в 6–12 мес. показан контроль выявленных при первичном обращении факторов риска и выполнения предписаний врача, выяснение переносимости препаратов и причины боли, если она имеется.

- Полное контрольное обследование, включая (при необходимости) измерение плотности костной ткани с помощью ДРА через 2 года, а в случае признаков прогрессирования остеопороза – незамедлительное выполнение соответствующих исследований (ДРА, рентгенологического, лабораторного).
- Для оценки эффективности медикаментозной терапии значение измерения плотности костной ткани весьма условно. Отсутствие увеличения плотности костной ткани на фоне антирезорбтивной медикаментозной терапии не является признаком слабой антипереломной эффективности.
- Терапию следует пересмотреть, если:
  - отмечается явное уменьшение плотности костной ткани (≥5%) на фоне антирезорбтивной терапии;
  - произошли 2 и более перелома костей за 3 года на фоне терапии.
- Специфическую медикаментозную терапию продолжают в зависимости от степени риска переломов костей. В настоящее время нет достаточных доказательств целесообразности прекращения или, наоборот, продолжения специфической терапии после истечения срока, в течение которого, согласно результатам рандомизированных исследований, происходит снижение риска переломов костей. Некоторые авторы рекомендуют устраивать «терапевтические каникулы» длительностью от 1 года до 5 лет у пациенток, принимавших в течение 5 лет бисфосфонаты, которые привели к снижению риска переломов костей.

Литература

AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons). Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update, www.aaoms.org

Cooper C, Reginster JY, Cortet B, Diaz-Curiel M, Lorenc RS, Kanis JA, Rizzoli R. Longterm treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Curr Med Res Opin 2012; 28: 475–491.

DGMKG (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie). Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. S3-Leitlinie. AMWF 007–091. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007–0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012–04.pdf

DVO (Dachverband Osteologie e. V.). DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter. Osteologie 2009; 4: 304–324. www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie%202009 %20Langfassung_Druck.pdf; Kurzfassung unter www.dv-osteologie.org

Hadji P, Lippuner K, Concin H, Scharia S, Birkhäuser M, Fahrleitner-Pammer A, Stute P, Finkenstedt G, Resch Fi, Defèr A, Minne H-W, Ringe JF, Dimai H, Ziller V. Statement der trinationalen Expertenrunde Osteoporose. Die individualisierte Osteoporosebehandlung: Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen. J Miner Stoffwechs 2011; 18 (Sonderheft 2): 35–42.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16: 581–589.

O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD005326. Review.

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008; 23: 1923–1934.

Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008a; (1): CD001155.

Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008b; (1): CD004523.

20 Эндометриоз

20.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Эндометриоз:** экстраэндометриальное расположение или «отселение» ткани, которая схожа с базальным слоем эндометрия. Распространенность: примерно у 5–10% женщин в репродуктивном периоде, примерно у 50% женщин, жалующихся на хроническую боль внизу живота, и примерно у 20–50% женщин, страдающих бесплодием.
- **Стадии эндометриоза:** существует классификация распространения эндометриоза, например, разработанная ASRM (1997; табл. 20-1). Однако

Таблица 20-1 Классификация эндометриоза, предложенная ASRM (1997; с изменениями)

	Эндометриоз	<1 см	1–3 см	>3 см
Брюшина	**Поверхностный**	1	2	4
	Глубокий	2	4	6
Яичники	**R поверхностный**	1	2	4
	R глубокий	4	16	20
	L поверхностный	1	2	4
	L глубокий	4	16	20
	Облитерация прямокишечно-маточного углубления	Частичная	–	Полная
		4	–	40
	Спайки	Вовлечено <1/3	Вовлечено 1/3–2/3	Вовлечено >2/3
Яичники	**R нежные**	1	2	4
	R плотные	4	8	16
	L нежные	1	2	4
	L плотные	4	8	16
Маточные трубы	**R нежные**	1	2	4
	R плотные	4[1]	8[1]	16
	L нежные	1	2	4
	L плотные	4[1]	8[1]	16

L – левый (левая), R – правый (правая).

[1] При полной дистальной обструкции маточной трубы количество баллов составляет 16.

I стадия (минимально выраженный эндометриоз): 1–5 баллов; II стадия (легкие проявления эндометриоза): 6–15 баллов; III стадия (умеренно выраженный эндометриоз): 16–40 баллов; IV стадия (тяжелый эндометриоз): >40 баллов.

стадии эндометриоза по ASRM (от I [минимально выраженный эндометриоз] до IV (обширный эндометриоз]) не коррелируют с интенсивностью болевого синдрома и только условно коррелируют с нарушением фертильной функции.

- **Течение эндометриоза:** из выявленных при лапароскопии очагов эндометриоза примерно треть подвергается обратному развитию, еще треть остается без изменений и треть прогрессирует (Sutton et al., 1997).
- **Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом:** бесплодие, обусловленное нарушением функции яичников (эндометриома яичника, сниженный овариальный резерв, нарушение созревания яйцеклетки и т.д.), нарушением проходимости маточных труб (нарушение перистальтики маточных труб, непроходимость маточных труб, спаечный процесс, препятствующий попаданию яйцеклетки в просвет маточной трубы, и т.д.) и нарушением имплантации плодного яйца (иммунологические причины и иногда аденомиоз матки).
- **Аденомиоз матки:** поражение миометрия эндометриозом, часто проявляющееся дисменореей, нарушением менструального цикла и снижением фертильной функции.

20.2 Введение

Эндометриоз – заболевание, лечение которого требует не только участия узких специалистов-гинекологов, но и междисциплинарного подхода, и особенно сотрудничества с хирургами. Помощь специалистов по гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицине особенно нужна при гормональном лечении эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия. Поэтому далее мы подробно остановимся на этих двух вопросах. Дополнительные сведения можно получить в рекомендациях первого уровня достоверности (S1) «Диагностика и терапия эндометриоза» и соответствующем обзоре (Giudice, 2010). Диагностико-лечебный алгоритм при подозрении на эндометриоз представлен на рисунке 20-1.

20.3 Этиология

Выдвинуто несколько теорий развития эндометриоза. В целом эндометриоз развивается из органов, которые происходят из мюллеровых протоков. Это подтверждается отсутствием эндометриоза у женщин с агенезией мюллеровых протоков и у мужчин.

► **Имплантационная теория.** Наиболее убедительной теорией эндометриоза является имплантационная. Согласно этой теории клетки эндометрия во время менструаций достигают по маточным трубам брюшной полости (ретроградная менструация) и имплантируются в брюшину при благоприятных иммунологических условиях. В пользу этой теории говорит тот факт, что у женщин с аменореей эндометриоз встречается редко, а также

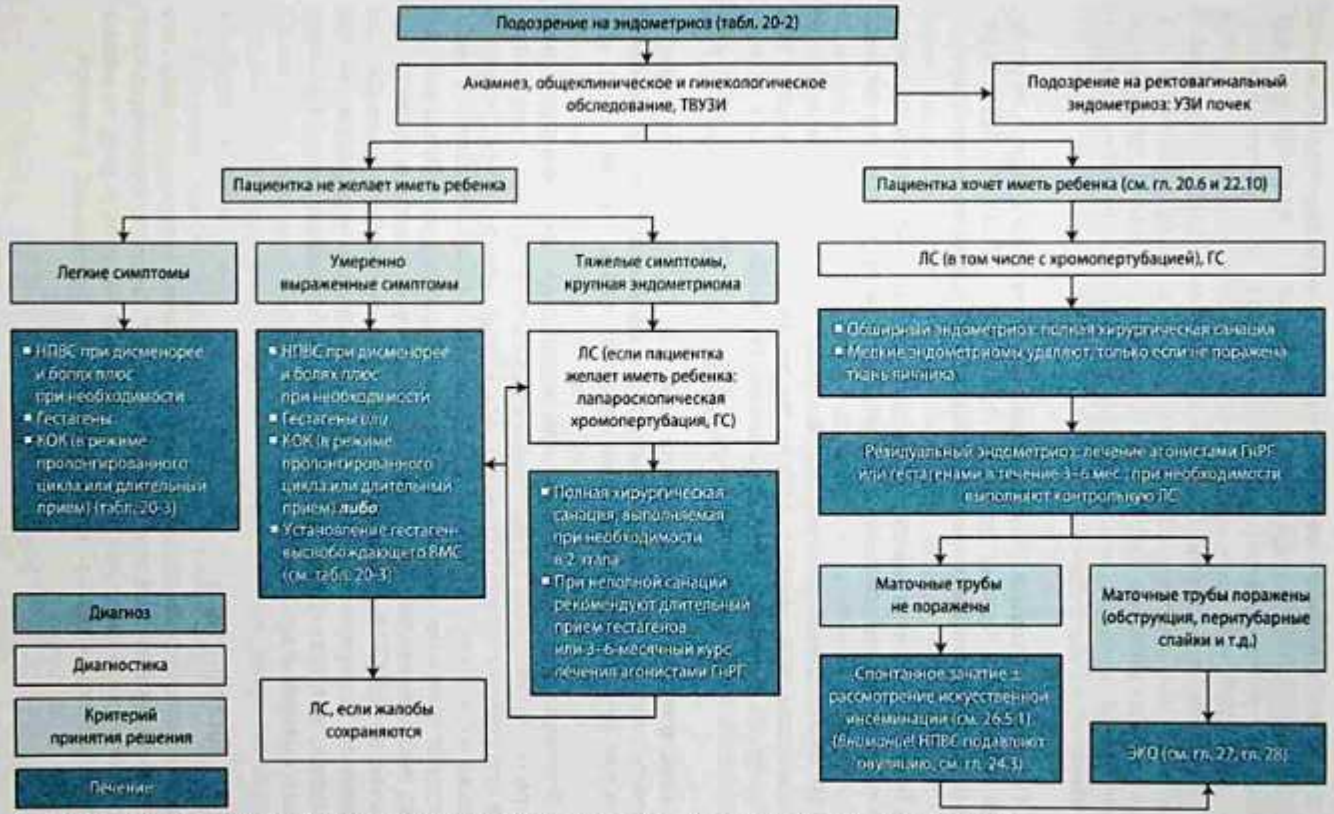


Рис. 20-1 Диагностико-лечебный алгоритм при эндометриозе. ГС – гистероскопия, ЛС – лапароскопия.

то, что выскабливание полости матки, при котором отделяется множество клеток базального слоя эндометрия, часто ассоциируется с развитием эндометриоза, а очаги эндометриоза большей частью располагаются вблизи маточных труб, в полости малого таза и в области сигмовидной кишки. На основании этой теории разработана концепция лечения эндометриоза гормональными препаратами, которые подавляют менструальную функцию, вызывая атрофию эндометрия, и тем самым, с одной стороны, препятствуют образованию новых очагов эндометриоза, с другой – подавляют активность уже имеющихся.

► **Теория метаплазии.** Данная теория объясняет эндометриоз метаплазией клеток мюллеровых протоков. Этим можно объяснить экстраперитонеальную локализацию очагов эндометриоза, например во влагалище.

► **Теория гематогенной диссеминации.** В пользу этой теории говорит выявление очагов эндометриоза редкой локализации, например в легких.

► **Иммунологическая теория.** Иммунологическая теория развития эндометриоза подкрепляется фактом повышенной частоты аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей, таких как рак яичника эндометриоидного и светлоклеточного типа, у женщин, больных эндометриозом.

► **Генетическая теория.** Повышенная частота эндометриоза у сестер и дочерей женщин, больных эндометриозом, свидетельствует о возможной роли генетического фактора в происхождении этой патологии.

► **Факторы риска.** Факторами риска, способствующими развитию эндометриоза, являются обструкция путей оттока менструальной крови, например при рудиментарном роге матки, не сообщающемся с полостью матки, а также воздействие эстрогенов в течение длительного времени и в высоких дозах (например, при раннем наступлении менархе, поздней менопаузе), высокая концентрация эндогенных эстрогенов, а также ановуляторные циклы при СПЯ. И, соответственно, при многократной беременности в анамнезе и длительном периоде лактации риск эндометриоза низкий, так как указанные факторы ассоциированы с высокой концентрацией прогестерона в сыворотке крови и аменореей.

20.4 Диагностика

Важной клинической особенностью эндометриоза является тот факт, что ни степень распространения его очагов, ни его градация, например в соответствии с классификацией ASRM (см. табл. 20-1), не коррелируют с болевым синдромом и лишь условно коррелируют с фертильной функцией.

Таблица 20-2 Частота различных симптомов при эндометриозе

Симптомы	Частота, %
Вторичная дисменорея	70
Гиперменорея/меноррагия	30
Диспареуния	30
Дизурия/дисхезия	5
Ультразвуковые симптомы эндометриоза	30

20.4.1 Анамнез

На первом плане в процессе диагностики эндометриоза стоят анамнестические данные, которых часто оказывается достаточно, чтобы заподозрить эндометриоз (табл. 20-2). Ведущим симптомом заболевания является дисменорея, часто в виде болей внизу живота, появляющихся перед менструацией и длящихся несколько дней. Клиническая картина отличается значительным разнообразием, поэтому для постановки диагноза наряду со сбором анамнеза необходимы данные клинического обследования и УЗИ.

20.4.2 Клиническое обследование

О возможном эндометриозе говорят выявленная у пациентки опухоль яичника, наличие болезненной резистентности тканей при исследовании влагалища, прямокишечно-маточного углубления, отклонение матки в ту или иную сторону (чаще влево, чем вправо) и ограниченная смещаемость внутренних половых органов вплоть до картины «замерзшего таза».

20.4.3 Исследование методами визуализации

С помощью УЗИ можно достоверно диагностировать только эндометриоидные кисты яичников (эндометриомы). В отличие от овариальных кист, в которые произошло кровоизлияние и которые при УЗИ напоминают эндометриомы, при постменструальном исследовании через 1–2 мес. размеры эндометриомы остаются неизменными или даже увеличиваются. Кроме того, возможны изменения положения матки и яичников, а также ограничение смещаемости внутренних половых органов (непрямые ультразвуковые признаки).

При подозрении на атипичную или глубокую локализацию эндометриоза в области ректовагинальной перегородки целесообразно, особенно перед операцией, выполнить МРТ. При УЗИ почек можно выявить застой мочи в почке и визуализировать мочеточник.

20.4.4 Оперативная диагностика

Подтвердить диагноз при подозрении на эндометриоз можно только гистологически во время хирургического вмешательства, которое всегда целесообразно выполнять, если пациентка хочет иметь ребенка. При глубоком инфильтрирующем эндометриозе, локализующемся в прямокишечно-маточном углублении, следует обязательно выполнить УЗИ почек для исключения гидронефроза.

20.4.5 Биохимическая диагностика

Опухолевый маркер CA125, который раньше часто определяли, не имеет какого-либо значения ни для диагностики эндометриоза, ни для наблюдения в динамике.

20.5 Лечение

Решение о методе лечения – хирургическом или медикаментозном – принимается индивидуально с учетом жалоб пациентки, ранее выполненных операций и желания иметь ребенка.

20.5.1 Хирургическое лечение

Если пациентка желает иметь ребенка, при сохраняющихся, несмотря на медикаментозную терапию, симптомах, а также при эндометриомах яичника или болезненной глубокой эндометриоидной инфильтрации показана полная хирургическая санация в специализированном центре.

20.5.2 Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия (табл. 20-3) показана при послеоперационной боли, неполной хирургической санации эндометриоза или если хирургическая санация по тем или иным причинам не может быть выполнена. Медикаментозная терапия не может компенсировать неполную хирургическую санацию.

Наиболее эффективно лечение с помощью агонистов ГнРГ в сочетании с гормональной терапией «прикрытия» или без нее. Такое лечение существенно удлиняет промежуток времени между хирургическим вмешательством и возобновлением боли. Другие варианты гормональной терапии, например назначение КОК или чисто гестагенных препаратов, также уменьшают болевой синдром. Даназол, несмотря на его эффективность, из-за побочных эффектов, связанных с его андрогенным действием, больше не применяется.

Таблица 20-3 Медикаментозная терапия эндометриоза

Терапия	Механизм действия	Препарат (пример)	Побочные эффекты и их лечение	Эффективность и ее оценка
НПВС	Подавляют синтез простагландинов в эндометрии и очагах эндометриоза и облегчают боль	• Ибупрофен в дозе 400–600 мг внутрь 3 раза в сутки • Индометацин в дозе 75–150 мг/сут. внутрь	Боли в области желудка: снижают дозу, назначают антациды, блокаторы H_2-рецепторов	• По-видимому, оказывают только обезболивающее действие • Применимы и в тех случаях, когда пациентка хочет иметь ребенка
Гестагены	• При высоких дозах – подавление овуляции • Аменорея • Атрофия очагов эндометриоза	• Диеногест (Визанна®) в дозе 2 мг/сут. внутрь • Дезогестрел (Чарозетта®) в дозе 0,075–1,5 мг/сут. внутрь	• Кровотечение «прорыва», особенно в первые месяцы применения: – при кровотечении дозу повышают в 2 раза, например, в течение 5 дней – во время кровотечения дополнительно назначают эстрадиол (например, 1 мг), например, в течение 5 дней – чтобы вызвать менструацию, препарат отменяют на 5 дней • Персистирование аменореи после прекращения приема препарата: необходимо избегать применения депонированных препаратов • Увеличение массы тела, нагрубание молочных желез, депрессия: уменьшают дозу или меняют препарат	• Диеногест столь же эффективен при боли, как агонисты ГнРГ, но не вызывает уменьшения массы костной ткани и реже вызывает приливы • Повышенный риск увеличения массы тела, нагрубания молочных желез и развития депрессии (в основном при приеме высоких доз)
ЛНГ-ВМС	• Атрофия эндометрия • Аменорея	ВМС Мирена®	Межменструальное кровотечение: дополнительно на 3 мес. назначают эстроген-гестагенные препараты, подавляющие овуляцию (см. рис. 8-2)	• Особенно эффективно при боли, связанной с менструацией • По-видимому, не влияет на очаги эндометриоза

Таблица 20-3 (*окончание*)

Терапия	Механизм действия	Препарат (пример)	Побочные эффекты и их лечение	Эффективность и ее оценка
Комбинированные препараты, подавляющие овуляцию	• Подавление овуляции • Аменорея (режим пролонгированного цикла или длительный прием) • Атрофия очагов эндометриоза (при однофазных препаратах)	В основном «усиленные» монофазные КОК, принимаемые в режиме пролонгированного цикла, например 30 мкг ЭЭ плюс левоноргестрел внутрь	• Кровотечение «прорыва», особенно в первые месяцы применения: – дополнительно назначают гестаген (препараты см. выше, в разделе «Гестагены») во время кровотечения, например, сроком на 5 дней – чтобы вызвать менструацию, прием препарата прекращают на 5 дней • При увеличении массы тела, нагрубании молочных желез, депрессии препарат меняют • См. также рис. 8-3	• Особенно эффективны при боли, связанной с менструацией • Действие на очаги эндометриоза не доказано, однако наличие гестагена в препарате делает такое действие вполне вероятным
Агонисты ГнРГ	• Гипогонадизм с гипоэстрогенемией (обратимая псевдоменопауза) • Аменорея • Атрофия очагов эндометриоза	• Депонированный препарат ГнРГ каждые 1–3 месяца в течение 3–6 мес. подкожно • Назальный спрей, например Нафарелин в дозе 200 мкг 2 раза в сутки в течение 3–6 мес.	• Приливы, головная боль, сухость слизистой оболочки влагалища, расстройство сна, депрессия: необходимо «прикрытие» эстрогенами • Уменьшение массы костной ткани (примерно на 5% за 6 мес.): необходимо «прикрытие» эстрогенами	• Облегчают боль • Уменьшают массу костной ткани, поэтому рекомендуется применять не более 3–6 мес. • Из-за выраженных приливов рекомендуется «прикрытие» эстрогенами

Терапия	Механизм действия	Препарат (пример)	Побочные эффекты и их лечение	Эффективность и ее оценка
Агонисты ГнРГ в сочетании с терапией «прикрытия» малыми дозами эстрогенов	См. Агонисты ГнРГ. Гормональная терапия «прикрытия» уменьшает побочные эффекты, обусловленные выраженной гипоэстрогенемией, которую вызывают агонисты ГнРГ. Полагают, что при уровне эстрогенов в сыворотке крови 30–45 пг/мл (110–165 пмоль/л) плотность кости сохраняется, а стимулирующий эффект на эндометрий не проявляется (Barbieri, 1992)	См. Агонисты ГнРГ. Терапию дополняют, по возможности, малыми дозами эстроген-гестагенных препаратов начиная с 1-й недели лечения агонистами ГнРГ, например: • эстрадиол в дозе 0,5–1 мг плюс гестаген норэтистерона ацетат внутрь • тиболон в дозе 1,25–2,5 мг/сут. внутрь • эстрадиол в дозе 25–50 мкг/сут. чрескожно плюс гестаген, например норэтистерон	Приливы, головная боль, сухость слизистой оболочки влагалища, расстройства сна, депрессия: повышают дозу эстрогена	Эффект от терапии такой же, как при назначении только агонистов ГнРГ, но побочные эффекты менее выражены Костная масса не уменьшается При повышенном образовании эндогенных эстрогенов, например при гиперандрогенемии, дозу препаратов «прикрытия» снижают
Ингибиторы ароматазы	Снижение синтеза эстрогенов в яичниках и очагах эндометриоза	• Летрозол в дозе 2,5 мг/сут. внутрь • Анастрозол в дозе 1 мг/сут. внутрь	Приливы, головная боль, сухость слизистой оболочки влагалища, расстройство сна, депрессия: • дозу препаратов снижают *или* • терапию прерывают	Эффективно облегчают боль (данных недостаточно)

20.5.3 Дополнительная терапия

Дополнительная терапия включает акупунктуру, физиотерапию, различные методы альтернативной и комплементарной медицины. Эффективность ее проверена в небольших исследованиях. Однако имеющиеся данные по этим методам лечения пока недостаточны.

20.5.4 Аденомиоз матки

Вылечить аденомиоз матки хирургическим путем практически невозможно, разве что путем гистерэктомии, если пациентка больше не собирается рожать. Для устранения боли, а также перед лечением бесплодия целесообразна пробная гормональная терапия, например агонистами ГнРГ. Однако эффективность такой терапии пока не доказана.

20.6 Эндометриоз и бесплодие

Бесплодие нередко бывает связано с эндометриозом. Механизм такой связи многогранен (см. определения в начале главы), и не все его звенья однозначно доказаны. По-видимому, речь идет о многофакторном генезе бесплодия с преобладанием тех или иных факторов у разных пациенток.

В принципе, даже легкая форма эндометриоза может оказаться причиной бесплодия. Так, хирургическая санация с аблацией очагов эндометриоза при его легкой форме (I и II стадия по классификации ASRM) повышает частоту зачатия и число живорожденных детей (Jacobson et al., 2002), в то время как медикаментозная терапия в «чистом виде» при нерезко выраженном эндометриозе неэффективна.

В принципе, при бесплодии и подозрении на эндометриоз на основании анамнеза, результатов клинического обследования и УЗИ всегда необходимо выполнять лапароскопию для уточнения диагноза и хирургическую санацию брюшной полости. Она включает иссечение спаек для восстановления проходимости маточных труб и возможности проникновения в них яйцеклетки, а также полное иссечение эндометрион яичников. Если размер эндометрион <2–3 см, подход к удалению их должен быть индивидуальным, так как, хотя иссечение и улучшает фертильную функцию, в то же время уменьшает овариальный резерв, который является необходимой предпосылкой фертильной функции.

Хирургическая санация необходима также перед лечением бесплодия с помощью ЭКО. Если она невозможна, следует предложить пациентке 3–6-месячный курс лечения агонистами ГнРГ, что значительно повышает показатель живорождения (Sallam et al., 2006). Следует отметить, что такое предварительное лечение приводит к уменьшению количества получаемых яйцеклеток, что важно при низком овариальном резерве.

Литература

ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67: 817–821.

Barbieri RE. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 740–745.

DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). Diagnostik und Therapie der Endometriose. S1-Leitlinie. AWMF 015–045. www.awmf.org/leitlinien.html

Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med 2010; 362: 2389–2398.

Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD001398.

Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arid A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (I VF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; I: CD004635.

Sutton CI, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. Fertil Steril 1997; 68: 1070–1074.

Репродуктивная медицина

21 Введение

По данным статистики, не может иметь детей каждая десятая пара. Соответственно, растет также количество пар, которые нуждаются во врачебной консультации и желают получить помощь, будь то просто совет или ЭКО. Этим обусловлено увеличение числа центров, где применяют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в немецкоязычных странах: с 50 в 1990 г. до 102 в 2000 г. и 124 – в 2010 г. Из немецкоязычных стран наибольшее количество таких центров на 1 жителя действует в Швейцарии (табл. 21-1). Несмотря на различия в законодательстве по лечению бесплодия с помощью ВРТ (см. гл. 40), разница в доле наступивших беременностей и многоплодной беременности в национальных и европейских регистрах относительно небольшая (см. табл. 21-1).

Консультирование по вопросам бесплодия и лечения при неисполненном желании иметь ребенка – дело не только специалистов, т.е. медиков-репродуктологов. Первые сведения по этим вопросам пара получает от семейного

Таблица 21-1 Репродуктивная медицина в Германии, Швейцарии, Австрии и Европе в целом (сравнительные данные циклов ВРТ на 2007 г.; цит. по: De Mouzon et al., 2012)

	Германия	Швейцария	Австрия	Европа
Количество центров ВРТ (2009)	118	26	26	1204
Центры ВРТ с доступной информацией	118	25	26	1029
Количество центров ВРТ на 1 жителя (2009)	1/690 000	1/300 000	1/320 000	–
Количество циклов ЭКО	11 811	1038	1172	120 761
Количество циклов ЭКО/ИКСИ	33 371	3465	4050	256 642
Количество циклов ЭКО после криоконсервации	17 140	3312	*	91 145
Доля беременностей/аспирация, ЭКО, %	29,4	28,1	*	29,1
Доля беременностей/аспирация, ИКСИ, %	28,2	27,4	*	28,6
Доля беременностей/цикл, %	18,3	18,7	*	20,1
Количество перенесенных эмбрионов (1/2/3/4+), %	12,5/66,9/20,6/0	12,8/65,3/21,9/0	20,3/68,7/9,8/1,2	21,4/53,4/22,7/2,5
Двойня (только при переносе «свежих» эмбрионов), %	21,2	18,9	*	21,3
Тройня (только при переносе «свежих» эмбрионов), %	0,6	0,5	*	1,0

ИКСИ (ICSI) – инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.
* Данные недоступны.

врача и участкового гинеколога, а сложность проблемы во многих случаях требует обращения и к другим специалистам: урологу, андрологу, генетику, акушеру, а нередко и к психологу.

В следующих 19 главах мы постарались представить в понятной форме обзор практических данных по всем аспектам репродуктивной медицины – от первых шагов по диагностике до высокотехнологичного лечения с применением ВРТ. А чтобы осветить все чаще возникающие вопросы по лечению бесплодия в международных центрах ВРТ, такие как донорство яйцеклеток и суррогатное материнство, мы вкратце рассмотрели и эти «крайние» формы помощи при неисполненном желании иметь ребенка.

Литература

de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2012; 27: 954–966.

22 Бесплодие

22.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Бесплодие:** отсутствие беременности после 12 мес. регулярной половой жизни без предохранения; бесплодны примерно 10% пар.
- **Инфертилитет:** неспособность родить ребенка, несмотря на беременность, например из-за ее прерывания. В англоязычной литературе бесплодие и инфертильность рассматривают как одно понятие «infertility»*.
- **Эндокринные причины бесплодия:** к бесплодию однозначно приводят тяжелые нарушения эндокринной функции, такие как гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперандрогенемия и гипогонадотропинемия, вызывающие ановуляцию. Роль других эндокринных причин – легких гормональных расстройств, при которых сохраняются менструальный цикл и овуляции, – не столь однозначна. На долю эндокринных нарушений приходится около 20% случаев бесплодия.
- **Патология матки:** бесплодие однозначно вызывают подслизистые миомы матки, крупные интрамуральные миомы и выраженный аденомиоз матки. Причиной бесплодия (привычного невынашивания) могут быть и субсерозные миомы матки, а также многие дефекты слияния мюллеровых протоков. На долю этих причин приходится около 10% случаев бесплодия.
- **Патология шейки матки:** однозначно вызывают бесплодие, препятствуя восходящему движению сперматозоидов по половым путям, заболевания шейки матки, такие как полип или состояние после конизации. Не столь однозначна роль изменения шеечной слизи и его влияния на сперматозоиды. Заболевания шейки матки составляют менее 5% причин бесплодия.
- **Патология яичников:** истощение овариального резерва, опухоли и кисты яичников, периовариальные спайки и ановуляция однозначно вызывают бесплодие. Роль нарушения созревания фолликулов и недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла неоднозначна. Заболевания яичников составляют около 10–20% причин бесплодия.
- **Патология маточных труб:** однозначно вызывают бесплодие непроходимость маточных труб и перитубарные спайки. Неоднозначной причиной являются патологические изменения слизистой оболочки маточных труб, диагностированные с помощью методов визуализации. На долю патологии маточных труб приходится около 20% случаев бесплодия.
- **Поражение эндометрия:** однозначно вызывает бесплодие синдром Ашермана. Роль таких причин, как нежные спайки в полости матки

* Не совсем так: немецкий термин infertilität в англоязычной терминологии имеет эквивалент miscarriage, а в русскоязычной – (привычное) невынашивание беременности. Далее в переводе мы будем придерживаться отечественной терминологии. – *Прим. ред.*

и нарушение функции эндометрия, неоднозначна. На долю поражения эндометрия приходится менее 5% случаев бесплодия.

- **Андрологические причины:** точно установленными причинами бесплодия являются тяжелая астенотератозооспермия и азооспермия. Неоднозначна роль тератозооспермии. Эти причины составляют примерно 20–30% всех причин бесплодия.
- **Эндометриоз:** однозначно вызывают бесплодие эндометриоз маточных труб, перитубарные и периовариальные спайки, овариальные эндометриоидные кисты и выраженный эндометриоз. Спорной причиной является эндометриоз экстрагенитальной брюшины. Частота этих причин составляет около 10–20%.
- **Генетические причины:** однозначно вызывают бесплодие аномалии числа хромосом, например синдром Тернера и синдром Клайнфелтера, а также отдельные мутации, например фактора азооспермии (AZF). Неоднозначными являются такие причины бесплодия, как мозаичное поражение небольшой доли клеток. Генетические причины составляют менее 5% причин бесплодия.
- **Психические заболевания:** однозначно вызывает бесплодие ановуляция, обусловленная психическими заболеваниями. Неоднозначную роль в развитии бесплодия играет влияние психики на различные процессы, связанные с репродуктивной функцией. На долю психических заболеваний приходится менее 5% случаев бесплодия.
- **Идиопатическое бесплодие:** поскольку диагностировать удается только часть причин бесплодия, считается, что в 10–20% случаев бесплодие является идиопатическим.

22.2 Введение

Частота бесплодия в индустриальных странах повышается. Основной причиной этого является увеличение возраста, в котором женщина собирается иметь детей. В последние годы возраст женщин при рождении первого ребенка возрос на 5 лет и достиг 30 лет. Тем самым увеличилась также доля 35-летних женщин, желающих иметь ребенка, у которых из-за ухудшения качества яйцеклеток снижаются шансы на беременность. Одновременно с возрастом растет частота органической патологии, препятствующей наступлению беременности: эндометриоза, миомы матки, хламидиоза со спаечным процессом, а также последствий кумулятивного действия токсинов, в частности никотина и др.

Если в ходе регулярной половой жизни в течение нескольких месяцев без предохранения беременность не наступает, многим пациенткам необходимо пройти гинекологическое обследование. Далее рассматриваются различные факторы, роль которых как причины бесплодия уже доказана, их диагностика и лечение, а также факторы, значение которых в развитии бесплодия недостаточно изучено (рис. 22-1).

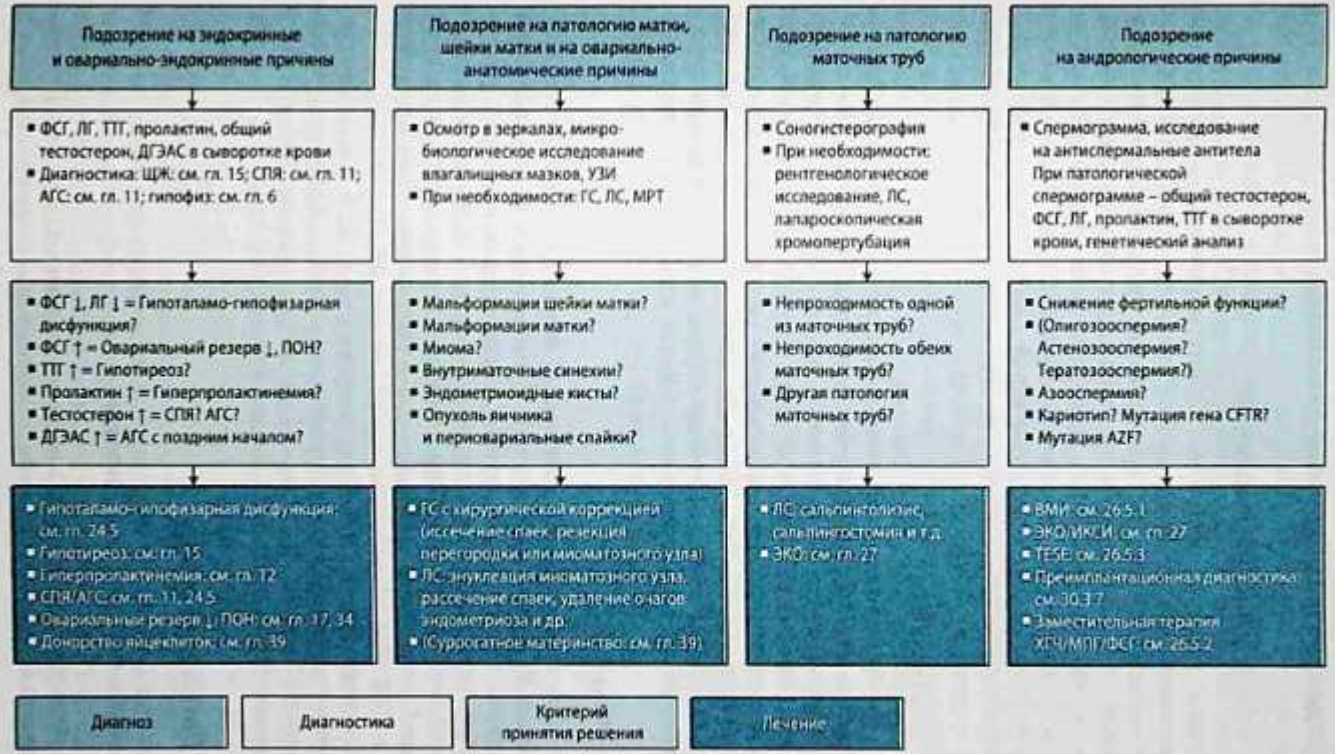


Рис. 22-1 Уточнение причины бесплодия. AZF – фактор азооспермии, CFTR – белок-регулятор трансмембранной проницаемости при муковисцидозе, МПГ – менопаузальный гонадотропин; ЛС – лапароскопия, ГС – гистероскопия, R – рентгенологическое исследование; ВМИ – внутриматочная инсеминация, TESE (testicular sperm extraction) – экстракция сперматозоидов из яичка.

22.3 Эндокринные причины бесплодия

22.3.1 Роль в развитии бесплодия

Эндокринные причины бесплодия характеризуются многогранностью и существенно отличаются друг от друга. В целом считается, что, во-первых, эндокринное расстройство при сохранном менструальном цикле и регулярных менструациях маловероятно и в таком случае отклонение лабораторного показателя от нормы имеет несущественное значение. Поскольку эндокринные расстройства отрицательно сказываются на течении беременности, исследование функции эндокринной системы всегда необходимо. Для лечения немаловажное значение имеет и оценка овариального резерва.

22.3.2 Диагностика

Для установления причины бесплодия необходимо по крайней мере один раз определить показатели, указанные на рисунке 22-1. Для оценки овариального резерва (см. гл. 34.4) рекомендуется дополнительно определить также сывороточный уровень АМГ. Хотя для оценки лютеиновой фазы овариального цикла довольно часто прибегают к определению уровня прогестерона через неделю после овуляции, значение этого показателя невелико (см. гл. 25.3). При необходимости определяют концентрации других гормонов: ФСГ, ЛГ и пролактина на 2–5-й дни менструального цикла.

22.3.3 Лечение

Лечение зависит от характера выявленных нарушений. Терапия нарушенной функции ЩЖ описана в главе 15. Учитывая все большее количество работ, указывающих на роль латентного гипотиреоза в нарушении фертильной функции, рекомендуется снижать уровень ТТГ в сыворотке крови до 1,0 – <2,5 мЕД/л, особенно при повышенном титре антител к тиреопероксидазе. Однако целесообразность такой тактики при нормальном титре антител к ЩЖ недостаточно обоснована (см. рис. 15-1).

Терапия гиперпролактинемии рассмотрена в главе 12.6, о роли сниженного овариального резерва и первичной овариальной недостаточности говорится в главе 17 и главе 34.4, главы 11.6 и 24.5 посвящены СПЯ, а терапия при повышении уровня ДГЭАС описана в главах 11.6.4 и 24.5.4.

22.4 Патология матки

22.4.1 Роль в развитии бесплодия

Миома матки в зависимости от локализации способна нарушать фертильную функцию. Подслизистая миома независимо от ее размеров практически

всегда вызывает бесплодие, так же как и миома, непосредственно граничащая с полостью матки, особенно если размер миоматозного узла достигает 5 см (это значение принято произвольно в качестве критерия при проведении исследований). Субсерозные миомы особой роли в возникновении бесплодия не играют.

Роль аномалий развития матки в возникновении бесплодия существенно зависит от типа аномалии. Значительное снижение фертильной функции и высокий риск аборта отмечаются при больших перегородках матки. В то же время легкое нарушение слияния мюллеровых протоков, как, например, при седловидной матке и более выраженное – при двурогой матке – играет относительно небольшую роль. Только в том случае, если нарушение слияния приводит к появлению перегородки влагалища, из-за которой сперматозоиды достигают только одной полости матки, фертильная функция оказывается существенно нарушенной. То же касается однорогой матки, так как в этом случае беременность может наступить только тогда, когда овуляция происходит на стороне расположения рога матки.

Хотя полипы полости матки встречаются не так редко, их роль в развитии бесплодия невелика, по крайней мере если их размер не превышает 2 см.

Роль внутриматочных синехий определяется их количеством и толщиной. Единичные нежные спайки, которые часто образуются после выскабливания полости матки, скорее всего, не играют какой-либо роли, в то время как множественные плотные спайки, образующиеся в результате послеродовой инфекции, например при инфицировании остатков плацентарной ткани, обычно приводят к бесплодию (Taylor, Gommel, 2008).

22.4.2 Диагностика

УЗИ позволяет диагностировать миомы, различные варианты удвоения матки (uterus bicornis, uterus duplex). При выявлении двурогой матки необходим внимательный осмотр в зеркалах для исключения перегородки влагалища. Перегородку матки, сложные варианты аномалий развития и спайки можно диагностировать при гистероскопии или лапароскопии, а также с помощью МРТ (см. рис. 22-1).

При тяжелых аномалиях развития матки необходимо также исследование мочевых путей методами визуализации. При удвоении матки (*uterus duplex* или *uterus bicornis*) частота аномалий развития мочевых путей достигает 20%.

22.4.3 Лечение

Подслизистые миоматозные узлы, перегородку матки, полипы и спайки в большинстве случаев удается удалить путем гистероскопической резекции. При интрамуральных миомах показана лапароскопия или лапаротомия. Пользу энуклеации миоматозного узла оценить трудно. Результаты исследований, посвященных этому вопросу, отличаются значительной

неоднородностью. Поэтому при его рассмотрении следует учитывать операционный риск и риск случающегося иногда разрыва матки при наступлении беременности. Вообще риск разрыва матки возрастает при вскрытии ее полости, отрицательно сказывается вскрытие полости матки и на фертильной функции.

Если имеется рудиментарный рог матки и он не сообщается с ее полостью, рекомендуется его резецировать, так как он вызывает дисменорею и часто – эндометриоз.

Показания к назначению агонистов ГнРГ возникают редко, так как эффект, вызываемый ими (уменьшение размеров миоматозного узла на 50% за 6 мес.), непродолжительный. Поэтому назначать эти препараты целесообразно только при множественных миоматозных узлах, которые невозможно удалить хирургическим путем.

Между тем обсуждается также роль эмболизации маточных артерий при миомах матки, что связано с тем, что этот метод позволяет добиться отчетливого уменьшения размера миомы. Однако возможный риск эмболизации маточных артерий для последующей беременности не изучен.

Если решается вопрос о показаниях к хирургическому лечению, всегда следует взвесить возможный риск и ожидаемую пользу от вмешательства. Вскрытие полости матки повышает риск разрыва матки при последующей беременности, в то время как иссечение перегородки и подслизистого и интрамурального миоматозного узла снижает риск аборта, преждевременной отслойки плаценты и преждевременных родов.

22.5 Патология шейки матки

22.5.1 Роль в развитии бесплодия

Заболевания шейки матки, хотя и встречаются относительно редко, тем не менее существенно влияют на фертильную функцию. Операции, выполняемые на шейке матки, создают не только механическое препятствие для продвижения сперматозоидов вверх по половым путям, но и влияют на секрецию шеечной слизи.

22.5.2 Диагностика

Важное место в диагностике патологии шейки матки как причины бесплодия занимают анамнез (операции на шейке матки), клиническое обследование и УЗИ, позволяющие, в частности, исключить удвоение матки, полипы, рубцовые изменения шейки матки, цервицит и кольпит (см. рис. 22-1). Определяют объем, прозрачность и тягучесть шеечной слизи, что, однако, важно не столько для диагностики «шеечного» бесплодия, сколько для определения дня овуляции.

Определенное клиническое значение имеет исследование шеечного секрета после полового акта (посткоитальный тест), хотя однозначно судить о роли нарушения взаимодействия сперматозоидов с шеечной слизью в развитии бесплодия невозможно. Шеечную слизь исследуют под микроскопом примерно через 8–10 ч после полового акта. Диагностическое значение это исследование имеет только в том случае, если его выполняют незадолго до овуляции, т.е. при высоком сывороточном уровне эстрогенов и еще низком – прогестерона. Патологическим считается выявление в среднем <1 сперматозоида на 1 п. з. (×400).

22.5.3 Лечение

При цервиците и кольпите назначают терапию антибиотиками. Полип шейки матки подлежит удалению. Если место прикрепления полипа при клиническом обследовании установить не удается, показано гистероскопическое удаление.

Если результат посткоитального теста отрицательный или пациентке была выполнена конизация шейки матки, а также при других органических поражениях шейки матки можно рекомендовать ВМИ (см. 26.5.1).

22.6 Патология яичников

22.6.1 Роль в развитии бесплодия

Исследование яичников играет центральную роль в диагностике бесплодия. Нарушение эндокринной функции яичников приводит к ановуляции (см. гл. 24). Эндометриоз вызывает образование спаек и кист. Генетические причины (см. гл. 22.11) могут вызвать ПОН (см. гл. 17).

22.6.2 Диагностика

Структурные изменения в яичниках выявляют с помощью УЗИ, а при необходимости выполняют также лапароскопию (см. рис. 22-1). Овариальный резерв оценивают путем подсчета количества фолликулов при УЗИ и определения уровня АМГ в сыворотке крови (см. гл. 34.4). Анализ крови на АМГ выполняется быстро и является недорогим. Овариальный резерв считается сниженным при выявлении менее 5 фолликулов размером 2–10 мм в обоих яичниках. Внутри- и межцикловая вариабельность количества фолликулов равна 30% и превышает вариабельность уровня АМГ, которая составляет около 10% (van Disseldorp et al., 2010), однако на практике обычно определяют оба эти показателя. Сочетанное определение их дает возможность более корректной интерпретации повышенного уровня АМГ, например при СПЯ, или очень низкого его уровня.

22.6.3 Лечение

Эндокринные нарушения рассмотрены в главе 22.3. Эндометриоидные кисты и другие объемные образования яичников, а также периовариальные спайки подлежат хирургическому иссечению. Этиотропной терапии низкого овариального резерва не существует, пациенткам в таких случаях показана короткая эффективная стимуляция яичников.

22.7 Патология маточных труб

22.7.1 Роль в развитии бесплодия

При исследовании маточных труб следует помнить, что инфекция вызывает не только непроходимость маточной трубы, но и нарушение функции реснитчатого эпителия и слизистой оболочки. Поэтому при непроходимости одной маточной трубы инфекционной этиологии возможно также поражение второй. Этим объясняется высокая частота повторной трубной беременности. Из других заболеваний маточных труб, вызывающих бесплодие, следует отметить эндометриоз и перитубарные спайки (см. гл. 22.10).

22.7.2 Диагностика

Наиболее чувствительным методом диагностики нарушения проходимости маточных труб является лапароскопическая хромопертубация (см. рис. 22-1). Она позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать не только непроходимость маточных труб, но также их эндометриоз и перитубарный спаечный процесс. С помощью ультразвуковой гистеросальпингографии (УЗ-ГСГ) и рентгеновской ГСГ удается выявить 60–80% случаев патологии маточных труб, диагностированной при лапароскопии. Особенно от опыта и навыков врача зависит УЗ-ГСГ. Преимуществом рентгеновской ГСГ является возможность уточнения диагноза после рентгенографии, а недостатками – лучевая нагрузка на пациентку, зависящая от типа рентгеновского аппарата, и болезненность при попадании контрастного средства в брюшную полость.

22.7.3 Лечение

При бесплодии, обусловленном выполненной ранее перевязкой маточных труб, шансы восстановления фертильной функции и наступления беременности у женщины моложе 35 лет при благоприятных условиях для восстановительной операции и высоком мастерстве хирурга оцениваются очень высоко – до 70%.

У женщин с постинфекционной непроходимостью маточных труб, сочетанием эндометриоза и спаечного процесса шансы на наступление беремен-

ности после хирургического восстановления проходимости маточных труб значительно снижаются, так что приходится рассматривать возможность ЭКО.

Если при лапароскопии обнаруживаются перитубарные спайки, их следует по возможности атравматично иссечь, хотя не ясно, насколько адгезиолизис повышает шансы пациентки забеременеть.

Если отмечается обструкция только дистального отдела маточной трубы, можно выполнить фимбриопластику. Однако следует учесть, что если у пациентки одновременно имеется сактосальпинкс, маточная труба оказывается настолько измененной, что это вмешательство не столько улучшает функцию маточной трубы, сколько препятствует излитию жидкости, содержащейся в маточной трубе, в брюшную полость. Обычно рекомендуют до выполнения ЭКО удалить сактосальпинкс, так как это повышает шансы на наступление беременности. По возможности вторую маточную трубу, даже если ее функция нарушена, желательно сохранить, так как двусторонняя сальпингэктомия угнетающе действует на психику женщины.

22.8 Поражение эндометрия

22.8.1 Роль в развитии бесплодия

Повреждение эндометрия при форсированном выскабливании полости матки и инфекционное его поражение с образованием спаек или без них является одной из причин бесплодия. Снижаются шансы на наступление беременности и при отсутствии на преовуляторных сонограммах характерного трехслойного строения эндометрия. Сравнительно менее информативна толщина эндометрия. Нормальной считается суммарная толщина обеих полосок эндометрия на сонограммах 8–14 мм, однако из-за неоднородности данных при беременности даже толщина 4 мм не может рассматриваться как минимальная. Значение функции эндометрия при имплантации во многом не ясно.

22.8.2 Диагностика

Для исключения поражения эндометрия как причины бесплодия решающее значение имеют его трехслойное строение и достаточная высота на преовуляторных сонограммах. Если при сборе анамнеза у пациентки выявляют факторы риска (неоднократное выскабливание полости матки в прошлом, инфекция, привычное невынашивание беременности, межменструальные кровотечения или неясная ультразвуковая картина), рекомендуется выполнить гистероскопию. Биопсия эндометрия для гистологического исследования нецелесообразна.

22.8.3 Лечение

Внутриматочные синехии следует иссечь. При синдроме Ашермана полость матки довольно часто меняет конфигурацию, однако при поражении эндометрия прогноз неблагоприятный. Эффективность эстрогенной терапии, ацетилсалициловой кислоты, гепарина и других методов воздействия на эндометрий сомнительна (см. 30.3.8).

22.9 Андрологические причины

Андрологические причины бесплодия рассмотрены в главе 26 и на рисунке 22-1.

22.10 Эндометриоз

22.10.1 Роль в развитии бесплодия

Степень выраженности эндометриоза, его локализация, ассоциированные с ним состояния, например спаечный процесс, диспареуния и т.д. значительно варьируют, и, соответственно, неодинаково их влияние на фертильную функцию. Разработанная ASRM классификация эндометриоза, по которой выделяют четыре его стадии – от легкой (I стадия) до тяжелой (IV стадия), – явилась попыткой упростить лечение пациенток с этой сложной патологией (см. табл. 20-1). Хотя известно, что снижение фертильной функции при эндометриозе тем больше выражено, чем тяжелее его проявления, всегда необходима точная диагностика, индивидуальная оценка результатов исследований и операционных находок, чтобы правильно оценить его роль в возникновении бесплодия и понять последствия лечения.

Так, необходимо исходить из того, что легкие проявления перитонеального эндометриоза без поражения маточных труб вряд ли имеют существенное значение. Но при локализации эндометриоидных очагов в маточных трубах функция и перистальтика последних нарушаются, образуются перитубарные и периовариальные спайки, которые препятствуют попаданию яйцеклетки в маточную трубу. Играют роль в формировании бесплодия и эндометриоидные кисты в яичниках. Ухудшение результатов лечения бесплодия с помощью ЭКО при тяжелом эндометриозе говорит о том, что снижается качество яйцеклеток, и это, возможно, является дополнительным фактором бесплодия. Однако функция эндометрия, по-видимому, не страдает, так как частота имплантации в циклах с использованием донорских яйцеклеток не снижается (Diaz et al., 2000).

22.10.2 Диагностика

При подозрении на эндометриоз, например когда пациентка в анамнезе отмечает выраженную дисменорею или глубокую диспареунию или когда при УЗИ выявляют эндометриоидные кисты, наиболее информативным методом диагностики является лапароскопическая хромопертубация, которую в идеале следует выполнить в сочетании с гистероскопией.

22.10.3 Лечение

Если у пациентки диагностирован эндометриоз, необходимо по возможности удалить очаги эндометриоза с иссечением спаек.

Пока не ясно, повышает ли терапия агонистами ГнРГ длительностью в несколько месяцев, приводящая к редукции очагов эндометриоза, шансы на наступление беременности в результате спонтанного зачатия. Но, поскольку при лечении методом ЭКО вероятность наступления беременности в пересчете на один перенос эмбриона после 3-месячной терапии агонистами ГнРГ повышается (ультрадлинный протокол; см. гл. 27.1), теоретически можно ожидать повышения шансов и в естественных циклах. Однако в каждом случае следует взвешивать, насколько оправданны затраты на терапию со столь неопределенным результатом.

Если половой акт оказывается невозможным из-за выраженной диспареунии, при эндометриозе в стадии I–III можно провести несколько циклов (не более 3–4) ВМИ. При эндометриозе IV стадии шансы на успех при искусственном оплодотворении незначительные (Dmowski et al., 2002).

Если показано ЭКО, следует взвесить целесообразность проведения терапии агонистами ГнРГ. Но, поскольку из-за длительного подавления секреции ГТГ ответ яичников на стимуляцию оказывается сниженным, на практике необходимо тщательно взвешивать ожидаемую пользу от такой терапии и связанный с ней риск.

22.11 Генетические причины

Генетические причины бесплодия выявляют редко. Кариотипирование партнерских пар оправдано лишь при многократных несостоявшихся имплантациях, т.е. когда после по меньшей мере 3 переносов по 2 эмбриона беременность не наступает, или при привычном невынашивании беременности. При ПОН (см. гл. 17) также можно выполнить кариотипирование, клиническое значение которого, однако, как правило, невелико.

У мужчин кариотипирование и при необходимости более полный генетический анализ следует выполнить при тяжелой олигоастенотератозооспермии и азооспермии (см. 26.5.3).

22.12 Психические заболевания

Роль психических факторов, как правило умеренного стресса, почти всегда переоценивается. Стрессовая ситуация вызывает дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы и тем самым ановуляцию. Значение стресса и мер по его снижению для результатов ЭКО было изучено в нескольких исследованиях (см. гл. 31.3).

22.13 Идиопатическое бесплодие

Лечение при идиопатическом бесплодии зависит от длительности бесплодия и возраста пациентки. Если период бесплодия длится 1 год, женщине не более 35 лет и у нее хороший овариальный резерв, то можно выждать еще 6, максимум 12 мес., подробно объяснив партнерской паре, как определять оптимальные сроки для попыток зачатия.

Если, несмотря на эти меры, беременность не наступает, можно предложить ВМИ или ЭКО. Поскольку шансы на наступление беременности при ВМИ очень низкие, то в основном прибегают к ЭКО.

Литература

Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. Fértil Steril 2000; 74: 31–34.

Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. Fértil Steril 2002; 78: 750–756.

Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. Fértil Steril 2008; 89: 1–16.

van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans J. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod 2010; 25: 221–227.

23 Овуляция

23.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Овуляция:** индуцированный гормонами разрыв фолликула, происходящий примерно через 40 ч после начала подъема уровня ЛГ или через 35–40 ч после медикаментозной индукции овуляции, который сопровождается выходом яйцеклетки и попаданием ее в маточную трубу.
- **Индукция овуляции:** овуляция, происходящая под действием ХГЧ, выделенного из мочи человека, рекомбинантного ХГЧ или агонистов ГнРГ.
- **Подавление овуляции:** недопущение овуляции путем подавления подъема уровня ЛГ с помощью агонистов ГнРГ, антагонистов ГнРГ или кломифена цитрата либо предупреждения разрыва фолликула с помощью ингибиторов синтеза простагландинов.
- **Синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула (СЛНФ):** отсутствие овуляции, несмотря на значительное увеличение размеров фолликула. Частота этого синдрома оценивается примерно в 5–25% в пересчете на один цикл.
- **Синдром пустого фолликула:** отсутствие ооцита при пункции фолликула, несмотря на промывание и корректное проведение индукции; частота этого синдрома оценивается в 1% на один цикл ЭКО.

23.2 Введение

Овуляция, ее индукция, а также подавление являются составной частью всякой терапии бесплодия (рис. 23-1). Бесплодие может быть следствием преждевременной овуляции при недостаточно пролиферировавшем эндометрии или запоздалой овуляции либо ее отсутствия, как, например, при СЛНФ или синдроме пустого фолликула. При лечении с помощью ЭКО время наступления овуляции точно контролируется приемом препаратов, подавляющих и индуцирующих ее. Для успешного лечения бесплодия необходимы точные знания физиологических механизмов овуляции и возможностей регулирования времени ее наступления.

23.3 Физиология и патофизиология овуляции

Овуляция венчает сложный процесс фолликулогенеза и созревания ядра и цитоплазмы ооцита. В процессе фолликулогенеза количество органоид в цитоплазме ооцита увеличивается и происходит синтез белка как подготовительная мера к постовуляторному клеточному делению, так как ооцит

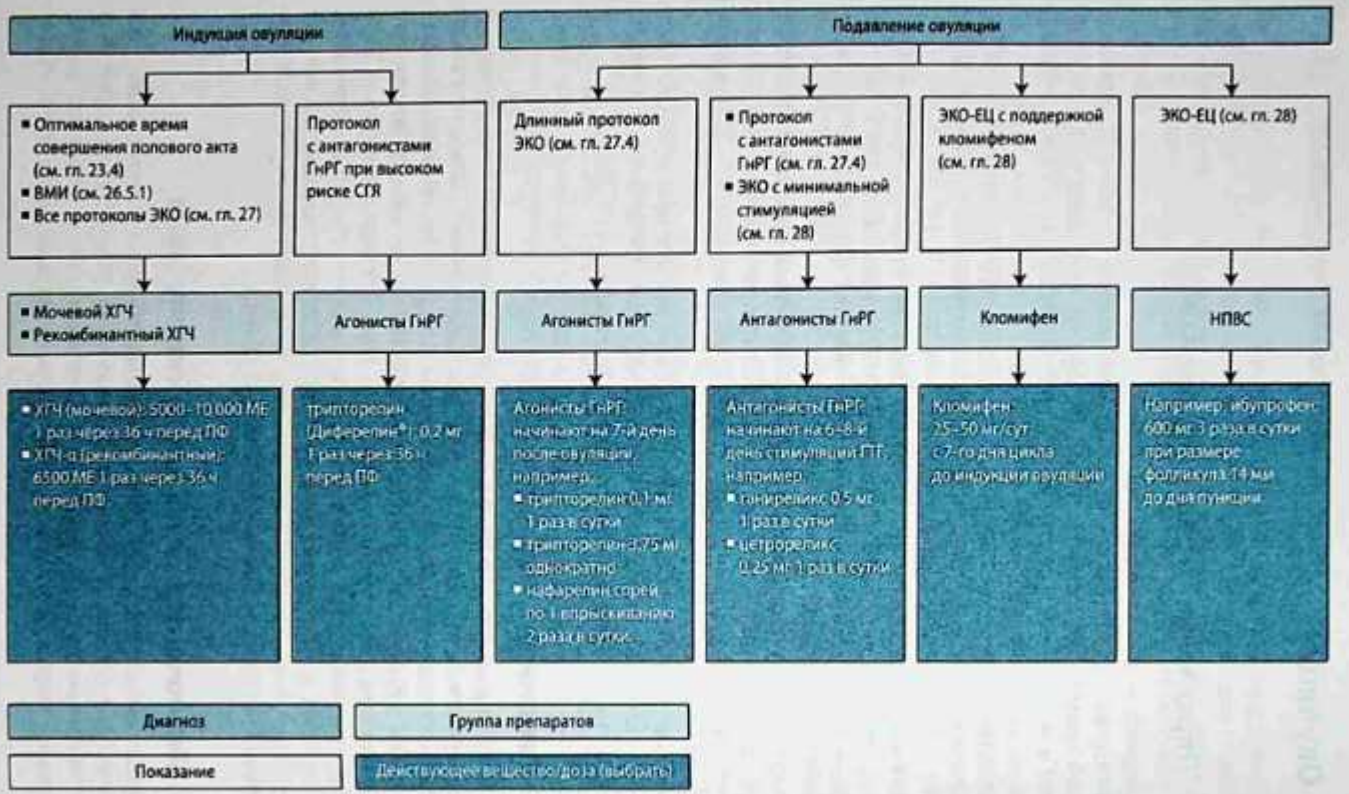


Рис. 23-1 Индукция и подавление овуляции. ПФ – пункция фолликула; ЭКО-ЕЦ – ЭКО в естественном цикле; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников.

и эмбрион до момента имплантации отчуждены от материнского питания. Ооцит в этот период находится в профазе первого деления мейоза.

Данный процесс требует определенного времени. Если проводится созревание *in vitro* (см. гл. 29), то ооциты забирают до того, как они созреют. Физиологическое подавление преовуляторного созревания ооцита при аспирации устраняется в результате взятия комплекса гранулеза–ооцит, что значительно ускоряет созревание и тем самым сокращает этот процесс на несколько дней. Ускоренное созревание неблагоприятно сказывается на клеточной мембране и цитоплазме, и, возможно, это является одной из причин более низкого показателя успешного оплодотворения и наступления беременности при созревании *in vitro* по сравнению с ЭКО.

К моменту завершения фолликулогенеза субкортикально расположенный фолликул выпячивается над поверхностью яичника, и яичник сближается с фимбриями воронки. Это способствует попаданию ооцита в маточную трубу.

Клиническое значение этого процесса состоит в том, что спайки, рубцы, остающиеся после воспалительного процесса, кисты или очаги эндометриоза могут нарушить его, причем не только механически, но и посредством нарушения моторики маточной трубы.

Подъем уровня ЛГ вызывает многочисленные изменения на молекулярном уровне, которые приводят к овуляции. Обычно при физиологическом овариальном цикле овуляция происходит спустя примерно 36 ч после подъема уровня ЛГ, как правило, начинающегося в утреннее время, и через 24 ч после достижения пикового уровня ЛГ. Тем не менее исследования показали, что повышение концентрации ЛГ подвержено значительным индивидуальным колебаниям. Так, согласно одному систематизированному исследованию, овуляция происходит в среднем через 41 (24–56) ч после начала повышения уровня ЛГ или в среднем через 18,4 (8–40) ч после достижения ЛГ пикового уровня (WHO, 1980).

Подъем уровня ЛГ, с одной стороны, инициирует мейотическое созревание ооцита, с другой, – повышение концентрации простагландинов в фолликуле в результате активации их синтеза. Простагландины вызывают отделение яйценосного бугорка от стенки фолликула и, по-видимому, активируя протеазы, способствуют растворению мембраны фолликула и ее разрыву.

Клиническое значение этого процесса состоит в том, что подавление синтеза простагландинов, например с помощью НПВС, оттягивает наступление овуляции или вовсе блокирует ее, что проявляется СЛНФ.

При неполном отделении яйценосного бугорка от стенки фолликула получить ооцит при аспирации содержимого фолликула не удается. Это состояние известно под названием синдрома пустого фолликула.

23.4 Индукция овуляции

Чтобы вызвать овуляцию, необходимо ввести в организм рекомбинантный ЛГ, ХГЧ или вещества, идуцирующие секрецию эндогенного ЛГ (см. рис. 23-1).

Рекомбинантный ЛГ индуцирует овуляцию в дозе 15 000–30 000 МЕ (European Recombinant LH Study Group, 2001), однако его препараты в таких дозировках на рынок пока не поступают. В связи с этим в повседневной клинической практике используют мочевой или рекомбинантный ХГЧ; данный гормон по химической структуре сходен с ЛГ и связывается с рецепторами ЛГ. Однако период полувыведения ХГЧ равен нескольким дням, в отличие от ЛГ, у которого он составляет несколько часов, поэтому при длительном применении риск развития СГЯ (см. гл. 33) в случае ХГЧ выше.

Ниже приводятся данные о дозах, времени инъекции и действии двух различных препаратов ХГЧ, полученные в многочисленных исследованиях (Ludwig et al., 2003):

- разрыв фолликула у большинства пациенток происходит через 35–40 ч (38,3±0,5 ч) после введения ХГЧ;
- количество полученных ооцитов через 36 и 37 ч после введения ХГЧ больше, чем через 35 ч;
- введение 5000 МЕ ХГЧ обычно оказывается достаточным, однако у женщин с ИМТ ≥26 количество ооцитов, получаемое при этой дозе, уменьшается, что, по-видимому, связано с бóльшим разведением препарата в сыворотке крови, поэтому может понадобиться повышение дозы до 10 000 МЕ;
- действие препарата при подкожном и внутримышечном введении эквивалентно;
- при введении мочевого ХГЧ локальные кожные реакции в месте инъекции наблюдаются в 2–3 раза чаще, чем при введении рекомбинантного ХГЧ;
- рекомбинантный ХГЧ вводят в дозе 250 мкг; при дозе 500 мкг количество получаемых ооцитов увеличивается, но также повышается и риск СГЯ;
- в случае применения мочевого ХГЧ не ясно, является ли риск СГЯ при введении 10 000 МЕ более высоким, чем при введении 5000 МЕ.

Индукция овуляции ХГЧ происходит в большинстве случаев при оптимальном контроле цикла. Он состоит в сонографической фолликулометрии на 10-й день цикла, при необходимости измерение дополняют определением уровней эстрадиола и ЛГ в сыворотке крови. Если фолликул достигает в диаметре ≥18 мм, уровень эстрадиола в сыворотке ≥900 пмоль/л (≥250 нг/л), а ЛГ <10 МЕ/л, назначают ХГЧ. Через 24–36 ч после индукции овуляции пара совершает половой акт. Если сывороточный уровень ЛГ уже повышен, половой акт должен состояться в тот же день. Индукция овуляции при однозначно повышенном уровне ЛГ (более 20 МЕ/л) не требуется.

Альтернативой индукции овуляции являются назначение агонистов ГнРГ в протоколе с антагонистами ГнРГ, программы ЭКО в естественном цикле или с минимальной стимуляцией. В случае, когда придерживаются протокола с антагонистами ГнРГ (см. рис. 27-2), за 36 ч до пункции фолликула подкожно вводят 0,2 мг трипторелина (Диферелина®). При введении трипторелина в протоколе с антагонистами ГнРГ перенос

эмбрионов не рекомендуется, так как шансы на наступление беременности низкие. Это, по-видимому, связано с вызываемым трипторелином падением уровня ЛГ и наступлением преждевременного лютеолиза. При ЭКО в естественном цикле можно вводить меньшие дозы агонистов ГнРГ, так как антагонисты дополнительно не вводятся и их не надо вытеснять из связи с рецепторами.

Подводя итоги, можно сформулировать следующие рекомендации.

- Чтобы достичь достаточного эффекта у всех пациенток, мочевой ХГЧ следует вводить подкожно, обычно в дозе 10 000 МЕ, примерно за 36 ч до предполагаемой пункции фолликула или до ВМИ.
- В качестве альтернативы, особенно при появлении местной кожной реакции, можно ввести рекомбинантный ХГЧ в дозе 250 мкг.
- При угрозе развития СГЯ с целью индукции овуляции можно по протоколу с антагонистами ГнРГ ввести 0,2 мкг трипторелина. Однако в этом терапевтическом цикле перенос эмбрионов не выполняют.

23.5 Подавление овуляции

При ЭКО в естественном цикле (см. гл. 28) специально индуцируют СЛНФ, чтобы задержать овуляцию. Это достигается назначением НПВС или кломифена цитрата (см. рис. 23-1).

Если уже до подъема уровня ЛГ пациентка получает высокие дозы НПВС, разрыв фолликула задерживается на несколько часов (Jesam et al., 2010; Kawachiya et al., 2012). Однако в эксперименте на приматах было показано, что ингибитор циклооксигеназы-2, т.е. высокоэффективное НПВС, препятствует также отделению яйценосного бугорка от стенки фолликула (Hester et al., 2010). Поэтому при применении НПВС следует взвесить целесообразность промывания фолликула при его пункции с целью отделения яйценосного бугорка (см. 28.4.1). Поскольку прием высоких доз НПВС часто вызывает желудочно-кишечные расстройства, возникает необходимость одновременного назначения антацидов.

В качестве альтернативы для подавления подъема уровня эндогенного ЛГ можно назначить кломифена цитрат. Два его изомера, энкломифен и зукломифен, могут как повысить выделение ФСГ, так и снизить секрецию ЛГ. Однако подавление подъема уровня ЛГ возможно лишь в том случае, если кломифена цитрат из-за короткого периода полувыведения энкломифена, который снижает уровень ЛГ, принимать вплоть до индукции овуляции (Teramoto, Kato, 2007). Следует учесть возможное неблагоприятное влияние кломифена цитрата на эндометрий. Наш опыт показывает, что подъему уровня ЛГ можно воспрепятствовать за счет назначения кломифена цитрата в дозе 25 мг начиная примерно с 7-го дня менструального цикла (при 28-дневном цикле). При этом удается избежать уменьшения толщины эндометрия.

23.6 Синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула

Клиническое значение СЛНФ неоднозначно: он может быть как причиной бесплодия, так и нежелательным сопутствующим эффектом при стимуляции яичников кломифена цитратом, а также, как было описано выше, желательным функциональным нарушением при ЭКО в естественном цикле с подавлением овуляции.

На долю этого синдрома приходится 5–10% физиологических менструальных циклов, при бесплодии данный показатель возрастает до 5–25%. По данным литературы, риск рецидива варьирует и составляет не менее 30% (Qublan et al., 2006). В качестве причин приводятся спаечный процесс, эндометриоз, прием НПВС или недостаточный подъем уровня ЛГ.

Диагностика СЛНФ трудна. Это связано с тем, что, во-первых, при УЗИ в ранней лютеиновой фазе овариального цикла нельзя исключить, что вместо предполагаемого неовулировавшего фолликула визуализируется созревающий фолликул или киста желтого тела, во-вторых, ЛНФ не обязательно характеризуется низким уровнем прогестерона в лютеиновой фазе цикла. Поэтому СЛНФ можно диагностировать с помощью УЗИ примерно через 48 ч после достоверно доказанного подъема уровня ЛГ. Лечение включает прежде всего индукцию овуляции с помощью ХГЧ, лапароскопию для исключения спаек или эндометриоза либо, при персистировании СЛНФ, – ЭКО.

При лечении кломифена цитратом частота СЛНФ повышается и составляет 20–25%. Несмотря на расхожее мнение, что причиной СЛНФ при лечении кломифена цитратом является индуцируемый им недостаточный подъем уровня ЛГ, показано, что ЛНФ наблюдается в «кломифеновом» цикле при введении ХГЧ (Qublan et al., 2006).

23.7 Синдром пустого фолликула

При синдроме пустого фолликула, несмотря на правильно проведенную индукцию овуляции, пункцию фолликула и промывание его, получить ооцит не удается. По оценкам специалистов, примерно в 2/3 случаев синдрома пустого фолликула индукция овуляции, предположительно, была выполнена неправильно (Stevenson et al., 2008) или не было достигнуто адекватное действие препарата, которым она осуществлялась. В связи с этим рекомендуется повышение дозы ХГЧ, замена мочевого ХГЧ на рекомбинантный или выполнение пункции фолликула на 1–2 ч позже после индукции овуляции.

Литература

European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final

follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study, f Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2607–2618.
Hester KE, Harper MJ, Duffy DM. Oral administration of the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam blocks ovulation in non-human primates when administered to simulate emergency contraception. Hum Reprod 2010; 25: 360–367.
Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, Croxatto HB. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. Hum Reprod 2010; 25: 368–373.
Kawachiya S, Matsumoto T, Bodri D, Kato K, Takehara Y, Kato O. Short-term, low-dose, non-steroidal anti-inflammatory drug application diminishes premature ovulation in natural-cycle I VF. Reprod Biomed Online 2012; 24: 308–313.
Ludwig M, Doody Kf, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. Fertil Steril 2003; 79: 1051–1059.
Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, Diab F, Malkawi S, Al-Ahmad N, Balawneh M. Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. Hum Reprod 2006; 21; 2110–2113.
Stevenson TL, Lashen H. Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review. Fertil Steril 2008; 90: 691–698.
Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. Reprod Biomed Online 2007; 15: 134–148.
WHO, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. Am 1 Obstet Gynecol 1980; 138: 383–390.

24 Ановуляция

24.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Ановуляция:** отсутствие овуляции, чаще всего связанное с нарушенным фолликулогенезом при явно сниженной (гипогонадотропной) или при хотя и сохранившейся, но, тем не менее, недостаточной (нормогонадотропной) секреции ФСГ. Ановуляция является наиболее частой причиной бесплодия, она отмечается у 15% бесплодных пар; примерно в 80% случаев при ановуляции наблюдается нормогонадотропная аменорея, обусловленная преимущественно СПЯ (см. гл. 11).
- **Монофолликулярная стимуляция:** стимулирующая терапия, направленная на индукцию роста только одного фолликула. Показания: подозрение на нарушение созревания фолликула, сопутствующая терапия при искусственном оплодотворении (см. 26.5.1), ЭКО с минимальной стимуляцией (см. гл. 28).
- **Полифолликулярная стимуляция:** применение ГТГ (наиболее часто) или кломифена цитрата и летрозола (реже) для индукции роста нескольких фолликулов. Показания: классические протоколы ЭКО (см. гл. 27).
- **ГнРГ:** гипоталамический ГнРГ, который стимулирует дискретную секрецию ФСГ гипофизом. Показания к применению: гипогонадотропная аменорея.
- **ГТГ:** гипофизарный ФСГ или менопаузальный гонадотропин (МПГ: смесь ФСГ и ЛГ), которые индуцируют фолликулогенез. Показания к применению: гипо- и нормогонадотропная аменорея. Гипофизарный ЛГ, который индуцирует овуляцию.
- **Кломифена цитрат:** пероральный СМЭР, который связывается с гипоталамическими эстрогенными рецепторами, вызывая гипоэстрогению (антиэстрогенный эффект), и тем самым индуцирует секрецию ГнРГ, который, в свою очередь, стимулирует секрецию ФСГ гипофизом. Показания к применению: нормогонадотропная аменорея.
- **Летрозол:** пероральный ингибитор ароматазы, который, помимо прочего, подавляет в яичниках превращение андрогенов в эстрогены, вызывая снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови. Это приводит к усилению секреции ГнРГ, которое стимулирует гипофизарную секрецию ФСГ. Показания к применению: нормогонадотропная аменорея (применение, не предусмотренное инструкцией к препарату).
- **Глюкокортикоиды:** вещества, секретируемые корой надпочечников. При снижении концентрации, например при АГС, усиливается секреция АКТГ гипофизом, стимулирующая кору надпочечников и вызывающая повышенное образование андрогенов в надпочечниках.

24.2 Введение

Примерно в 15% случаев причиной бесплодия у партнерских пар бывает ановуляция или нарушение фолликулогенеза. Клинически эти расстройства проявляются первичной (отсутствие спонтанного менархе) или вторичной (аменорея после наступления менархе) аменореей. Диагностико-лечебный алгоритм при ановуляции приведен на рисунке 24-1.

24.3 Причины

Причиной нормогонадотропной ановуляции часто бывает СПЯ (см. гл. 11). В основе гипогонадотропной ановуляции обычно лежит дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, связанная с нарушением режима секреции ГнРГ и ГТГ, например у женщин с низким ИМТ или при чрезмерных физических и психоэмоциональных нагрузках. Гипергонадотропную ановуляцию наблюдают при ПОН (см. гл. 17).

НПВС, принимаемые в высоких дозах, также могут подавить овуляцию на фоне нормогонадотропинемии, особенно если их начинают принимать до подъема уровня ЛГ. НПВС ингибируют активность циклооксигеназы и тем самым синтез простагландинов. В результате такого действия подавляется лизис стенки фолликула, индуцируемый простагландинами, и отделение от нее яйценосного бугорка (ооцита с гранулезоклеточной оболочкой). Овуляция может нарушиться и при прорыве стенки фолликула в сторону ткани яичника и выходе яйценосного бугорка в овариальную строму.

Описанные эффекты наблюдаются, например, при приеме диклофенака в дозе 50 мг каждые 6 часов или других НПВС в эквивалентных дозах. При приеме НПВС в небольших дозах, например, ацетилсалициловой кислоты 500 мг или парацетамола 500 мг такой эффект не наблюдается. Наиболее сильное действие на овуляцию оказывают ингибиторы циклооксигеназы-2.

Поскольку, как правило, другие факторы, способные вызвать бесплодие, отсутствуют, нормо- и гипогонадотропная ановуляция в плане лечения бесплодия имеют весьма благоприятный прогноз. Цель терапии бесплодия состоит в том, чтобы индуцировать рост фолликула и подобрать оптимальные сроки для зачатия.

Шансы наступления беременности в пересчете на один цикл такие же, как у здоровой пары, и в зависимости от возраста женщины составляют от 30 (моложе 30 лет) до 20% (35–40 лет).

24.4 Показания к стимуляции овуляции

Монофолликулярная стимуляция показана в том случае, если ановуляция рецидивирует, что проявляется клинически олиго- или аменореей. Исследование маточных труб рекомендуется в тех случаях, когда имеются

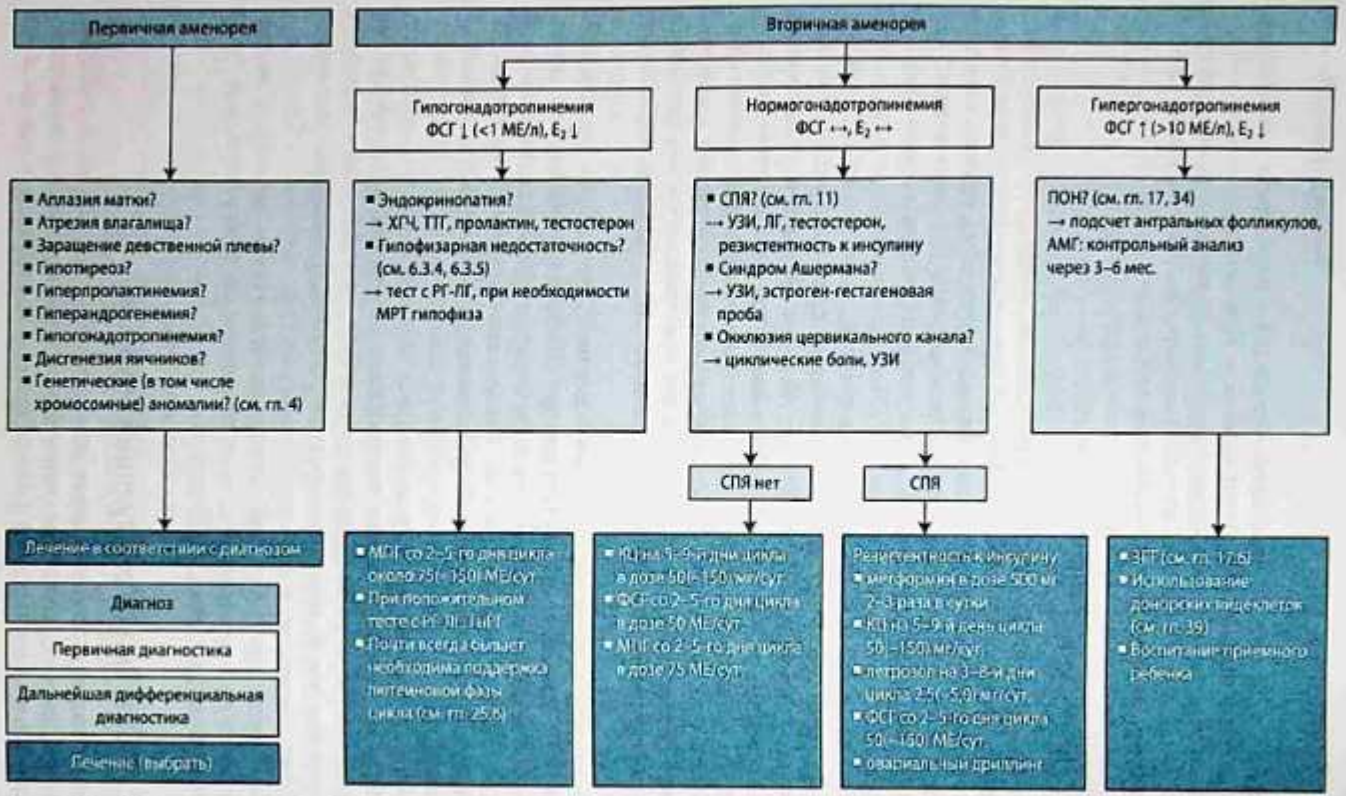


Рис. 24-1 Диагностико-лечебный алгоритм при ановуляции или аменорее. РГ-ЛГ – рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона; КЦ – кломифена цитрат.

признаки их патологии, например при подозрении на эндометриоз, после перенесенного аднексита.

Сопутствующую стимуляцию можно проводить и в цикле с ВМИ (см. 26.5.1), так как вероятность наступления беременности в этом случае несколько повышается, возможно, из-за созревания двух или трех фолликулов.

Выбор стимуляционной терапии определяется диагнозом. Важно учесть, что при гонадотропинемии секреция ЛГ снижена, а при СПЯ – повышена. Соответственно, при гипогонадотропинемии показано назначение МПГ, учитывая, что он содержит ЛГ. В качестве альтернативы можно назначить ГнРГ в импульсном режиме, так как он стимулирует секрецию не только ФСГ, но и эндогенного ЛГ. Из-за часто повышенного уровня ЛГ при СПЯ наметилась тенденция назначать рекомбинантный ФСГ.

В принципе, считается, что кломифена цитрат и летрозол целесообразно назначать только тогда, когда уровень эстрогенов в сыворотке крови достаточно высокий. Поэтому при гипогонадотропинемии их не применяют. Нужно учесть также, что из-за риска полифолликулярной реакции и высокой вероятности многоплодной беременности, особенно в первые 1–2 терапевтических цикла, следует воздержаться от попыток зачатия или предохраняться от беременности, пока в преовуляторном периоде с помощью УЗИ не будет исключен полифолликулярный рост.

При АГС с поздним началом и олиго-/аменореей можно вместо стимуляционной терапии назначить кортикостероиды, чтобы уменьшить секрецию андрогенов надпочечниками и тем самым редуцировать обусловленное андрогенами гипофизарное подавление секреции ГТГ.

24.5 Стимуляционная терапия

24.5.1 Кломифен

Кломифена цитрат назначают, начиная с дозы 50 мг/сут., обычно с 5–9-го дня овариального цикла в течение 5 дней. Если это не стимулирует фолликулогенез, дозу препарата в следующих циклах повышают. Однако назначать более 150 мг/сут. нецелесообразно, так как столь высокая доза оказывает антиэстрогенное действие на секрецию шеечной слизи и неблагоприятно сказывается на эндометрии. При дозе кломифена цитрата до 150 мг/сут. стимуляция фолликулогенеза отмечается примерно у 75% женщин.

Первое контрольное УЗИ для проверки фолликулогенеза и исключения полифолликулярного роста выполняют на 12-й день цикла. Если размер фолликула достигает 20 мм, индуцируют овуляцию, например вводя ХГЧ в дозе 5000 МЕ (см. гл. 23.4), так как при введении кломифена примерно в 25% циклов достичь подъема уровня эндогенного ЛГ, для того чтобы произошла овуляция, не удается. Поддержку лютеиновой фазы овариального цикла (см. гл. 25.6) начинают спустя 2 дня после индукции овуляции и про-

должают 14 дней, хотя целесообразность введения ХГЧ на фоне нормогонадотропинемии не доказана. При гипогонадотропинемии, наоборот, необходима поддержка лютеиновой фазы цикла с помощью ХГЧ (см. гл. 25.5) вплоть до выполнения теста на беременность или с помощью прогестерона до завершения I триместра беременности, так как возможно нарушение развития желтого тела из-за недостаточности ЛГ.

24.5.2 ФСГ и МПГ

Начальная доза ФСГ или МПГ составляет не менее 50 МЕ/сут., ее вводят между 2-м и 5-м днями цикла. Во избежание полифолликулярного роста следует начинать с дозы 50 МЕ/сут., а при отсутствии стимулирующего эффекта в отношении фолликулогенеза можно постепенно повышать ее на 25 МЕ, но не более чем на 50% предшествующей дозы еженедельно; максимальная доза не должна превышать 150 МЕ/сут.

В случае гипогонадотропинемии и если стимуляция с помощью ГнРГ (см. ниже) невозможна или нежелательна, для стимуляции применяют МПГ или ФСГ в сочетании с ЛГ. Необходимость введения ЛГ в составе МПГ или отдельно в виде рекомбинантного ЛГ (Луверис®) диктуется тем, что при выраженной гипогонадотропинемии (ЛГ <1,2 МЕ/л) эндогенного ЛГ для окончательного созревания фолликула и созревания ооцита оказывается недостаточно. Если дополнительно не вводить ЛГ, фолликулогенез может быть достаточным, но из-за необходимости введения более высокой дозы ФСГ происходит мультифолликулярный рост.

Практически целесообразным является введение МПГ в дозе 75 МЕ/сут. Если эта доза недостаточна для стимуляции фолликулогенеза, ее через 10–14 дней повышают на 25 МЕ или максимум на 50% от предшествующей дозы. При альтернативном, более эффективном способе вводят ФСГ в дозе 50 МЕ/сут. в сочетании с ЛГ в дозе 37,5–75 МЕ/сут. Доза 37,5 МЕ при сниженной гипофизарной секреции ЛГ оказывается достаточной. Дозу ФСГ (но не ЛГ), как говорилось выше, подбирают. При слишком низкой дозе ЛГ («пороговый эффект»), как и при слишком высокой его дозе, равной 225 МЕ и более (эффект «потолка»), возможно подавление фолликулогенеза.

При гипогонадотропинемии овуляцию следует индуцировать с помощью ХГЧ, например в дозе 5000 МЕ, так как физиологический пик ЛГ не достигается. Лютеиновую фазу цикла из-за недостаточной секреции ЛГ поддерживают с помощью прогестерона, например микронизированного прогестерона в дозе 200 мг 2 раза в сутки *per vaginam*, до менструации или до 12-й недели беременности. Более эффективным является введение в лютеиновой фазе ХГЧ, например, в зависимости от имеющегося в распоряжении препарата в дозе 1500–2500 МЕ на 3-й, 6-й и 9-й дни после овуляции, чтобы способствовать формированию нормального желтого тела (см. гл. 25.5). Если пациентка беременна, функция выработки ХГЧ переходит к плаценте, поэтому введение ХГЧ можно прекратить (см. гл. 25.5).

Ультразвуковой контроль, индукцию овуляции и поддержку лютеиновой фазы осуществляют в основном так, как описано в главе 24.5.1. Напомним еще раз о необходимости воздержания от половых сношений или контрацепции до исключения полифолликулярного роста.

24.5.3 ГнРГ

При гипогонадотропинемии в случае положительного гонадолиберинового теста (см. 3.5.3) можно вводить ГнРГ (гонадорелина ацетат, Lutrelef®) в пульсирующем режиме. Подобно физиологической дискретной секреции ГнРГ (10–20 мкг) препарат вводят подкожно, реже внутривенно, в режиме 1 введение в 60–90 мин. После индукции овуляции (см. гл. 23.4) ГнРГ вводят в редуцированном режиме с частотой 1 введение в 120 мин для поддержания функции желтого тела. Это позволяет вплоть до начала выработки плацентой ХГЧ обеспечить достаточную секрецию ЛГ и предотвратить преждевременный лютеолиз. При альтернативной тактике в лютеиновой фазе цикла вводят ХГЧ в дозе 1500–2500 МЕ (в зависимости от препарата) на 3-й, 6-й и 9-й день после овуляции (см. гл. 25.5). При терапии ГнРГ овуляция отмечается у 90% пациенток с гипогонадотропинемией, а частота наступления беременности составляет около 30% на 1 цикл (Homburg et al., 1989).

24.5.4 Кортикостероиды

Кортикостероиды применяются только при АГС с поздним началом (см. 11.3.3). Обычно назначают гидрокортизон в дозе 10–20 мг 2 раза в сутки или дексаметазон в дозе 0,25–0,5 мг 1 раз в сутки вечером. При наступлении беременности препараты кортикостероидов отменяют. Учитывая возможность побочных эффектов, в частности развития кушингоидного синдрома (увеличение массы тела, повышение АД, уменьшение плотности костной ткани и др.), при АГС, как и при СПЯ, предпочтительна стимуляционная терапия.

24.5.5 Стимуляция при синдроме поликистозных яичников

Проведение монофолликулярной стимуляции при СПЯ часто бывает особенно затруднено. Во-первых, реакция яичников часто наступает только при относительно высоких дозах стимулирующих препаратов, во-вторых, стимуляция может вызвать полифолликулярную реакцию.

При СПЯ препаратом выбора является кломифен (5–9-й дни цикла в дозе 50[–150] мг/сут.), который назначают внутрь в течение максимум 6 циклов. Если кломифен оказывается неэффективным или возникает подозрение на неблагоприятное действие препарата на эндометрий (толщина обеих пластинок эндометрия при УЗИ <8 мм, нарушение трехслойности строения), его можно сочетать с метформином или летрозолом (это применение

не предусмотрено показаниями, приведенными в инструкции к указанным препаратам). Кломифен в сочетании с метформином восстанавливает овуляцию и регулярный менструальный цикл у 75% пациенток (Lord et al., 2003).

Комбинация кломифена с летрозолом (на 3–8-й дни цикла в дозе 2,5[–5,0] мг/сут.) восстанавливает овуляцию у 70% женщин, страдающих СПЯ (Badaway et al., 2009), и у 50% женщин, резистентных к монотерапии кломифеном (Elnashar et al., 2006). Однако такое применение летрозола официально не разрешено и выходит за рамки, предусмотренные инструкцией. Также возможно применение рекомбинантного ФСГ (см. 24.5.2).

Для повышения чувствительности яичников к стимуляционной терапии назначают различные средства. Так, при резистентности к инсулину дополнительно назначают метформин, что отчетливо улучшает результаты лечения (Siebert et al., 2006). Метформин назначают в дозе 500 мг 3 раза в сутки при нормальном значении активности аминотрансфераз и концентрации креатинина в сыворотке крови, причем из-за возможных побочных эффектов в виде желудочно-кишечных расстройств лечение начинают с дозы 500 мг/сут. и лишь затем повышают на 500 мг/нед.

При выполнении пациентке лапароскопии, например для оценки состояния маточных труб, можно дополнительно произвести лапароскопический овариальный дриллинг. Однако это вмешательство в 60% случаев приводит к образованию периовариальных сращений, которые препятствуют попаданию яйцеклетки в маточную трубу (Mercorio et al., 2008).

Лапароскопический овариальный дриллинг, как и назначение метформина, может служить терапией выбора перед проведением стимуляции яичников. Лапароскопический овариальный дриллинг примерно у 70% женщин в течение первого года после вмешательства восстанавливает регулярный менструальный цикл. Однако по истечении года этот эффект снижается до 40% (Amer et al., 2002). Терапия только метформином восстанавливает регулярный менструальный цикл у 45% пациенток, а метформином в сочетании с кломифеном – у 75% пациенток (Lord et al., 2003).

Литература

Amer SA, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome. Hum Reprod 2002; 17: 2035–2042.

Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril 2009; 92: 849–852.

Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. Fertil Steril 2006; 85: 511–513.

Homburg R, Eshel A, Armar NA, Tucker M, Mason PW, Adams J, Kilborn J, Sutherland IA, Jacobs HS. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation. BMJ 1989; 298: 809–812.

Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 327: 951–953.

Mercorio F, Mercorio A, Di Spiezio Sardo A, Barba GV, Pellicano M, Nappi C. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look mini-laparoscopy. Fertil Steril 2008; 89: 1229–1233.

Siebert TI, Kruger TF, Steyn DVV, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. Fertil Steril 2006; 86: 1432–1437.

25 Лютеиновая фаза

25.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Лютеиновая фаза:** период времени между овуляцией и началом менструации или наступлением беременности; длится 12–14 дней.
- **Недостаточность желтого тела:** недостаточная выработка прогестерона желтым телом.
- **Недостаточность лютеиновой фазы:** нарушение процессов, протекающих в лютеиновой фазе, в которых существенную роль играет прогестерон. Может быть обусловлена либо недостаточностью желтого тела, либо ослаблением действия прогестерона на органы-мишени, например при преждевременном снижении уровня прогестерона в сыворотке крови, либо неадекватной трансформацией эндометрия, которая приводит к нарушению имплантации плодного яйца или, в случае наступления беременности, к раннему аборту. Распространенность: по оценкам специалистов, недостаточность лютеиновой фазы отмечается у 5% пациенток, которые обследуются по поводу бесплодия. Риск выявления ее в следующих овариальных циклах составляет 10%.
- **Поддержание лютеиновой фазы:** медикаментозное поддержание процесса образования желтого тела и его сохранения или заместительная терапия продуктами секреции желтого тела.

25.2 Введение

Лютеиновая фаза имеет решающее значение в регуляции менструального цикла и наступлении беременности, а также в ранней ее диагностике. Это обусловливает важную роль нарушений лютеиновой фазы овариального цикла как одной из причин бесплодия и при всех видах лечения бесплодия.

Лютеиновая фаза овариального цикла обусловлена образованием функционально активного желтого тела. Если функция желтого тела оказывается нарушенной, говорят о его недостаточности и связанной с ней недостаточности лютеиновой фазы. Однако причиной недостаточности лютеиновой фазы может быть и недостаточный эффект в отношении органов-мишеней веществ, вырабатываемых желтым телом. В англоязычной литературе обе эти причины рассматриваются вместе и объединяются понятием «luteal phase deficiency». Для лучшего понимания лютеиновой фазы, ее нарушений и подходов к лечению далее в тексте недостаточность желтого тела и недостаточность лютеиновой фазы рассмотрены нами раздельно (рис. 25-1).

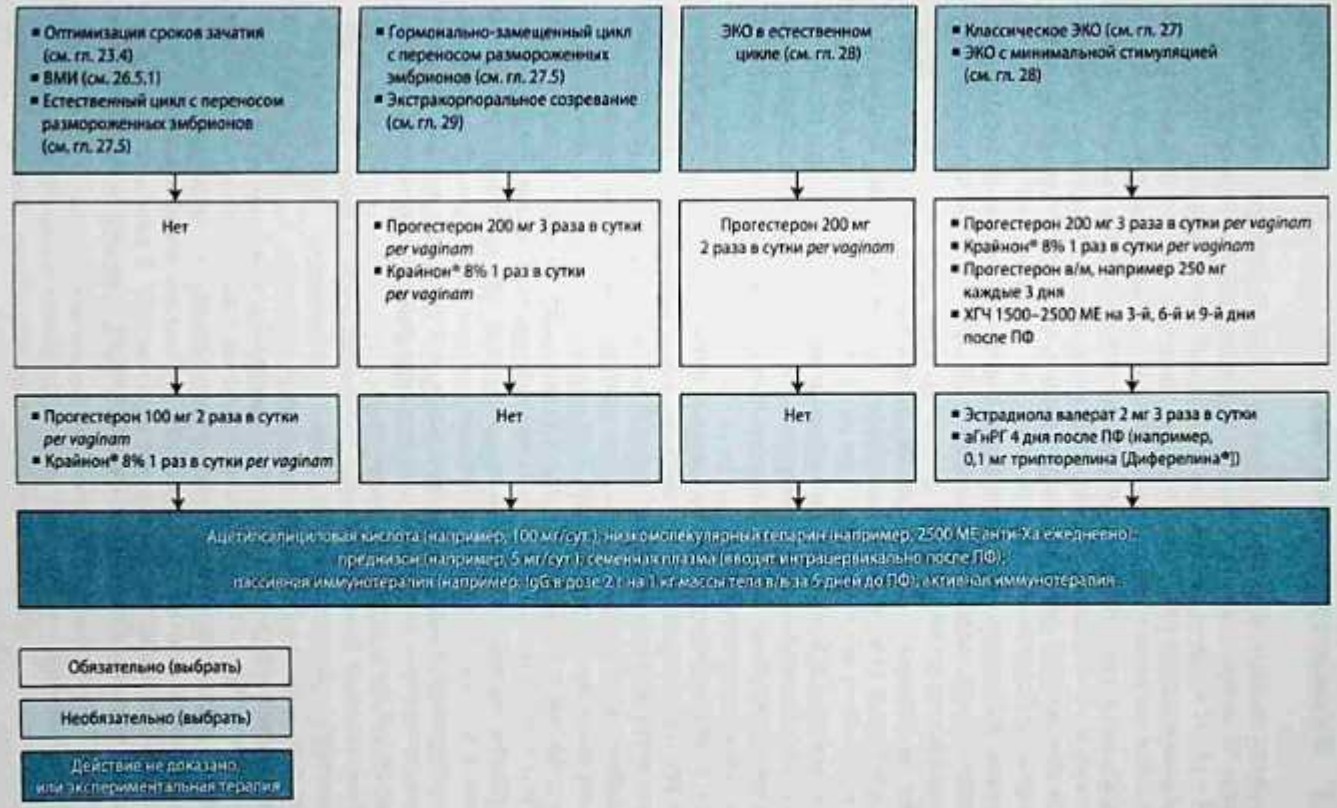


Рис. 25-1 Поддержка лютеиновой фазы при различных методах лечения бесплодия. ПФ – пункция фолликула; аГнРГ – агонисты ГнРГ.

25.3 Физиология желтого тела

Овуляция происходит в среднем через 41 ч (24–56 ч) после начала подъема уровня ЛГ, которое часто происходит в утреннее время, или в среднем через 18,4 ч (8–40 ч) после достижения ЛГ пиковой концентрации (WHO, 1980). В результате преовуляторного подъема уровня ЛГ в сыворотке крови активируются его рецепторы в клетках фолликула. Одновременно с овуляцией (см. гл. 23) в течение нескольких часов происходит превращение клеток фолликулов в большие и малые лютеиновые клетки, которые продуцируют прогестерон, эстроген, андростендион и различные другие факторы. Большие лютеиновые клетки развиваются из клеток гранулезы и ответственны за базальную секрецию прогестерона. Малые лютеиновые клетки развиваются из клеток теки и зависят от ЛГ, они ответственны за импульсную секрецию прогестерона.

Желтое тело после подъема уровня ЛГ развивается автономно в течение 4–5 дней и в этот период существенно не зависит от ЛГ. Клиническое значение этого обстоятельства состоит в том, что лютеолиз с помощью антагонистов ГнРГ, например при стимуляции лютеиновой фазы в процессе ЭКО перед проведением химиотерапии (см. 36.4.2) вскоре после овуляции, длится на несколько дней дольше, чем если его предпринимают в середине или конце лютеиновой фазы.

Функцию желтого тела можно весьма ориентировочно оценить по влиянию прогестерона на температуру тела. Когда концентрация прогестерона в сыворотке крови достигает 2,5 нг/мл (8 нмоль/л) и более, температура тела повышается примерно на 0,5°C. Повышенная температура в норме сохраняется по меньшей мере 11 дней. Хотя нормальное значение концентрации прогестерона в середине лютеиновой фазы определить трудно, принято считать 8 нг/мл (около 25 нмоль/л) нижней границей нормы. Значительные колебания температуры тела и самого уровня прогестерона в сыворотке крови, в том числе связанные с пульсирующим характером его секреции, говорят, однако, о том, что значение базальной температуры тела и определение сывороточного уровня прогестерона в диагностике недостаточности лютеиновой фазы играют условную роль.

В лютеиновой фазе прогестерон уменьшает частоту выбросов ЛГ, обусловленную генератором импульсов в гипоталамусе. Эстрогены вызывают еще большее снижение импульсной секреции ЛГ. Такое снижение и связанное с ним усиление синтеза простагландина $F_{2\alpha}$ ($PgF_{2\alpha}$) приводят к лютеолизу. $PgF_{2\alpha}$ снижает синтез стероидных гормонов в лютеиновой фазе и индуцирует апоптоз лютеиновых клеток. При наступлении беременности лютеотропное действие ЛГ примерно с 8–12-го дня после овуляции «берет на себя» ХГЧ, имеющий структурное сходство с ЛГ. В результате при наступившей беременности подавляется синтез $PgF_{2\alpha}$ и желтое тело сохраняется.

25.4 Патология

Знание физиологии образования и инволюции желтого тела позволяет понять различные причины его недостаточности, которые, однако, в настоящее время изучены не полностью. Так, пока обсуждаются:

- недостаточный преовуляторный подъем уровня ЛГ, например у очень юных и пожилых пациенток;
- нарушение импульсной секреции, индуцированное стрессом и повышением уровня пролактина в сыворотке крови;
- сниженная чувствительность малых лютеиновых клеток к ЛГ.

Обсуждается также недостаточная секреторная трансформация эндометрия, например в результате сниженной экспрессии прогестероновых рецепторов эндометрия, как возможная причина недостаточности лютеиновой фазы при сохранном желтом теле. Однако не ясно, как следует относиться к 2-дневной задержке развития эндометрия и считать ли ее недостаточностью лютеиновой фазы.

Наконец, анализ всех имеющихся работ по данной теме показывает, что нет достаточно четкого определения недостаточности желтого тела и недостаточности лютеиновой фазы. Он показывает также отсутствие показателей, на основании которых можно было бы однозначно диагностировать ту или иную недостаточность. Поэтому недостаточность лютеиновой фазы в естественных циклах является, скорее, спорной причиной бесплодия, и ее значение в повседневной клинической практике переоценивается.

В отличие от естественных циклов лечение гормональными препаратами и применение ВРТ может существенно нарушить образование и сохранение желтого тела. В качестве причин недостаточности лютеиновой фазы рассматриваются следующие факторы:

- редукция импульсации ЛГ, например связанная с приемом кломифена цитрата;
- подавление секреции ЛГ надфизиологическими концентрациями прогестерона, вызывающее преждевременный лютеолиз;
- снижение секреции ЛГ и ФСГ, вызываемое длительным приемом агонистов и антагонистов ГнРГ;
- прямое действие агонистов и антагонистов ГнРГ на эндометрий;
- повышенный уровень эстрогенов и повышенная чувствительность эндометрия к прогестерону, вызывающие преждевременное созревание эндометрия;
- потеря гранулезных клеток при аспирации фолликула и его промывании.

25.5 Поддержка лютеиновой фазы при ЭКО

При лечении бесплодия с помощью ЭКО возможны два подхода. При одном подходе поддерживают лютеиновую фазу, при другом – проводят заместительную терапию продуктами секреции желтого тела.

Первый подход основывается на том, что желтое тело является сложным эндокринным органом и помимо прогестерона секретирует другие стероидные гормоны и факторы. Поэтому поддержка функции желтого тела является более физиологичной, чем заместительная терапия одним только прогестероном. Это подтверждает также метаанализ (Nosarka et al., 2005), показавший, что вероятность наступления беременности при поддержке функции желтого тела, например назначением ХГЧ в дозе 1500–2500 МЕ на 3-й, 6-й и 9-й день после индукции овуляции, несколько повышается. Поскольку при таком лечении примерно в 3 раза возрастает риск СГЯ (см. гл. 33), на практике поддержку лютеиновой фазы чаще осуществляют путем назначения прогестерона. При заместительной терапии прогестероном можно с одинаковым клиническим эффектом вводить нижеописанные препараты.

- Гель Крайнон® 8% 1 раз в сутки начиная с вечера в день выполнения пункции фолликула или на следующее утро. Это препарат прогестерона для вагинального применения. Содержащийся в нем поликарбофил способствует более прочному связыванию с эпителием влагалища, что обеспечивает эффективность действия прогестерона.
- Прогестерон в мягких желатиновых капсулах (Утрожестан®) в дозе 200 мг 3 раза в сутки. Препарат изначально был создан для приема внутрь, однако такой путь введения прогестерона вызывал повышенную утомляемость, поэтому была разработана форма для вагинального применения, учитывая, что этот путь введения не вызывал существенных побочных эффектов. Он стоит дешевле, чем Крайнон® 8%, но часто вызывает появление белей и к тому же должен приниматься несколько раз в день.
- Другой альтернативой является пероральное или внутримышечное введение прогестерона, например при непереносимости упомянутых выше препаратов. Недостаток внутримышечного введения состоит в том, что для выполнения инъекции необходима посторонняя помощь, а после инъекции может развиться абсцесс. Рекомендуемая доза составляет 50 мг/сут. внутримышечно или 250 мг внутрь каждые 3 дня.

Преимуществом вагинального применения прогестерона является то, что он минует энтерогепатическую циркуляцию и обусловливает эффект первого прохождения через матку. Этот эффект состоит в том, что введенный *per vaginam* препарат, оттекая по перивагинальным и маточным венам, достигает непосредственно расположенных рядом с венами маточных артерий и матки. Поэтому концентрация прогестерона в маточных артериях оказывается существенно выше, чем в периферических венах (Cincinelli, de Ziegler, 1999).

Поддержка лютеиновой фазы необходима до повышения уровня ХГЧ, т.е. до биохимического подтверждения беременности. Но часто такую поддержку осуществляют до развития плодного яйца или подтверждения наличия эмбриона в матке; иногда лютеиновую фазу активно поддерживают до завершения III триместра беременности (см. рис. 25-1).

25.6 Поддержка лютеиновой фазы при других методах лечения

Если эндометрий пролиферировал под действием эстрогенных препаратов, например в цикле с переносом размороженных эмбрионов (см. гл. 27.5) или при созревании *in vitro* (англ. *in vitro maturation* – IVM; см. гл. 29), можно прибегнуть к заместительной терапии прогестероном, так как эстрогенные препараты подавляют фолликулогенез и желтое тело образоваться не может. Заместительную терапию следует продолжать до 12-й недели беременности, т.е. до тех пор, пока плацента не начнет вырабатывать достаточно прогестерона.

Начало лечения прогестероном нужно точно синхронизировать с уровнем развития эмбриона. Так, если зрелая яйцеклетка была подвергнута криоконсервации, то возраст ее при размораживании уже равен 1 дню, соответственно, заместительную терапию прогестероном начинают за 1–1,5 дня до размораживания, т.е. при теоретически предполагаемом сроке овуляции или незадолго до нее.

При ВМИ или при переносе размороженных эмбрионов в естественном цикле заместительная терапия прогестероном не требуется. Однако часто все-таки прибегают к профилактической терапии малыми дозами прогестерона, например 100 мг 2 раза *per vaginam*, продолжая ее до появления клинических признаков беременности, чтобы предупредить хотя и маловероятную, но тем не менее возможную недостаточность желтого тела в данном цикле. Таким же образом поступают при индукции овуляции (см. гл. 23.4) и контролируемых половых актах (см. гл. 23.4), часто назначая малые дозы прогестерона.

При ЭКО в естественном цикле физиологическая секреция прогестерона желтым телом теоретически должна быть достаточной. Однако в этом случае полость фолликула обычно промывают, что может уменьшить количество гранулезных клеток и стать причиной недостаточности желтого тела. В связи с этим часто прибегают к поддержке лютеиновой фазы несколько более низкими дозами прогестерона (200 мг 2 раза в сутки), продолжая ее по меньшей мере до появления клинических признаков наступления беременности (см. рис. 25-1).

25.7 Дополнительные меры поддержки лютеиновой фазы

Как говорилось выше, желтое тело наряду с прогестероном секретирует также другие гормоны (например, эстрадиол) и факторы. Поэтому заместительное обеспечение лютеиновой фазы должно максимально приближаться к физиологическому. В некоторых исследованиях с этой целью в дополнение к прогестерону назначали эстрадиол. Однако полученные результаты противоречивы. Систематизированный обзор имеющихся данных позволил прийти к выводу, что целесообразность дополнительного назначения

эстрадиола сомнительна, тем не менее ежедневный прием его в дозе 6 мг, по-видимому, оправдан (Fatemi et al., 2007).

В других работах было исследовано однократное введение в середине лютеиновой фазы агонистов ГнРГ короткого действия с целью получения положительного эффекта, который достигается при введении ХГЧ (о чем говорилось ранее), но уже без риска гиперстимуляции. Для этого применяют агонисты ГнРГ, так как, вызывая кратковременный подъем уровня ЛГ (эффект «вспышки»), они поддерживают функцию желтого тела, но не повышают риск СГЯ, так как период полувыведения ЛГ на несколько дней короче, чем у ХГЧ. Первое крупное исследование показало преимущество такой терапии и увеличение частоты наступления беременности, однако этот результат не подтвердился в другом хорошо спланированном исследовании (Ata et al., 2008), так что имеющиеся данные противоречивы.

Наряду с гормональной терапией проводится исследование других методов лечения, которые, однако, не могут быть рекомендованы для рутинного клинического применения.

Гепарин и аспирин снижают вероятность прерывания беременности у пациенток с привычным абортом и антифосфолипидным синдромом. Поэтому полагают, что эти препараты могут оказаться эффективными у пациенток с нарушением имплантации плодного яйца. Однако проведенные многочисленные исследования не подтвердили эффективность этих препаратов (Stern et al., 2003).

В нескольких центрах для повышения шансов на успешную имплантацию в программе ЭКО применяют также кортикостероиды. Концепция такой терапии основывается на предположении о дисфункции эндометрия, обусловленной иммунологическими нарушениями, сопровождающимися повышенной активностью медиаторов воспаления. Однако ни существование такого механизма, ни эффективность терапии кортикостероидами не получили однозначного подтверждения. В Кохрейновском анализе показано небольшое повышение частоты наступления беременности при лечении по программе ЭКО с назначением кортикостероидов, однако говорится также и о необходимости уточнения эффективности такой терапии в дальнейших исследованиях (Boomsma et al., 2007).

Описываемые ниже методы лечения пока находятся в стадии эксперимента и могут применяться только в рамках научных исследований.

Один из таких методов основывается на данных о нарушенной регуляции экспрессии цитокинов у пациенток с идиопатическим бесплодием. В экспериментах *in vitro* было показано, что семенная плазма партнера оказывает положительный эффект на экспрессию медиаторов эпителием эндометрия, имеющих отношение к процессу имплантации. В одном из проспективных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, основанных на этих данных, было показано 11% повышение шансов наступления беременности у пациенток, которым к моменту аспирации содержимого фолликула интравагинально и интрацервикально вводили семенную плазму

(von Wolff et al., 2009). В последующем исследовании тех же авторов этот эффект подтвердить не удалось.

В свете представлений о недостаточном иммунном ответе матери на внедрение «наполовину» чужеродного трофобласта разработан метод активной иммунной терапии лимфоцитами партнера. Результаты исследования пока трудно интерпретировать, а терапия таит в себе риск аутоиммунных реакций.

В связи с тем, что активная иммунотерапия связана с риском, была разработана пассивная иммунотерапия внутривенным введением иммуноглобулина. Однако значение такой терапии пока не ясно и, кроме того, она слишком дорогая (Clark et al., 2006).

Литература

Ata B, Yakin K, Balaban B, Urman B. GnRH agonist protocol administration in the luteal phase in ICSI-ET cycles stimulated with the long GnRH agonist protocol: a randomized, controlled double blind study. Hum Reprod 2008; 23: 668–673.

Boomsma CM, Keay SD, Macklon NS. 2007. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev 24, CD005996.

Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional «portal system» flowing from the vagina to the uterus. Hum Reprod Update 1999; 5: 365–372.

Clark DA, Coulam CB, Stricker RB. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). J Assist Reprod Genet 2006; 23: 1–13.

Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. Hum Reprod Update 2007; 13: 581–590.

Nosarka S, Kruger T, Siebert I, Grové D. Luteal phase support in in vitro fertilization: meta-analysis of randomized trials. Gynecol Obstet Invest 2005; 60: 67–74.

Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. Fertil Steril 2003; 80: 376–383.

von Wolff M, Rösner S, Thöne C, Pinheiro RM, Jauckus J, Bruckner T, Biolchi V, Alia A, Strowitzki T. Intravaginal and intracervical application of seminal plasma in in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment cycles-a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. Fertil Steril. 2009; 92: 1360–1365.

WHO, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. Am J Obstet Gynecol 1980;138: 383–390.

26 Бесплодие у мужчин

26.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Олигозооспермия:** уменьшение количества сперматозоидов в сперме до уровня <15 млн/мл.
- **Астенозооспермия:** снижение подвижности сперматозоидов <40%.
- **Тератозооспермия:** уменьшение количества сперматозоидов, имеющих нормальную форму, до уровня <4%.
- **Криптозооспермия:** уменьшение количества сперматозоидов в сперме до уровня <1 млн.
- **Азооспермия:** отсутствие сперматозоидов в сперме.
- **Аспермия:** отсутствие эякулята.
- **Олигоастенотератозооспермия:** патология, сочетающая три указанных в названии нарушения.

Приведенные нормативные значения получены ВОЗ при исследовании 4500 мужчин – представителей 14 национальностей на четырех континентах, которые в течение 12 мес. зачинали беременность. У 95% мужчин показатели превышали граничное значение, у 5% эти показатели были ниже граничного значения. Поэтому снижение показателей спермограммы ниже граничного значения не является безусловным признаком бесплодия.

26.2 Введение

Примерно в 1/3 случаев причиной бесплодия партнерских пар бывает нарушение репродуктивной функции у мужчины. Речь идет преимущественно о нарушении сперматo- и сперматогенеза, которое диагностируют путем анализа спермограммы, т.е. определения количества сперматозоидов в сперме, их подвижности и морфологии (рис. 26-1). Однако, учитывая значительную вариабельность спермограммы и подверженность ее влиянию многочисленных факторов (Nitzschke et al., 2009), результаты анализа спермограммы следует рассматривать только в контексте всей клинической ситуации. Обычно для лучшей сравнимости результатов сперму рекомендуется брать на исследование после 2–7-дневного воздержания. Для установления диагноза также необходимо собрать у мужчины подробный анамнез, в частности выяснить, не снижено ли половое влечение, не нарушена ли эректильная функция, которая обычно снижается с возрастом (к 40 годам она снижена у 40% мужчин, к 70 годам – у 70%), исключить факторы, которые могут быть причиной бесплодия у женщины.

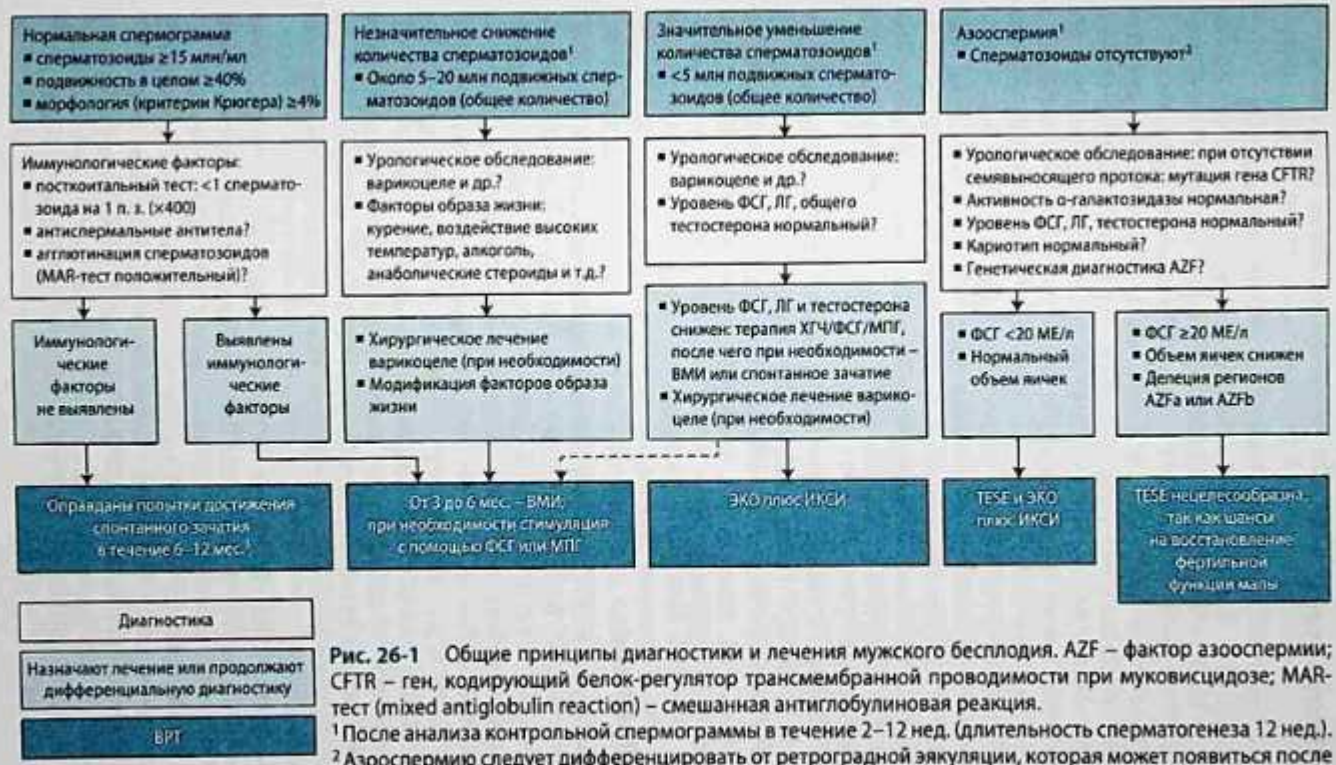


Рис. 26-1 Общие принципы диагностики и лечения мужского бесплодия. AZF – фактор азооспермии; CFTR – ген, кодирующий белок-регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе; MAR-тест (mixed antiglobulin reaction) – смешанная антиглобулиновая реакция.
[1] После анализа контрольной спермограммы в течение 2–12 нед. (длительность сперматогенеза 12 нед.).
[2] Азооспермию следует дифференцировать от ретроградной эякуляции, которая может появиться после операции на органах забрюшинного пространства.
[3] Если овуляция происходит регулярно и высока вероятность того, что маточные трубы проходимы, или проходимость их доказана.

26.3 Диагностика

При выявлении патологических изменений в спермограмме следует сначала расспросить пациента об особенностях образа жизни, исключить возможные иммунологические причины бесплодия и сделать повторный анализ спермы, чтобы исключить роль физиологических колебаний. Если возникает подозрение, что причиной нарушения спермиогенеза является травма (повреждение яичек, химиотерапия и т.д.), то исследование спермы следует выполнить не ранее чем через 12 нед. после травмы, так как цикл спермиогенеза длится 3 мес. Наряду с анализом спермограммы выполняют урологическое исследование и определяют гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, общий тестостерон в сыворотке крови), и если уровень ФСГ оказывается сниженным, дополнительно определяют концентрацию пролактина и ТТГ. Обследование включает также анализ эякулята (активность α-глюкозидазы, снижение которой указывает на обструкцию семявыносящих протоков), бактериологическую диагностику, если имеются признаки инфекции (см. рис. 26-1).

При азооспермии и тяжелой форме олигоастенотератозооспермии следует выполнить также кариотипирование и генетический анализ на AZF (фактор азооспермии), а при аплазии семявыносящих протоков – мутационный анализ гена CFTR, кодирующего белок-регулятор трансмембранной проводимости (при муковисцидозе).

26.4 Причины

Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы (Liu, Handelsmann, 2003) обычно бывает идиопатическим (распространенность составляет примерно 1 случай на 6000 населения), но может наблюдаться также при гиперпролактинемии и гипотиреозе или при очень редко встречающемся синдроме Каллманна. При тяжелом нарушении диагностическое значение имеет задержка полового созревания, а при легком нарушении диагноз можно поставить на основании сниженного уровня ФСГ, ЛГ и тестостерона в сыворотке крови, иногда сочетающегося с повышением уровня пролактина или снижением уровня ТТГ. При редко встречающемся синдроме Каллманна отмечается также аносмия (отрицательный результат теста на обоняние).

К **аномалиям числа хромосом** (O'Flynn O'Brien et al., 2010) относятся синдром Клайнфелтера, обусловленный наличием лишней Х-хромосомы (47,XXY); частота его встречаемости составляет 1 случай на 500 новорожденных. Несмотря на то что в литературе описывается типичный фенотип с высоким ростом, фенотип обычно непримечательный, и, кроме того, возможна мозаичность с незначительными функциональными нарушениями. У больных отмечается высокий уровень ФСГ и нормальный или сниженный уровень тестостерона в сыворотке крови. Диагностическое значение имеет кариотипирование.

Структурные аномалии хромосом (O'Flynn O'Brien et al., 2010) представлены, например, делециями в области, кодирующей фактор азооспермии на Y-хромосоме (AZF-делеции). Их частота при выраженной олигоастенотератозооспермии или азооспермии составляет 10–15%. Клинические проявления вариабельны в зависимости от локализации (AZFa, b или c) и протяженности делеции – от легких нарушений сперматогенеза до полной формы Сертоли-клеточного синдрома. При азооспермии необходимо проведение AZF-диагностики, так как экстракция сперматозоидов из яичка (TESE) при делеции в области AZFa и b малоинформативна. Эти делеции могут передаваться по мужской линии, о чем партнерскую пару следует предупредить.

К **органическим причинам** относится аплазия семявыносящих протоков, которая проявляется азооспермией и у 2/3 пациентов ассоциирована с мутацией аутосомного гена CFTR, кодирующего белок-регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе. В связи с этим при аплазии семявыносящих протоков следует выполнить мутационный анализ у мужчины и при выявлении патологии – также у женщины. При генетическом консультировании следует проинформировать пару также о риске муковисцидоза у потомства.

Другой органической причиной является варикоцеле, хирургическое лечение которого во многих случаях (хотя и не всегда) приводит к улучшению спермограммы. Вопрос о целесообразности выполнения операции при варикоцеле решается индивидуально.

Поражение ткани яичек отмечается, например, при неполной или полной потере зародышевых клеток (Сертоли-клеточный синдром), обусловленной эпидемическим паротитом, аномалиями положения яичек, химиотерапией и действием других токсических веществ, а также при угнетении сперматогенеза, которое может произойти на различных стадиях развития зародышевых клеток. В какой мере эти этиологические факторы могут нарушить фертильную функцию, зависит от того, сколько функционально полноценных сперматозоидов имеется в сперме при исследовании эякулята или препарата, полученного при TESE. Терапия в случае бесплодия невозможна.

К **ретроградной эякуляции** могут привести операции на органах забрюшинного пространства, например тазовая лимфаденэктомия. Добиться антеградной эякуляции можно, назначив 7-дневный курс терапии имипрамином в дозе 25–50 мг (Ochsenkühn et al., 1999). Сперматозоиды можно получить также из мочи после назначения пациенту препаратов, которые ощелачивают ее.

Значение **инфекции** мужских половых путей, включая придатки яичка (Weidner et al., 1999), в нарушении фертильной функции не ясно, особенно при отсутствии клинических симптомов. Если инфекция проявляется клинически, назначают антибиотики. Однако пока не доказано, что антибиотикотерапия при бессимптомной инфекции улучшает показатели спермограммы или повышает шанс наступления беременности.

Факторы, связанные с образом жизни, такие как спорт, воздействие повышенной температуры на мошонку (длительная сидячая работа, например у водителей дальних рейсов), курение и употребление кофеинсодержащих напитков и алкоголя (Homan et al., 2007), снижают фертильную функ-

цию мужчины. Однако это снижение проявляется только при длительном воздействии перечисленных факторов.

Иммунные факторы, такие как образование антител к сперматозоидам (Chamley, Clarke, 2007) и нарушение взаимодействия между шеечным секретом и сперматозоидами, также играют роль в снижении фертильной функции. Антитела образуются к антигенам, расположенным на поверхности сперматозоидов, и могут снизить подвижность сперматозоидов, вызвать их агглютинацию, затруднить пенетрацию шеечной слизи или оплодотворение. Антитела к сперматозоидам выявляют у 6% мужчин, страдающих бесплодием, но они имеются также у небольшого процента мужчин с нормальной фертильной функцией. Причиной их образования могут быть инфекции, травмы яичка и придатка яичка, а также другие факторы, которые могут вызвать обструкцию семявыносящих протоков.

Диагностическое значение имеет агглютинация сперматозоидов в нативном препарате. Однако не все антитела вызывают агглютинацию, поэтому часто приходится проводить MAR-тест (mixed antiglobulin reaction), при котором образец нативной спермы смешивают с частицами латекса или эритроцитами барана, на которые нанесен слой IgG человека, и IgG-антисывороткой. Если в сперме имеются антитела, они связываются с клетками или частицами. При агглютинации >50% сперматозоидов наступление беременности невозможно и паре предлагают ВМИ или ИКСИ. Если антитела вызывают агглютинацию в нативном препарате, при ВМИ сперматозоиды вводят в среде, которая препятствует их агглютинации.

Роль нарушения взаимодействия между шеечным секретом и сперматозоидами как причины бесплодия однозначно не доказана. Для диагностики выполняют микроскопическое исследование шеечного секрета примерно через 8–10 ч после полового акта (посткоитальный тест). Однако на результаты этого исследования можно положиться только в том случае, если оно выполнено незадолго до овуляции, т.е. при высоком уровне эстрогенов и относительно низком – прогестерона. Поскольку значение дифференцированной оценки результата теста не ясно, патологическим считается результат, когда количество сперматозоидов, обнаруженных при исследовании, приходящееся на 1 п. з. (×400), составляет <1, что требует ВМИ (Oei et al., 1995).

26.5 Лечение

Лечение проводят только после полного и тщательного обследования с учетом периода бесплодия пары, а также возможных причин бесплодия женщины и пожеланий пары. Рекомендации паре по лечению бесплодия носят ориентировочный характер (см. рис. 26-1).

26.5.1 Незначительное снижение показателей спермограммы

Если пара желает наступления беременности только путем спонтанного зачатия, необходимо, наряду с исследованием проходимости маточных

труб, добиться оптимальной спермограммы. В таких случаях стремятся выполнить операцию по поводу варикоцеле, модифицировать или устранить неблагоприятные факторы, связанные с особенностями образа жизни, и придерживаться оптимальных сроков половых сношений. Если, несмотря на регулярную овуляцию, проходимость обеих маточных труб и приурочивание половых актов к моменту овуляции, женщина не беременеет, то шансы на наступление беременности, особенно если пара бесплодна уже несколько лет, незначительны.

Если у пары нет предвзятого отношения к ВРТ, то можно предложить ВМИ. При неотягощенном анамнезе у женщины, т.е. в том случае, если у нее нет клинических признаков эндометриоза, она не болела аднекситом и ей не выполнялись операции на органах нижнего отдела брюшной полости, нет необходимости исследовать проходимость маточных труб до лечения. Такое исследование можно выполнить после трех безуспешных попыток ВМИ. Пока не ясно, при каких показателях спермограммы целесообразно выполнять ВМИ и нужна ли дополнительная стимуляция с помощью гормональной терапии, так как успех лечения существенно зависит от клинической ситуации в целом. Тем не менее необходимо учитывать следующие положения каприйской рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE Capri Workshop Group, 2009), приводимые ниже с изменениями.

- Нижняя граница числа сперматозоидов для ВМИ соответствует 5–10 млн подвижных сперматозоидов до приготовления препарата, в качестве нижней границы в препарате называют 1 млн.
- О том, как влияет тератозооспермия на ВМИ, пока не ясно.
- Значение подготовки сперматозоидов для ВМИ не ясно. Тем не менее обычно рекомендуется обогащение подвижных сперматозоидов и удаление семенной плазмы.
- Стимуляция яичников с помощью ФСГ или МПГ, даже при регулярных овуляциях, повышает шансы на наступление беременности по сравнению со стимуляцией кломифена цитратом или по сравнению с естественным циклом на 5–10% в пересчете на 1 цикл. Однако такое повышение часто сопровождается полифолликулярным ростом, что в свою очередь повышает риск наступления многоплодной беременности.
- Индукция овуляции, например с помощью ХГЧ, позволяет оптимизировать сроки ВМИ – через 32–36 ч после индукции овуляции.
- В поддержке лютеиновой фазы с помощью ХГЧ или прогестерона нет необходимости, хотя в большинстве случаев ее проводят.
- Вероятность наступления беременности после однократной ВМИ составляет в среднем 10–15% на один цикл.

26.5.2 Значительное снижение показателей спермограммы

При нарушении функции гипоталамо-гипофизарной системы наряду с терапией, направленной на коррекцию гиперпролактинемии и гипотиреоза, воз-

никает также необходимость назначения ГнРГ в импульсном режиме или подкожных инъекций ХГЧ и ФСГ. Терапию с помощью ФСГ/ХГЧ начинают с подкожных инъекций ХГЧ в дозе 1500–3000 МЕ 2 раза в неделю подкожно в течение 3 мес. Дозу постепенно повышают до достижения нормальной концентрации общего тестостерона в сыворотке крови. Предварительная 3-месячная терапия нужна для того, чтобы стимулировать выработку эндогенного тестостерона клетками Лейдига. Если гипофиз вырабатывает хотя бы небольшое количество ФСГ, его бывает достаточно для адекватного сперматогенеза. Если же секреция ФСГ отсутствует, его назначают дополнительно в дозе около 150 МЕ подкожно 3 раза в неделю. ФСГ вместе с эндогенным тестостероном стимулирует клетки Сертоли. Время, которое необходимо для достижения максимальных темпов сперматогенеза, значительно варьирует в зависимости от фоновой секреции ГТГ и, следовательно, от объема яичек. При большом объеме яичек в большинстве случаев в течение 3–6 мес. удается достичь достаточных темпов сперматогенеза; если объем яичек небольшой, то этот период удлиняется вплоть до 24 мес.

Лечение по программе ЭКО с применением ИКСИ (см. гл. 27, 28) желательно в том случае, если количество сперматозоидов при анализе спермограммы сильно снижено, у женщины выявлены факторы риска бесплодия, пара бесплодна уже в течение нескольких лет при слегка сниженных показателях спермограммы или если необходимо ускорить лечение, например когда пациентке 35–40 лет. При ЭКО с помощью ИКСИ роль показателей спермограммы не столь важна, пока в сперме имеются подвижные сперматозоиды. Даже при тяжелой форме тератозооспермии можно значительно повысить шансы на наступление беременности. Повышает ли шансы на беременность применение нового метода – ИМСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов с их морфологическим отбором), при котором сперматозоиды для инъекции в яйцеклетку отбирают при увеличении микроскопа более чем в 6000 раз, ответить однозначно пока невозможно (см. 30.3.4).

26.5.3 Азооспермия

При азооспермии следует выяснить, нет ли в анамнезе пациента хирургического вмешательства на органах забрюшинного пространства, которое могло стать причиной ретроградной эякуляции, и исследовать мочу на наличие в ней сперматозоидов. Перед выполнением экстракции сперматозоидов из яичка (TESE) следует, во-первых, оценить шансы на получение сперматозоидов и на достижение беременности и рождение ребенка и, во-вторых, выяснить, нет ли генетических причин азооспермии, которые могут перейти к потомству.

По данным Zitzmann и соавт. (2006), вероятность успешного результата TESE можно оценить по концентрации ФСГ в сыворотке крови и по объему яичек. При концентрации ФСГ ≥20 МЕ/л и объеме яичка ≤10 мл вероятность составляет 40%. При выявлении сперматозоидов функция их часто

оказывается сниженной, так что, согласно данным Zitzmann и соавт., при уровне ФСГ ≥20 МЕ/л шансы на рождение ребенка, даже при успешной ВМИ/ИКСИ, очень низкие.

Для исключения генетических причин азооспермии, если нет других явных причин, необходимо провести кариотипирование. Поскольку вероятность аномалии числа хромосом при азооспермии составляет 10–15% (2/3 случаев таких аномалий приходится на синдром Клайнфелтера), патологический кариотип можно выявить у 5% мужчин со значительно редуцированной спермограммой, поэтому генетический анализ оправдан и при тяжелой форме олигоастенотератозооспермии. Этот анализ включает также исследование областей AZF и CFTR (см. гл. 26.4, структурные хромосомные аномалии и органические поражения). При обнаружении мутации указанных генов необходима преимплантационная диагностика (см. 30.3.7) на тот случай, если оба партнера являются носителями мутантных генов. И только после выполнения перечисленных исследований и оценки фертильной функции женщины можно прибегнуть к TESE.

Литература

Chamley LW, Clarke GN. Antisperm antibodies and conception. Semin Immunopathol 2007; 29: 169–184.

ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. Hum Reprod Update 2009; 15: 265–277.

Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. Hum Reprod Update 2007; 13: 209–223.

Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. Hum Reprod Update 2003; 9: 9–23.

Nitzschke M, Strowitzki T, von Wolff M. Spermiogramm und Seminalplasma. Gynäkologische Endokrinologie 2009; 2: 80–86.

Ochsenkühn R, Kamischke A, Nieschlag E. Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery. Int J Androl 1999; 22: 173–177.

Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJ. When is the post-coital test normal? A critical appraisal. Hum Reprod 1995; 10: 1711–1714.

O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. Fertil Steril 2010; 93: 1–12.

Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update 1999; 5: 421–432.

WHO, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edition. World Health Organization 2010. www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/index. html.

Zitzmann M, Nordhoff V, von Schönfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, Luetjens CM, Kamischke A, Cooper T, Simoni M, Nieschlag E. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. Fertil Steril 2006; 86: 339–347.

27 Экстракорпоральное оплодотворение и стимуляция яичников

27.1 Определения

Определения наиболее важных понятий:

- **Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ):** в повседневном словоупотреблении под ВРТ понимают методы лечения бесплодия, при которых искусственно сближают ооцит и сперматозоиды, чтобы произошло оплодотворение. К этим методам относятся ВМИ (см. 26.5.1) и ЭКО.
- **Протокол применения антагонистов ГнРГ:** протокол стимуляции яичников с применением антагонистов ГнРГ с целью подавления эндогенной секреции ЛГ. Немедленное действие антагонистов ГнРГ дает возможность вводить их тогда, когда необходимо предотвратить спонтанную секрецию ЛГ. Длительность данного протокола до выполнения пункции фолликула составляет около 2 нед. Антагонисты ГнРГ назначают примерно на 6–8-й день терапии ГТГ.
- **Длинный протокол:** протокол стимуляции яичников с применением агонистов ГнРГ с целью подавления эндогенной секреции ЛГ. Эффект «вспышки», наблюдающийся в начале терапии агонистами ГнРГ, требует их введения до назначения ГТГ. Протокол длится до пункции фолликула, выполняемой примерно через 3–4 нед. Терапию агонистами ГнРГ начинают примерно за 1,5–2 нед. до назначения ГТГ (примерно за 1 нед. до ожидаемой менструации).
- **Ультрадлинный протокол:** особая форма длинного протокола, в соответствии с которой стимуляцию ГТГ начинают только после предварительной 2–3-месячной терапии агонистами ГнРГ. Ультрадлинный протокол применяют при тяжелых формах эндометриоза.
- **Короткий протокол:** протокол стимуляции яичников с применением агонистов ГнРГ с целью подавления эндогенной секреции ЛГ. Эффект «вспышки», наблюдающийся в начале терапии агонистами ГнРГ, дополняет стимуляцию ГТГ. Агонисты ГнРГ вводят с началом менструации, чтобы добиться достаточного эффекта до созревания фолликулов. Длительность протокола до момента пункции фолликула составляет около 2 нед. Вводить агонисты ГнРГ начинают на 1-й или на 2-й день цикла. (В широком смысле протокол с применением антагонистов ГнРГ также является коротким протоколом.)
- **Программа ЭКО в естественном цикле или с минимальной стимуляцией:** в отличие от стимуляции по классическому методу ЭКО, при ЭКО в естественном цикле или с минимальной стимуляцией ГТГ вводят в очень низкой дозе (см. гл. 28).
- **Созревание *in vitro* (IVM):** метод, обеспечивающий созревание ооцита до стадии клеточного цикла, соответствующей метафазе II (см. гл. 29).

- **Перенос размороженных эмбрионов:** цикл с переносом ранее криоконсервированных ооцитов, пронуклеусов или эмбрионов. Перенос осуществляют либо в спонтанном цикле, либо в искусственном гормонозамещенном после пролиферации и секреторной трансформации эндометрия, вызываемой эстрогенами и гестагенами.

27.2 Введение

Сначала метод ЭКО осуществляли только в естественном цикле без подавления продукции эндогенного ЛГ. С появлением агонистов ГнРГ в 1980-х годах стало возможным подавлять преждевременный подъем ЛГ, наблюдающийся в 20% стимулируемых циклов. Однако агонисты ГнРГ сначала вызывают «вспышку» секреции ГТГ и только через 5–7 дней – ее подавление. В этот период были разработаны длинный и короткий протоколы стимуляции яичников.

Начиная с 1990-х годов все чаще стали применяться антагонисты ГнРГ. Преимущество этих препаратов состоит в том, что они подавляют секрецию ГТГ в течение 6 ч после введения.

В многочисленных исследованиях было показано, что вероятность наступления беременности при различных протоколах стимуляции отличается незначительно. Различия касаются в основном длительности терапии и побочных эффектов (табл. 27-1). Между тем оказалось, что при стандартизации протоколов терапии результаты ее примерно одинаковы независимо от страны, где она применяется (см. табл. 27-1, рис. 27-1). Даже если на сайтах отдельных центров в интернете приводятся очень высокие показатели успешного лечения бесплодия, данные национальных регистров примерно одинаковы и являются объективной основой для консультативной помощи.

Далее описывается терапия методом ЭКО, основные протоколы, их преимущества и недостатки, а также протоколы применения криоконсервированных ооцитов/эмбрионов (см. рис. 27-1).

27.3 Показания

К настоящему времени большинство протоколов ЭКО стандартизировано и проанализированы их преимущества и недостатки (см. табл. 27-1), а также эффективность. В целом отдельные протоколы отличаются незначительно (Kolibianakis et al., 2006), поэтому во многих центрах для лечения большинства пациенток успешно применяются только 1–2 протокола.

Однако в некоторых особых случаях, например при высоком риске СГЯ или очень низком овариальном резерве, необходим индивидуальный подход. Выбор ориентировочного протокола терапии представлен на рисунке 27-1. На этом рисунке наряду с классическим методом ЭКО приводятся также ЭКО в естественном цикле и ЭКО с минимальной стимуляцией (см. гл. 28), которые в настоящее время находят все более широкое применение. Это объясняется тем, что все чаще пациентки изъявляют желание обойтись

Таблица 27-1 Метод ЭКО и стимуляция яичников (показания: см. рис. 24-1)

Метод	Преимущества	Недостатки	Оценка
Классический протокол ЭКО с антагонистами ГнРГ (Engel et al., 2006; Kolibianakis et al., 2006)	Низкий риск СГЯ; при запланированной криоконсервации возможна индукция овуляции аналогами ГнРГ; относительно короткий протокол	Начало стимуляции без предварительного введения препаратов, подавляющих овуляцию, трудно планировать; предварительное введение препаратов, подавляющих овуляцию, возможно, снижает шансы наступления беременности	Эффективный расширенный стандартный протокол; особенно подходит для применения у пациенток с хорошим откликом на терапию
Классический длинный протокол ЭКО (Engel et al., 2006; Kolibianakis et al., 2006)	Начало стимуляции можно точно планировать	Относительно большая длительность; незадолго до начала стимуляции ГТГ могут появиться климактерические симптомы, связанные с уменьшением плотности рецепторов	Эффективный расширенный стандартный протокол
Классический ультрадлинный протокол ЭКО (Surrey et al., 2002)	Начало стимуляции можно точно планировать; более высокие шансы на наступление беременности в пересчете на один перенос при тяжелом эндометриозе	Длинный протокол (около 2–3 мес.); эффективность стимуляции яичников, возможно, сравнительно низкая	Часто применяют при тяжелом эндометриозе
Классический короткий протокол ЭКО (Orvieto et al., 2008)	Количество получаемых яйцеклеток, по-видимому, больше	Начало стимуляции трудно планировать	Стандартный протокол; в основном применяют у пациенток с низким откликом на терапию; полагают, что протокол улучшает результаты
ИКСИ (Orief et al., 2004)	Меньший риск невозможности оплодотворения при значении показателей спермограммы, соответствующем нижней границе нормы (см. рис. 26-1)	Более трудоемкий и дорогостоящий метод; данных, однозначно доказывающих более высокие шансы на наступление беременности при нормальной спермограмме, нет	Поскольку частота пороков развития при оплодотворении методом ИКСИ, по-видимому, не повышается и риск невозможности оплодотворения более низкий, во многих центрах применяют в основном ИКСИ

Таблица 27-1 (*окончание*)

Метод	Преимущества	Недостатки	Оценка
ЭКО с минимальной стимуляцией (см. гл. 28)	Не развивается СГЯ	Перенос эмбриона осуществим в каждом втором цикле, так как созревает обычно только один фолликул по сравнению с традиционным ЭКО; у пациенток с нормальным откликом на терапию для достижения беременности требуется больше времени; метод более дорогой, чем ЭКО в естественном цикле	Метод показан при очень низком овариальном резерве и у пациенток со слабым откликом на терапию; более дорогостоящий метод по сравнению с ЭКО в естественном цикле
ЭКО в естественном цикле (см. гл. 28)	К стимуляции ГТГ не прибегают; СГЯ не наблюдается; метод подходит для применения у пациенток с низким откликом на терапию при традиционном ЭКО	Перенос эмбриона осуществим в каждом втором цикле, так как созревает обычно только один фолликул; для достижения беременности требуется больше времени, за исключением случаев применения у пациенток с низким откликом на терапию; метод требует большого опыта	Наступление беременности связано с меньшим риском, но может потребовать больше времени; метод применим только в специализированных центрах
IVM плюс ЭКО/ИКСИ (см. гл. 29)	Стимуляция ГТГ не требуется или проводится малыми их дозами; СГЯ не наблюдается	Шансы наступления беременности в пересчете на один цикл и на один перенос ниже; частота абортов выше, чем при ЭКО в «чистом виде»; не изучен риск для эмбрионов; метод требует большого опыта	Метод пока в стадии эксперимента; целесообразно применять у пациенток с высоким откликом на терапию во избежание СГЯ; может применяться только в специализированных центрах

без применения гормонов. При объективном рассмотрении данных протоколов, однако, можно утверждать, что они не заменяют классический метод ЭКО, а в большинстве случаев имеют особые показания и должны применяться в специализированных центрах. То же относится и к методу IVM (см. гл. 29), который пока находится в стадии эксперимента.

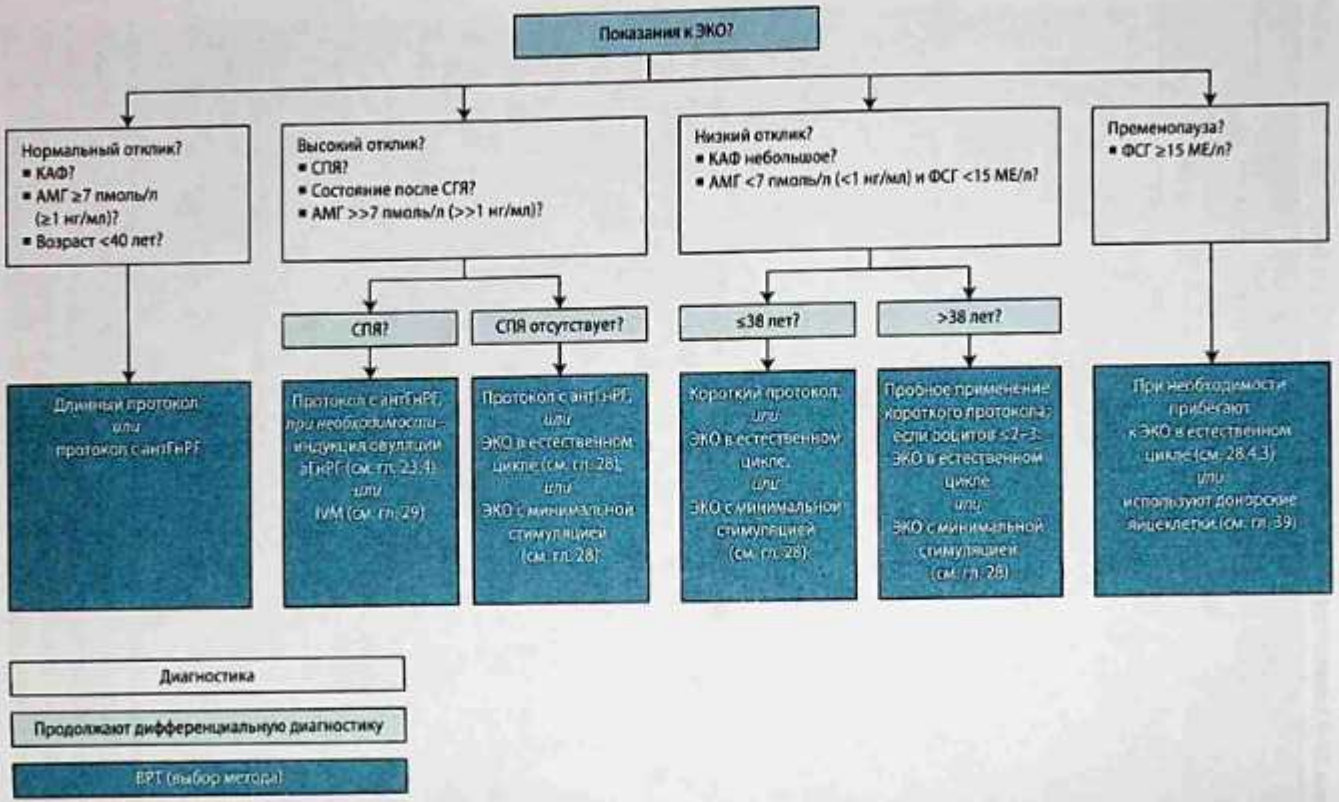


Рис. 27-1 Примерная схема применения различных программ ЭКО и методов стимуляции яичников. КАФ – количество антральных фолликулов; аГнРГ – агонисты ГнРГ; антГнРГ – антагонисты ГнРГ.

При сниженных показателях спермограммы следует прибегнуть к ИКСИ. Однако пока нет однозначного ответа, имеет ли преимущество ИКСИ при нормальной спермограмме. И хотя по данным отдельных исследований ИКСИ несколько повышает шансы на успешное оплодотворение, на частоту наступления беременности это существенно не влияет. При граничных значениях показателей спермограммы, т.е. в тех случаях, когда отдельные показатели спермограммы соответствуют нижней границе нормы, ИКСИ, как показывают большинство исследований, улучшает результаты (Orief et al., 2004).

27.4 Терапия

Протоколы стимуляции при традиционной терапии методом ЭКО (рис. 27-2) отличаются только способом подавления секреции эндогенного ЛГ, в то время как по стимуляции ГТГ, индукции овуляции (см. гл. 23.4), пункции фолликула и поддержке лютеиновой фазы (см. гл. 25.5) они одинаковы.

27.4.1 Синхронизация процессов

Во многих центрах репродуктивной медицины партнерские пары зачастую стремятся рассчитать время проведения терапии таким образом, чтобы

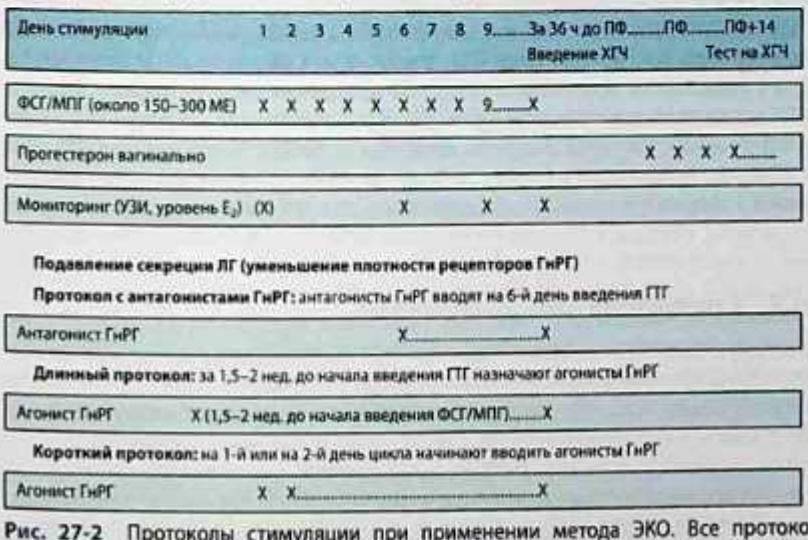


Рис. 27-2 Протоколы стимуляции при применении метода ЭКО. Все протоколы, по существу, одинаковы и отличаются только тем, что при применении антагонистов и агонистов ГнРГ уменьшается плотность рецепторов ГнРГ. Первый день стимуляции (начало введения ГТГ) соответствует 2–3-му дню цикла. ПФ – пункция фолликула.

пункция фолликула не пришлась на выходные дни. Поэтому при длинном протоколе длительность введения агонистов ГнРГ несколько варьирует. Агонисты ГнРГ начинают вводить за 1 нед. до ожидаемой менструации. Стимуляцию ГТГ начинают не ранее 2–3-го дня цикла, но ее можно начать и на несколько дней позже.

При применении протокола с антагонистами ГнРГ часто предварительно назначают пероральные контрацептивы для синхронизации фолликулогенеза (Griesinger et al., 2008). Так, пациентка может принимать контрацептив в течение примерно 10–14 дней начиная с 1-го дня менструации до утра воскресенья. В следующий четверг происходит собеседование и выполняют УЗИ для исключения овариальных кист. В пятницу начинают стимуляцию ГТГ, в следующие вторник или среду и в пятницу выполняют УЗИ и при необходимости определяют уровень E_2 в сыворотке крови (мониторинг). На следующей неделе выполняют пункцию фолликула. Таким образом удается полностью исключить необходимость выполнения пункции в выходные дни.

Получены новые данные, свидетельствующие о снижении шансов наступления беременности в случае предварительного приема пероральных контрацептивов. Этот эффект, возможно, связан с тем, что контрацептивные таблетки подавляют гипофизарную секрецию ЛГ, или синтетические гестагены с длительным периодом полувыведения, которые содержатся в этих таблетках, негативно сказываются на пролиферирующем эндометрии. Возможно, при применении контрацептивных препаратов, содержащих гестагены с очень коротким периодом полувыведения (например, гестоден; см. табл. 2-5), или введении МПГ в протоколе стимуляции этих негативных эффектов удастся избежать.

При применении короткого протокола предварительную терапию пероральными контрацептивами не проводят, чтобы не нарушить подъем уровня эндогенного ЛГ. Вскоре после начала менструации выполняют УЗИ для исключения овариальных кист. В случае проведения предварительной терапии контрацептивами необходимость в исключении овариальных кист, как правило, отпадает.

27.4.2 Стимуляция гонадотропинами

Для стимуляции ГТГ можно назначить ФСГ в сочетании с ЛГ или воспользоваться МПГ. Эффективность этих препаратов отличается незначительно. Следует учесть, что при гипогонадотропном гипогонадизме правильнее использовать МПГ или смесь ФСГ и ЛГ, в то время как в случае СПЯ, при котором отмечается высокий базальный уровень эндогенного ЛГ в сыворотке крови, необходимо назначить «чистый» ФСГ. На выбор препаратов влияет также их стоимость и форма выпуска. Дозу препаратов подбирают с учетом ожидаемого ответа яичников, который зависит преимущественно от возраста пациентки и овариального резерва, оцениваемого по концентрации АМГ в сыворотке крови и количеству антральных фолликулов

на сонограммах (см. гл. 34.4). Ниже приводятся примерные дозы ГТГ (ФСГ или МПГ) в зависимости от возраста:
- <35 лет: 150 МЕ/сут.;
- 35–39 лет: 225 МЕ/сут.;
- >39 лет или уровень АМГ <1 нг/мл: 300 МЕ/сут.

Дозу препарата можно откорректировать с учетом ответа яичников в предшествующих циклах. Кроме того, у пациенток с избыточной массой тела и у курящих дозу ГТГ следует несколько повысить, но обычно она не должна превышать 300 МЕ/сут., так как более высокие дозы повышают риск анеуплоидии (Baart et al., 2007), а количество яйцеклеток при этом не растет. Если при мониторинге на 6-й и 8-й или 9-й день отмечается неожиданно повышенная или слабая реакция яичников, дозу ГТГ следует откорректировать. Введение ГТГ прекращают накануне индукции овуляции.

На рынке появился новый препарат – рекомбинантный ФСГ пролонгированного действия корифоллитропин альфа (Элонва®). Однократное подкожное введение корифоллитропина альфа в рекомендованной дозе (100 мкг для женщин с массой тела ≤60 кг в возрасте ≤36 лет; 150 мкг для женщин с массой тела >60 кг независимо от возраста и массой тела ≥50 кг и старше 36 лет) позволяет заменить первые семь ежедневных инъекций гонадотропинов в цикле овариальной стимуляции. Выпускается в форме шприцев с готовым раствором, содержащим 100 и 150 мкг действующего вещества.

В связи с особенностями механизма действия молекулы – высокая концентрация уровня ФСГ в плазме (выше терапевтического порога) вплоть до седьмого дня стимуляции – изначально препарат предпочитали назначать в наиболее «безопасной» по развитию СГЯ группе – у пациенток со сниженным овариальным резервом. С распространением практики замены триггера овуляции агонистами ГнРГ, сегментации цикла и витрификации эмбрионов риск гиперстимуляции яичников значительно снизился, что позволяет назначать корифоллитропин альфа пациенткам с нормальным овариальным резервом и донорам ооцитов, особенно в клиниках с высокими показателями эффективности в криопротоколах.

Корифоллитропин альфа обычно назначается на 2–3-й день цикла, однако при использовании эстрогенного прайминга можно начинать стимуляцию на 4-й день цикла. После введения Элонвы® максимальная концентрация ФСГ достигается через 48 ч, затем происходит ее плавное снижение до порогового значения на 7-й день стимуляции, что предупреждает повышение уровня прогестерона ко дню введения триггера. Данные особенности фармакодинамики рекомбинантного ФСГ могут повысить шанс на ответ у пациенток со сниженным овариальным резервом.

27.4.3 Подавление секреции эндогенного ЛГ

Секрецию эндогенного ЛГ подавляют с помощью антагонистов или агонистов ГнРГ (см. рис. 27-2). В случае протокола с применением антагонистов

ГнРГ последние вводят в какой-либо фиксированный день стимуляции (фиксированный протокол) или выбирают день стимуляции с учетом размеров доминантного фолликула (гибкий протокол). При фиксированном протоколе антагонисты ГнРГ вводят стандартно между 5-м и 7-м днем стимуляции. При гибком протоколе первую инъекцию антагониста ГнРГ выполняют при размере доминантного фолликула 12–14 мм.

Достоинством фиксированного протокола являются простота применения и легкость взаимодействия с пациенткой. При гибком протоколе, в отличие от фиксированного, часто приходится откладывать день введения антагонистов ГнРГ; это позволяет вводить меньшие его количества и тем самым экономить средства партнерской пары. При введении антагонистов ГнРГ уровень эстрадиола нередко снижается или, во всяком случае, повышается медленнее, чем при использовании длинного протокола. В связи с этим по концентрации эстрадиола после введения антагонистов ГнРГ можно лишь условно судить о развивающемся СГЯ, а в некоторых центрах при применении протокола с антагонистами ГнРГ ее вовсе не определяют.

При длинном протоколе агонисты ГнРГ вводят уже во время предшествующего цикла, чтобы «переждать» подъем уровня («вспышку») ФСГ и ЛГ. После появления кровотечения отмены начинают стимуляцию ГТГ. Агонисты ГнРГ можно вводить подкожно ежедневно или 4 раза в неделю либо в форме назального спрея ежедневно. При ультрадлинном протоколе (Surrey et al., 2002) обычно выполняют 2–3 инъекции депонированного препарата, рассчитанного на 4 нед., и через 2 нед. после инъекции последнего депо начинают стимуляцию ГТГ. При коротком протоколе агонисты ГнРГ вводят ежедневно начиная с 1-го или 2-го дня спонтанно наступившей менструации.

27.4.4 Индукция овуляции

Индукцию овуляции осуществляют (см. гл. 23.4) путем введения мочевого или рекомбинантного ХГЧ за 35–36 ч до выполнения пункции фолликула, когда он достигает 20 мм в диаметре. В протоколе с антагонистами ГнРГ овуляцию индуцируют раньше, чем в длинном протоколе, так как преждевременная лютеинизация в протоколе с применением антагонистов ГнРГ снижает шансы наступления беременности. В связи с этим индукцию обычно выполняют при диаметре доминантного фолликула 18, а не 20 мм.

Наряду с введением мочевого и рекомбинантного ХГЧ в протоколе с антагонистами для индукции овуляции можно использовать агонист ГнРГ (см. гл. 23.4). Вводя, например, подкожно 0,2 мл трипторелина (Диферелина®) за 36 ч до аспирации содержимого фолликула, почти всегда можно избежать развития СГЯ (Galindo et al., 2009) и не допустить нарушения цикла у пациенток с выраженной реакцией яичников. Однако после введения агонистов ГнРГ необходима криоконсервация всех ооцитов, так как из-за преждевременного лютеолиза подсаживать эмбрион нельзя. В связи с низким риском гиперстимуляции протокол с применением антагонистов

ГнРГ в сочетании с индукцией овуляции агонистами ГнРГ также часто применяется у доноров яйцеклеток (см. гл. 39) и при стимуляции яичников перед проведением химиотерапии (см. гл. 36), тем более что таким пациенткам перенос эмбрионов не требуется.

27.4.5 Пункция фолликула

Пункция фолликула представляет собой трансвагинальную аспирацию его содержимого с помощью иглы калибра 18G при разрежении примерно в 180 мм рт.ст. под местным или общим обезболиванием. Промывание полости фолликула при классическом ЭКО каких-либо преимуществ не имеет.

27.4.6 Поддержка лютеиновой фазы

Несмотря на наличие большого количества лютеинизирующихся фолликулов, возникает необходимость поддержки лютеиновой фазы (см. гл. 25.5) начиная с вечера того же дня, когда была выполнена пункция фолликула, или со следующего дня после нее. Проведение такой поддержки продиктовано тем, что антагонисты и агонисты ГнРГ, а также высокая концентрация эстрадиола подавляют секрецию ЛГ и тем самым могут привести к недостаточности желтого тела и нарушить процесс имплантации плодного яйца. Обычно прибегают к вагинальному введению микронизированного прогестерона до тех пор, пока не будет подтверждено наступление беременности; во многих центрах терапию прогестероном продолжают в течение нескольких недель.



Рис. 27-3 Гормонозамещенный цикл с переносом размороженных ооцитов/эмбрионов. Пролиферация эндометрия достигается путем назначения препаратов эстрогенов внутрь (например, эстрадиола валерата в дозе 2 мг) или трансдермально (в дозе 10 мкг/сут.), а секреторная его трансформация – с помощью вагинальных препаратов прогестерона (Утрожестан® в дозе 200 мг 3 раза в сутки или Крайнон® 8% 2 раза в сутки). Прогестерон назначают перед размораживанием: при переносе пронуклеуса – накануне, при переносе эмбрионов – за несколько дней до размораживания. ПН – пронуклеус.

27.4.7 Определение уровня ХГЧ

Для подтверждения или исключения беременности с 14-го дня после пункции фолликула определяют уровень ХГЧ в сыворотке крови.

27.5 Цикл с переносом размороженных ооцитов/эмбрионов («криоцикл»)

Перенос криоконсервированных пронуклеусов или эмбрионов можно осуществлять с одинаковым успехом как в спонтанном цикле, так и в искусственном гормонозамещенном (рис. 27-3). Преимущество гормонозамещенного цикла состоит в том, что его проще планировать; при нарушении регулярности менструального цикла это делает его более предпочтительным.

В спонтанном цикле начиная с 10-го дня проводят мониторинг путем измерения размера фолликула с помощью УЗИ и определения уровня эстрадиола и ЛГ в сыворотке крови. В преовуляторном периоде указанные исследования выполняют 1 раз в день или в 2 дня, чтобы выявить пик секреции ЛГ. Если пронуклеусы были подвергнуты криоконсервации, их размораживают через 2 дня после достижения ЛГ пиковой концентрации и через 1–2 дня подсаживают. При зрелом фолликуле вызывают также овуляцию с помощью ХГЧ (см. гл. 23.4). День введения ХГЧ соответствует дню достижения ЛГ пикового уровня. Через день после введения ХГЧ обычно осуществляют поддержку лютеиновой фазы малыми дозами (см. гл. 25.6), например препаратом Утрожестан®, применяемым вагинально в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Тактика в гормонозамещенном цикле приведена на рисунке 27-3. Примерно на 13-й день менструального цикла с помощью УЗИ измеряют суммарную толщину обеих полосок эндометрия. Если она <8 мм, терапию эстрогенами продлевают на несколько дней. Если трехслойное строение эндометрия при УЗИ не дифференцируется, дополнительно определяют уровень прогестерона в сыворотке крови, чтобы исключить овуляцию. Секреторную трансформацию эндометрия вызывают с помощью прогестерона, назначаемого *per vaginam* примерно за 1 день до размораживания пронуклеусов. При наступлении беременности терапию эстрогенами и прогестероном продолжают до конца I триместра, так как только к этому сроку плацента полностью компенсирует недостаточную выработку гормонов желтым телом.

27.6 Эффективность терапии

Эффективность терапии, т.е. шансы на беременность и рождение ребенка, зависит не только от опыта, накопленного в центре репродуктивной медицины, но и от ряда других факторов, таких как возраст пациентки, овариальный резерв, курение. Ориентировочные данные по классическому ЭКО приведены в таблице 21-1, об ЭКО в естественном цикле и ЭКО с минимальной стимуляцией говорится в главе 28, о созревании ооцитов *in vitro* – в главе 29.

Кумулятивная вероятность родить ребенка спустя год применения трех классических методов ЭКО или после терапии методом ЭКО в естественном цикле, проведенной в течение 1 года, равна примерно 70% (Nargund et al., 2001; Pinborg et al., 2009).

Литература

Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2007; 22: 980–988.

Engel JB, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction: pregnancy rate. Reprod Biomed Online 2006; 13: 84–87.

Galindo A, Bodri D, Guillén JJ, Colodron M, Vernaeve V, Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial. Gynecol Endocrinol 2009; 25: 60–66.

Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2008; 90: 1055–1063.

Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006; 12: 651–671.

Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. Hum Reprod 2001; 16: 259–262.

Orief Y. Should ICSI be used in non-male factor infertility? Reprod Biomed Online 2004; 9: 348–356.

Orvieto R, Kruchkovich J, Rabinson J, Zohav E, Anteby EY, Meltcer S. Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist combined with flexible multidose gonadotropin-releasing hormone antagonist for poor responders in in vitro fertilization/embryo transfer programs. Fertil Steril 2008; 90: 228–230.

Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Molbo D, Schmidt L. Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. Hum Reprod 2009; 24: 991–999.

Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropinreleasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 699–704.

28 Экстракорпоральное оплодотворение в естественном цикле и с минимальной стимуляцией

28.1 Определения

Определения наиболее важных понятий:

- **Традиционное ЭКО:** ЭКО, при котором применяются агонисты или антагонисты ГнРГ для подавления секреции эндогенного ЛГ, высокие дозы ГТГ для индукции фолликулогенеза и ХГЧ для индукции овуляции.
- **ЭКО в естественном цикле:** ЭКО без применения гормональных препаратов.
- **ЭКО в контролируемом естественном цикле:** ЭКО, при котором гормональные препараты применяют только для индукции овуляции; часто его также называют ЭКО в естественном цикле.
- **ЭКО с минимальной стимуляцией:** ЭКО, при котором применяются те же гормональные препараты, что и при традиционном ЭКО в протоколе с антагонистами ГнРГ, но с введением небольших доз ГТГ.
- **IVF-Naturelle®, Mini-IVF® и др.** – запатентованные методы, которые относятся к ЭКО без стимуляции ГТГ и применяются в отдельных центрах (www.ivf-naturelle.com; www.newhopefertility.com).

28.2 Введение

Первый случай наступления беременности после ЭКО явился результатом успешного применения метода в естественном цикле. Вскоре после этого стали применять ГТГ, чтобы путем полифолликулярной стимуляции и переноса нескольких эмбрионов, ставшего возможным благодаря ей, добиться повышения вероятности наступления беременности. И только все более критическое отношение к связанной с этим методом многоплодной беременности, усовершенствование лабораторной техники, необходимой для ЭКО, и желание многих пациенток как можно меньше подвергаться гормональному воздействию привели к возрождению методов, которые в 2007 г. Edwards и соавт. определили как ЭКО в естественном цикле, ЭКО в контролируемом естественном цикле и ЭКО с минимальной стимуляцией. Эти методы в дальнейшем были модифицированы другими исследователями (Kato et al., 2012; von Wolff et al., 2011; Zhang et al., 2010).

Новые данные о неблагоприятном влиянии на функцию эндометрия и учащении случаев анеуплоидии у эмбрионов (Baart et al., 2007) при применении более высоких доз ГТГ сделали эти методы более привлекательными. Тем не менее споры вокруг них пока не прекращаются, так как еще не сделана окончательная оценка их эффективности, экономической

целесообразности для партнерских пар и не определен спектр показаний. Одной из причин споров является попытка многих врачей-репродуктологов рассматривать данные методы лишь как упрощенную форму традиционного ЭКО. Между тем в концептуальном отношении эти методы, особенно ЭКО в естественном цикле и многочисленные его модификации, являются вполне самостоятельными.

28.2.1 Преимущества и недостатки

Преимущества ЭКО в естественном цикле и ЭКО с минимальной стимуляцией по сравнению с традиционным ЭКО:
- почти никогда не отмечается многоплодная беременность;
- более высокая вероятность имплантации в пересчете на один подсаженный эмбрион;
- выполнение пункции фолликула без обезболивания;
- меньший риск для здоровья пациентки;
- бóльшая привлекательность для пациенток в связи с отсутствием гормонального воздействия или воздействием небольших доз гормональных препаратов;
- меньшая стоимость одного цикла.

Недостатки ЭКО в естественном цикле и ЭКО с минимальной стимуляцией по сравнению с традиционным ЭКО:
- относительная сложность планирования пункции фолликула;
- возможность прерывания цикла при преждевременной овуляции;
- необходимость проявления большей гибкости со стороны репродуктивного центра и партнерской пары;
- необходимость проведения большего количества циклов для наступления беременности;
- необходимость большей специализации и опыта у персонала репродуктивного центра.

28.3 Показания

В принципе, ЭКО применимо у всех пациенток, но имеет особые преимущества в следующих случаях:
- при низком отклике на терапию;
- при высоком отклике на терапию;
- при регулярном менструальном цикле.

28.4 Методы

Процесс лечения существенно зависит от метода ЭКО. При выборе метода ЭКО стремятся к более простому логистическому обеспечению; желательно, чтобы лечение не требовало применения гормональных препара-

тов или чтобы можно было обойтись малыми их дозами, мониторинг был по возможности простым и чтобы для выполнения пункции фолликула не требовалось обезболивание. Поэтому указанные методы в наибольшей степени подходят пациенткам с регулярным менструальным циклом, у которых день овуляции более или менее предсказуем. Предварительную терапию препаратами, подавляющими овуляцию, для планирования менструации, как в протоколе с применением антагонистов ГнРГ (см. гл. 27), не проводят.

28.4.1 ЭКО в естественном цикле и ЭКО в контролируемом естественном цикле

Если стоит вопрос о необходимости применения какого-либо из упомянутых выше методов, целесообразно сначала воспользоваться в «чистом виде» ЭКО в естественном цикле или ЭКО в контролируемом естественном цикле, чтобы составить представление о гормональном профиле пациентки, который отличается значительной индивидуальной вариабельностью, базальном уровне ЛГ в цикле, а также определить размеры фолликула и концентрацию эстрадиола в сыворотке крови при подъеме уровня ЛГ. Следует также выяснить, удастся ли без назначения пациентке обезболивающих препаратов или применения общего обезболивания выполнить пункцию фолликула.

При ЭКО в естественном цикле у пациентки с менструальным циклом длительностью 28 дней первое контрольное исследование выполняют на 10–12-й день цикла (рис. 28-1). При необходимости объем исследования расширяют и определяют уровни эстрадиола и ЛГ. В некоторых центрах

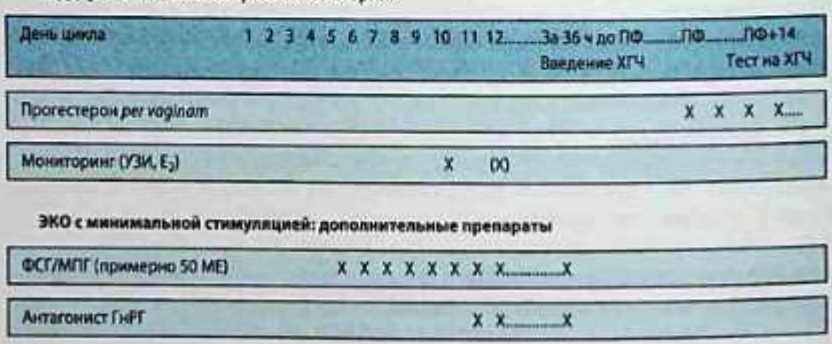


Рис. 28-1 Протоколы ЭКО в естественном цикле и ЭКО с минимальной стимуляцией. При ЭКО в естественном цикле для предупреждения преждевременной овуляции дополнительно назначают кломифена цитрат или однократно вводят антагонист ГнРГ (IVF-Naturelle®). ЭКО с минимальной стимуляцией примерно соответствует протоколу с применением малых доз антагонистов ГнРГ. ПФ – пункция фолликула.

начиная от дня ожидаемого подъема уровня ЛГ до утра дня запланированной пункции фолликула назначают НПВС, например ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки, чтобы снизить риск преждевременной овуляции (Kawachiya et al., 2012).

Пунктировать следует только зрелый фолликул, размер которого не менее 18 мм, при уровне эстрадиола в сыворотке крови около 900 пмоль/л (250 нг/л). Чтобы поддержать образование желтого тела, обычно вводят ХГЧ в дозе 5000 МЕ, период полувыведения которого равен нескольким дням. Пункцию выполняют тонкой иглой калибра 19G без анестезии (von Wolff et al., 2011) после промывания влагалища стерильным физиологическим раствором NaCl при обычном для традиционного ЭКО разрежении. При этом полость фолликула несколько раз промывают, чтобы снизить вероятность того, что в нем осталась яйцеклетка (von Wolff et al., 2013). В идеале аспирацию осуществляют с помощью отсоса во избежание слишком сильного разрежения.

Оплодотворение осуществляют в зависимости от особенностей спермограммы с помощью ЭКО или ИКСИ. Перенос эмбриона выполняют, как при традиционном ЭКО, лучше под ультразвуковым контролем, чтобы подсадить эмбрион в нижнюю треть полости матки, не касаясь эндометрия в области ее дна. Для поддержки лютеиновой фазы (см. гл. 25.6) следует назначить гестагены, так как пункция фолликула и его промывание могут нарушить образование желтого тела. Через 14 дней после пункции фолликула определяют уровень ХГЧ в сыворотке крови.

Если беременность не наступила, сразу начинают следующий цикл. Следует отметить, что прогестерон может задержать менструацию (но не фолликулогенез) на 1–2 дня, поэтому первое контрольное исследование (мониторинг) должно быть выполнено на 1–2 дня раньше. В некоторых центрах применяют различные препараты для предупреждения преждевременного подъема ЛГ (программы IVF-Naturelle®, Mini-IVF®). Простотой применения отличаются антагонисты ГнРГ, действие которых проявляется в течение 6 ч. Препарат вводят непосредственно перед ожидаемым подъемом уровня ЛГ. Недостатком этих препаратов является их высокая стоимость, учитывая, что методика ЭКО в естественном цикле должна быть простой и доступной по цене. Если антагонисты ГнРГ необходимо вводить более 1 дня, дополнительно назначают ГТГ.

В качестве альтернативы можно использовать кломифена цитрат. Существуют два его изомера для повышения секреции ФСГ, а также снижения секреции ЛГ – энкломифен и зукломифен. Однако подавление подъема ЛГ возможно, только если кломифена цитрат из-за небольшого периода полувыведения энкломифена принимать до самой индукции овуляции. Прием кломифена цитрата позволяет получить больше ооцитов. Даже небольшие дозы кломифена цитрата (25 мг/сут.) могут воспрепятствовать подъему уровня ЛГ, не уменьшая толщины эндометрия.

28.4.2 ЭКО с минимальной стимуляцией

ЭКО с минимальной стимуляцией проводят в основном так же, как традиционное ЭКО, но дозы ГТГ подбирают более низкие, чтобы уменьшить вероятность анеуплоидии эмбрионов (Baart et al., 2007), снизить риск гиперстимуляции яичников и выполнить пункцию фолликула без обезболивания. Для предотвращения преждевременной овуляции вводят антагонисты ГнРГ (см. рис. 28-1). Хороших результатов, по-видимому, можно будет достичь, сочетая кломифена цитрат с ГТГ (Kato et al., 2012). Кломифена цитрат принимают в дозе примерно 50 мг/сут. начиная с 3-го дня цикла до пункции фолликула. Дополнительно пациентке примерно с 6-го дня цикла вводят ежедневно 75 МЕ ГТГ для поддержания дальнейшего роста всех рекрутированных с помощью кломифена цитрата фолликулов.

28.4.3 Модифицированное контролируемое ЭКО в естественном цикле

При проведении ЭКО в естественном цикле или ЭКО с минимальной стимуляцией у женщин в позднем репродуктивном периоде, например при начинающейся ПОН (см. гл. 17), прибегают к индивидуальному комбинированию различных методов ЭКО или модификации ЭКО в естественном цикле (Kato et al., 2012; Zhang et al., 2010). К таким модификациям, помимо прочего, относится снижение концентрации ФСГ в крови, например с помощью ЭЭ в дозе 25 мкг; в результате яичники начинают лучше реагировать на ГТГ и образовывать фолликулы. Однако у женщин в позднем репродуктивном периоде часто отмечается асинхрония между фолликулогенезом и фазовыми изменениями эндометрия, что требует оптимизации сроков переноса криоконсервированных пронуклеусов или эмбрионов. Это требует большого опыта врача-репродуктолога и биолога, но зато повышает шансы на наступление беременности и рождение ребенка в случаях, когда традиционное ЭКО оказалось неэффективным. В принципе, и при этих методах вероятность рождения ребенка у женщины в возрасте 40 лет и старше и при базальной концентрации ФСГ >15 МЕ/л настолько низкая, что следует рассматривать возможность усыновления ребенка или использования донорской яйцеклетки (см. гл. 39).

28.5 Эффективность

Данные о вероятности наступления беременности при применении ВРТ, приводимые в мировой литературе, принадлежат крупным высокоспециализированным центрам; в относительно небольших центрах такие данные получают только после длительного периода накопления опыта. Для успешного выполнения ЭКО в естественном цикле или ЭКО с минимальной стимуляцией необходимо систематически усовершенствовать логистическое обеспечение и привести его в соответствие с формами и методами лечения.

Таблица 28-1 ЭКО в естественном цикле

Источник	Показатели						
	циклы	пункции	пункции с извлечением яйцеклетки, %	перенос/пункция, %	имплантация/перенос, %	шансы на беременность/пункция, %	многоплодная беременность, %
Fahy et al., 1995[1]	79	65	83,1	–	14,0	9,2	–
Nargund et al., 2001[2]	–	174	81,6	67,6	24,0	–	–
Ingerslev et al., 2001[2]	114	74	–	39,2	13,8	5,4	0
Anesen et al., 2010[2]	129	89 (68,9%)	85,4	67,4	26,7	16,2	0
von Wolff et al., 2011[2,3]	115	95 (82,6%)	75,8	55,6	30,0	12,6	0
Roesner et al., 2012[2]	591	458 (77,5%)	65,9	40,2	13,6	5,5	0

[1] ЭКО в естественном цикле в «чистом виде», т.е. без ежедневного определения уровня ЛГ и без индукции овуляции.
[2] Контролируемое ЭКО в естественном цикле (назначали антагонисты ГнРГ, только чтобы «обойти» выходные дни).
[3] Возраст пациенток не превышал 39 лет.

Только в этом случае можно избежать преждевременного прерывания терапии и снизить риск получения незрелой яйцеклетки из-за ранней пункции фолликула. По данным литературы (Nargund et al., 2001; von Wolff et al., 2011), при эффективной программе ЭКО пункцию фолликула у женщин моложе 40 лет удается выполнить в 90% циклов. В 85% случаев при пункции фолликула получают один ооцит. Успешно оплодотворить и перенести удается 80% ооцитов. Таким образом, перенос ооцитов удается в 50% лечебных циклов (табл. 28-1).

Вероятность успешной имплантации у женщины моложе 40 лет составляет 25–30% на один перенос эмбриона (von Wolff et al., 2011). Это выше, чем при традиционном ЭКО, при котором вероятность имплантации в странах, где запрещена селекция эмбрионов, составляет 15–20%. Суммарная вероятность наступления беременности, по данным Nargund и соавт. (2001), после 4-го цикла составляет 46%, т.е. она примерно такая же, как при традиционном ЭКО.

Литература

Aanesen A, Nygren KG, Nylund L. Modified natural cycle IVF and mild IVF: a 10 year Swedish experience. Reprod Biomed Online 2010; 20: 156–162.

Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in

the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2007; 22: 980–988.
Edwards R, Patrizio P, Edgar D, Field C, Brinton L. Defining IVF terminology. Reprod Biomed Online 2007; 14: 553–554.
Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG, Hull MG. In-vitro fertilization in completely natural cycles. Hum Reprod 1995; 10: 572–575.
Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. Hum Reprod 2001; 16: 696–702.
Kato K, Takehara Y, Segawa T, Kawachiya S, Okuno T, Kobayashi T, Bodri D, Kato O. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. Reprod Biol Endocrinol 2012; 10: 35.
Kawachiya S, Matsumoto T, Bodri D, Kato K, Takehara Y, Kato O. Short-term, low-dose, non-steroidal anti-inflammatory drug application diminishes premature ovulation in natural-cycle IVF. Reprod Biomed Online 2012; 24: 308–313.
Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. Hum Reprod 2001; 16: 259–262.
Roesner S, Pflaumer U, Germeyer A, Montag M, Strowitzki T, Toth B. Natural Cycle IVF: evaluation of 591 cycles. Arch Gynecol Obstet 2012 286 (Suppl 1) PO-Endo 04.15.
von Wolff M, Nitzschke M, Santi A, Ocon E, Weiss B. Hormonfreie und hormonreduzierte IVF-Techniken Frauenarzt 2011; 52: 1198–1203.
von Wolff M, Hua Y-Z, Santi A, Ocon E,Weiss B. Follicle flushing in monofollicular IVF almost doubles the number of transferable embryos. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92: 346–348.
Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. Reprod Biomed Online 2010; 21: 485–495.

29 Созревание *in vitro*

29.1 Определения

Определения наиболее важных понятий:
- **Созревание *in vitro* (IVM):** дозревание незрелого ооцита *in vitro* до стадии метафазы II.
- **ЭКО с IVM:** особая форма ЭКО, при которой аспирированный незрелый ооцит после созревания *in vitro* оплодотворяют путем ИКСИ.

29.2 Введение

Риск гиперстимуляции яичников и высокая стоимость ГТГ при традиционном ЭКО послужили причиной разработки несколько лет назад метода созревания ооцита *in vitro*, при котором из яичника извлекают незрелый ооцит и обеспечивают его экстракорпоральное созревание. Этот метод, благодаря которому появилось на свет уже более 1000 детей, не требует применения ГТГ или они вводятся в малых дозах, что позволяет избежать гиперстимуляции яичников.

Хотя вначале полагали, что метод IVM в будущем может заменить традиционное ЭКО, время показало, что неограниченное его применение нецелесообразно. Причиной ограничения показаний является более низкая эффективность IVM по сравнению с традиционным ЭКО и пока недостаточно изученный риск для генетического импринтинга. Несмотря на недостатки IVM, его целесообразно применять у пациенток с очень высоким риском СГЯ.

29.2.1 Преимущества и недостатки

Преимущества IVM по сравнению с классическим ЭКО:
- отсутствие риска СГЯ;
- отсутствие необходимости применения ГТГ или введение их в малых дозах;
- меньшая продолжительность терапевтических циклов.

Недостатки IVM по сравнению с классическим ЭКО:
- низкие шансы на успешную имплантацию (10%);
- высокая частота абортов (25%);
- необходимость опыта для пункции фолликула; большие затраты времени (на 10–20 мин) на выполнение пункции;
- большая трудоемкость метода и более высокая его стоимость;
- недостаточно изученный риск пороков развития у ребенка.

29.3 Показания

- СПЯ и высокий риск гиперстимуляции яичников при традиционном ЭКО или ИКСИ.
- Состояние после выраженного СГЯ при традиционном ЭКО или ИКСИ.
- Возраст пациентки ≤35 лет.

29.4 Методика

Перед взятием ооцита для IVM необходимо выполнить УЗИ, чтобы выяснить, доступны ли яичники для трансвагинальной пункции. Поскольку при небольших размерах яичника его необходимо фиксировать, надавливая рукой на живот, ИМТ пациентки не должен превышать 30–35.

Если менструальный цикл у пациентки регулярный, начиная с 7-го дня цикла выполняют фолликулометрию, чтобы аспирировать содержимое доминантного фолликула, когда он достигнет диаметра 12–14 мм; обычно пункцию выполняют после введения 10 000 МЕ ХГЧ.

Когда доминантный фолликул достигает в размере 14 мм, он начинает вырабатывать ингибин В, который подавляет секрецию ФСГ в гипофизе. Падение концентрации ФСГ в крови вызывает атрезию всех фолликулов, кроме доминантного, который к этому времени не зависит от уровня ФСГ. При определении этого момента, который служит контрольной точкой роста фолликула, следует немедленно выполнить пункцию фолликула для взятия ооцита.

Если у пациентки имеются СПЯ и олигоменорея, перед взятием незрелого ооцита можно вызвать кровотечение отмены, назначив 10-дневный курс лечения гестагенами. Пациенткам с СПЯ обычно назначают в течение 3 дней гонадотропин (ФСГ) в дозе 100–150 МЕ/сут., введение которого прекращают за 48 ч до запланированной аспирации содержимого фолликула (рис. 29-1). Дополнительно за 36 ч до пункции вводят ХГЧ в дозе 10 000 МЕ. ФСГ вводят, как было описано в случае регулярного менструального цикла. Этим сначала стимулируют рост фолликулов. Затем ФСГ отменяют, что приводит к атрезии фолликулов. Полагают, что это способствует отделению комплекса, образуемого ооцитом с яйценосным бугорком, от стенки фолликула и облегчает его аспирацию.

Через 48 ч после прекращения введения ФСГ, т.е. незадолго до начинающейся дистрофии ооцитов, аспирируют фолликулярную жидкость. ХГЧ вводят не для индукции овуляции, а чтобы способствовать созреванию ооцитов и улучшить качественные характеристики эндометрия.

Аспирацию содержимого фолликула выполняют трансвагинально, а поскольку она длится относительно долго (примерно 10–20 мин), требуется очень хорошее обезболивание. Аспирированные ооциты помещают в специальную среду, в которую добавлены ФСГ, ХГЧ и сыворотка пациентки. В этой среде ооцит созревает в течение 24–48 ч, после чего его оплодотворяют. Обычно для этого предпочитают выполнять ИКСИ, поскольку

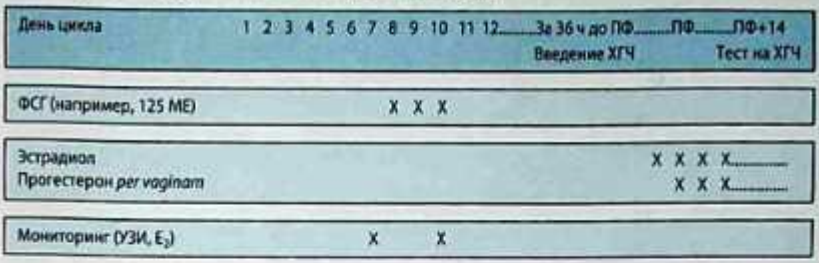


Рис. 29-1 Созревание *in vitro*. При олигоменорее (например, при СПЯ) менструацию вызывают с помощью гестагенов. ФСГ особенно показан при олигоменорее. Пункцию фолликула выполняют, когда он достигает 12–14 мм в диаметре, но не позднее. ПФ – пункция фолликула.

мембрана ооцита, возможно, уплотнена и пенетрация ее сперматозоидами при ЭКО затруднена.

Эндометрий при IVM нуждается в дополнительной гормональной стимуляции, так как, во-первых, взятие ооцитов соответствует середине пролиферативной стадии, которая таким образом оказывается укороченной, и, во-вторых, не образуется желтое тело. Обычно пролиферацию эндометрия стимулируют, назначая сразу после аспирации фолликула 17β-эстрадиол в дозе 2 мг 3 раза в сутки. На следующий день назначают прогестерон *per vaginam* в дозе 200 мг 3 раза в сутки, чтобы вызвать секреторную трансформацию эндометрия.

29.5 Эффективность

При обсуждении сравнительной эффективности IVM и традиционного ЭКО/ИКСИ следует учесть различные аспекты этих методов. Так, не следует буквально соотносить приводимую в мировой литературе вероятность наступления беременности в пересчете на одну подсадку эмбриона с немецкоязычными странами. Например, в некоторых странах после селекции в матку переносят сразу несколько эмбрионов, что в Германии, Швейцарии и Австрии делать не разрешается*. В таблице 29-1 наряду с международными исследованиями, проведенными Child и соавт. (2002) и Chian и соавт. (2003), представлено также наиболее крупное исследование, выполненное в немецкоязычных странах, которое позволяет дать реалистичную оценку

* В соответствии с действующим приказом МЗ РФ от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», в РФ может осуществляться перенос не более двух эмбрионов (решение о переносе трех эмбрионов принимается с согласия пациентки после разъяснения ей возможных рисков). – *Прим. ред.*

Таблица 29-1 Результаты лечения методом IVM

	Число лечебных циклов	Ооциты				
		аспирировано, n	созревшие, %	оплодотворенные, n	имплантировано,%	вероятность наступления беременности, n
Child et al., 2002	107	10,3	75	6,1 (78%)	9,5	23 (22%)
Chian et al., 2003	254	11,9	79	5,9 (69%)	11,1	61 (24%)
Rösner et al., 2012	215	8,9	64	2,8 (45%)	Нет данных	27 (15%)

результатам, полученным в условиях действующего законодательства, т.е. без селекции эмбрионов* (Rösner et al., 2012).

Меньшая эффективность IVM существенно повышает затраты на одно рождение, которые, несмотря на гораздо меньшую дозу ГТГ, вдвое превышают стоимость традиционного ЭКО. Следует также учесть, что еще окончательно не изучен вопрос о возможном нарушении импринтинга генов при этом методе (Grace et al., 2009; см. гл. 32.7). Тем не менее в центрах репродуктивной медицины, обладающих достаточным опытом, метод IVM может применяться по определенным показаниям, в частности в случаях, когда имеется высокий риск гиперстимуляции яичников.

Литература

Chian RC, Buckett WM, Tan SL: In-vitro maturation of human oocytes. Reprod Biomed Online 2003; 8: 148–166.

Child TJ, Phillips SJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL: A comparison of in vitro maturation and in vitro fertilization for women with polycystic ovaries. Obstet Gynecol 2002; 100: 665–670.

Grace KS, Sinclair KD. Assisted reproductive technology, epigenetics, and long-term health: a developmental time bomb still ticking. Semin Reprod Med 2009; 27: 409–416.

Rösner S, von Wolff M, Eberhardt I, Beuter-Winkler P, Toth B, Strowitzki T. In vitro maturation: a five-year experience. Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91: 22–27.

* В РФ при использовании ВРТ не допускается только выбор пола будущего ребенка (за исключением случаев возможности наследования заболеваний, связанных с полом) (Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 26.04.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 55, п. 4), селекция эмбрионов по морфологическим признакам (в том числе с применением генетических исследований) после культивирования до 5-го (и вплоть до 7-го) дня не запрещена. – *Прим. ред.*

30 Дополнительные методы, улучшающие результаты ЭКО

30.1 Определения

Определения наиболее важных понятий:

- **Культивирование бластоцист:** культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты, т.е. примерно 5-дневного возраста, считая от дня пункции фолликула; в основном используется для селекции эмбрионов с наилучшими морфологическими признаками, которые обеспечивают им наиболее высокий потенциал развития.
- **Селекция эмбрионов:** отбор эмбрионов с наиболее высоким потенциалом развития на 2–5-й день после пункции фолликула.
- **Поляризационная микроскопия ооцита:** визуализация веретена деления и блестящей оболочки незадолго до ЭКО/ИКСИ для селекции ооцитов с наибольшим потенциалом развития.
- **Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов с морфологическим отбором (ИМСИ):** морфологический отбор сперматозоидов, в том числе не содержащих вакуолей, с помощью световой микроскопии высокого разрешения для ИКСИ.
- **Вспомогательный хэтчинг:** надсечение блестящей оболочки (механическое, химическое или с помощью лазера), облегчающее выход и имплантацию эмбриона.
- **Генетическое исследование полярных телец:** взятие первого и второго полярного тельца для генетического исследования и непрямой оценки генетической конституции яйцеклетки.
- **Преимплантационная диагностика:** взятие отдельных бластомеров эмбриона на 4–8-клеточной стадии или нескольких клеток трофэктодермы эмбриона на стадии бластоцисты для генетического исследования при проведении ЭКО. Особенно важна преимплантационная диагностика для селекции здоровых эмбрионов для зачатия и рождения ребенка без генетических аномалий развития. К преимплантационной диагностике в строгом смысле относятся также генетическое исследование полярных телец и преимплантационный скрининг. Однако эти три метода в связи с различиями в методиках исследования и показаниях рассматриваются раздельно.
- **Преимплантационный скрининг:** аналогичен преимплантационной диагностике, но в отличие от нее проводится систематический скрининг всех эмбрионов, с тем чтобы идентифицировать факторы, препятствующие имплантации, отобрать лучшие эмбрионы и тем самым повысить вероятность наступления беременности.
- **Улучшение функции эндометрия:** помимо прочих методов включает отделение семенной плазмы и введение ее в полость матки при выпол-

нении пункции фолликула для модуляции функции эндометрия и улучшения условий для имплантации. Другие меры для повышения шансов на имплантацию: прием аспирина, терапия гепарином, кортикостероидами и иммуноглобулином.

30.2 Введение

Прогресс в репродуктивной биологии и репродуктивных технологиях позволил улучшить результаты применения ВРТ и открыл новые возможности диагностики. Однако эффективность новых методов лечения и диагностики изучена не полностью. Далее в книге излагаются наиболее часто применяемые дополнительные методы, улучшающие результаты лечения бесплодия, показания к ним и их эффективность (табл. 30-1).

30.3 Описание методов

30.3.1 Культивирование бластоцист

Через 2–3 дня после оплодотворения ооцит содержит 2–8 клеток, через 3–4 дня он достигает стадии морулы, через 5–6 дней – стадии бластоцисты, и к этому времени блестящая оболочка разрывается и происходит хэтчинг. В естественном цикле бластоциста достигает полости матки на 4–5-й день после овуляции. Через 1–2 дня после этого происходит имплантация эмбриона. При продленном культивировании до стадии бластоцисты эмбрион переносят тогда, когда он, будучи в естественном цикле, достиг бы матки.

Скорость деления эмбрионов с сохранением способности к дальнейшей дифференцировке при продленном культивировании все лучше поддается контролю. Соответственно, появляется возможность лучше оценить потенциал развития эмбриона на стадии бластоцисты и лучше распознать нарушение раннего эмбрионального развития как причины повторных неудач ЭКО. Но роль культивирования эмбрионов до стадии бластоцисты, как правило, состоит в том, что оно повышает шансы на успешную имплантацию за счет селекции эмбрионов с наиболее высоким потенциалом развития (см. 30.3.2).

30.3.2 Селекция эмбрионов

Наибольшее клиническое значение культивирования бластоцист состоит в том, что оно дает возможность селекции эмбрионов с наиболее высоким потенциалом развития, что в свою очередь повышает шансы наступления беременности. Однако точно оценить количественную сторону такого повышения трудно. Во-первых, данные национальных регистров сопоставимы лишь условно, во-вторых, преимущество селекции эмбрионов существенно зависит от количества получаемых, а следовательно, и отбираемых

Таблица 30-1 Дополнительные методы, улучшающие ЭКО

Метод	Применение	Эффективность	Оценка
Культивирование бластоцист	Все программы ЭКО; оценка развития эмбрионов при повторных неудачных имплантациях	Позволяет оценить развитие эмбриона до 5-го дня при нарушении раннего эмбрионального развития; однако повышение шансов наступления беременности возможно только при одновременной селекции эмбрионов	Культивирование бластоцист без селекции эмбрионов нецелесообразно; теоретически длительное культивирование может отрицательно сказаться на импринтинге генов
Селекция эмбрионов	Все программы ЭКО	При переносе свежих эмбрионов на несколько процентов повышает шансы наступления беременности	Достойна рекомендации
Поляризационная микроскопия ооцита для визуального исследования блестящей оболочки и веретена деления	Все программы ЭКО	Окончательно не изучена; по данным нескольких исследований, вероятность имплантации при видимом веретене деления несколько выше (Petersen et al., 2009)	Пока применяется только в отдельных случаях и в рамках клинических исследований
Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов с морфологическим отбором (ИМСИ)	Все программы ЭКО/ИКСИ, и прежде всего при олигоастенотератозооспермии, невозможности оплодотворения и при повторных неудачных имплантациях после ИКСИ	Данные неоднозначны	Пока применяется только в отдельных случаях и в рамках клинических исследований
Вспомогательный хэтчинг	Женщины старше 38 лет, повторные неудачные имплантации и созревание *in vitro* (см. гл. 29)	По данным нескольких проспективных рандомизированных исследований, метод повышает шансы успешной имплантации при повторных неудачных имплантациях (отношение шансов 2,5) и у женщин старше 38 лет (Hammadeh et al., 2011). Однако метод, по-видимому, повышает вероятность рождения монозиготных близнецов	Имеет ограниченные показания и может быть рекомендован лишь в отдельных случаях

Таблица 30-1 (*окончание*)

Метод	Применение	Эффективность	Оценка
Генетическое тестирование полярных телец	Скрининг на анеуплоидию при привычном невынашивании (см. гл. 37); неудачная имплантация и возраст женщины >35 лет	Исследование обоих полярных телец позволяет выявить 40–60% случаев анеуплоидии; у женщин в возрасте 35–40 лет повышает вероятность успешной имплантации и снижает риск аборта (van der Ven et al., 2008)	Применяется только в отдельных случаях и в рамках клинических исследований; целесообразно только при исследовании обоих полярных телец
Преимплантационная диагностика	Диагностика тяжелых моногенных заболеваний, селекция здоровых эмбрионов; скрининг на анеуплоидию при привычном невынашивании (см. гл. 37); неудачная имплантация и возраст женщины >35 лет	Диагностика моногенных заболеваний и хромосомных аберраций	Применяется по строгим показаниям и если разрешена законодательством; повышает риск рождения монозиготных близнецов
Преимплантационный скрининг	Неудачная имплантация и возраст женщины >35 лет	Применение скрининга для повышения шансов наступления беременности нецелесообразно	Ожидаемое вначале повышение шансов наступления беременности не подтвердилось; в настоящее время применяется только при клинических исследованиях
Улучшение функции эндометрия	Все программы ЭКО и особенно повторные неудачные имплантации	Эффект сомнительный; результаты исследований неоднозначны; применение семенной плазмы пока носит экспериментальный характер (von Wolff et al., 2009b)	Семенная плазма и иммуноглобулин пока применяются только в клинических исследованиях; терапия гепарином и аспирином проводится при тромбофилии и антифосфолипидном синдроме (см. рис. 37-2); глюкокортикоиды обычно применять не рекомендуется

эмбрионов. Наконец, следовало бы корректно рассчитать кумулятивные шансы наступления беременности после пункции фолликула, так как без селекции эмбрионов при криоконсервировании оплодотворенные ооциты с очень высоким потенциалом развития не теряются, а используются позднее в цикле с переносом размороженных эмбрионов.

Если, несмотря на указанные ограничения, попытаться оценить частоту наступления беременности, сравнивая национальные регистры различных стран, то этот показатель в Германии и Швейцарии оказывается сопоставимым с показателем в Австрии. В Германии в 2007 г. шансы наступления беременности в пересчете на одну аспирацию без селекции эмбрионов на 4% ниже, чем в Австрии, где селекция эмбрионов разрешена. Однако в Австрии чаще выполняют также перенос одного эмбриона. Поэтому повышение шансов наступления беременности за счет селекции эмбрионов трудно рассчитать, тем не менее оно, по-видимому, составляет несколько процентов. Однако с селекцией эмбрионов повышается также частота выполнения овариального дриллинга.

В некоторых европейских странах возможность повышения шансов наступления беременности после селекции эмбрионов учитывается в политике в области здравоохранения, чтобы уменьшить число случаев многоплодной беременности. Так, в Бельгии количество эмбрионов на один перенос ограничено. Например, женщине моложе 35 лет переносят только один эмбрион, если перенос выполняется впервые. В результате перечисленных мер частота рождения двоен в Бельгии снизилась с 25 до 10% (Gerris et al., 2007).

30.3.3 Поляризационная микроскопия ооцита

С помощью поляризационного микроскопа удается рассмотреть блестящую оболочку (zona pellucida), наружную оболочку яйцеклетки с ее тремя гликопротеиновыми слоями. По состоянию блестящей оболочки можно судить о потенциале развития яйцеклетки. Кроме того, поляризационный микроскоп позволяет также увидеть веретено деления клетки. Яйцеклетку можно считать зрелой только в том случае, если наряду с первым полярным тельцем видно веретено деления. Яйцеклетки без видимого веретена деления берутся для ИКСИ только в том случае, если в них позднее удается увидеть веретено деления (Petersen et al., 2009).

При поляризационной микроскопии ооцит помещают в стеклянную чашечку, через которую пропускают различные типы поляризованного света. Благодаря двойному лучепреломлению удается рассмотреть блестящую оболочку и веретено деления и оценить полученные данные с помощью компьютерной обработки. Уплотнение блестящей оболочки, часто отмечаемое у пациенток в позднем репродуктивном периоде и после созревания яйцеклетки *in vitro* (см. гл. 29), и отсутствие видимого веретена деления коррелируют со снижением показателя успешных результатов ЭКО (Petersen et al., 2009).

30.3.4 Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов с морфологическим отбором

При ИКСИ отбор сперматозоидов осуществляется при увеличении микроскопа в 400 раз. Такое увеличение дает возможность только ориентировочной оценки морфологических особенностей сперматозоидов. Увеличение в 6000 раз позволяет различить более тонкие детали строения и выявить или исключить вакуоли в ядре. Исследования показали, что отклонения в морфологии сперматозоидов, с одной стороны, снижают шансы наступления беременности после ИКСИ, с другой, повышают частоту анеуплоидии, т.е. отклонений количества хромосом эмбрионов от нормального. В отдельных работах показано, что селекция сперматозоидов с лучшими морфологическими признаками повышает вероятность успешной имплантации эмбриона и снижает частоту абортов как при повторных неудачных имплантациях после ИКСИ, так и при тяжелых формах олигоастенозооспермии (Nadalini et al., 2009).

30.3.5 Вспомогательный хэтчинг

С помощью электронной микроскопии было показано, что перед имплантацией в эндометрий эмбрион выходит из блестящей оболочки. У женщин в позднем репродуктивном периоде и при повторных неудачных имплантациях блестящая оболочка эмбрионов часто бывает уплотнена. Для искусственного надсечения блестящей оболочки (вспомогательный хэтчинг) с целью облегчения выхода из нее эмбриона применяются различные методы: механический, химический (обработка кислотой) и наиболее совершенный – лазерный (Hammadeh et al., 2010).

30.3.6 Генетическое исследование полярных телец

Незадолго до овуляции диплоидный набор хромосом переходит в гаплоидный и образуется первое полярное тельце. После проникновения сперматозоида в яйцеклетку происходит второе деление созревания, при котором хромосомы делятся на хроматиды, и выводится набор хроматид с образованием второго полярного тельца. Количество хромосом или хроматид в полярных тельцах и яйцеклетке идентично, так что исследование полярного тельца позволяет судить о наборе хромосом (van der Ven et al., 2008).

Поскольку анеуплоидия, т.е. отклонение количества хромосом от нормального, имеет преимущественно материнское происхождение и с возрастом учащается, обнаруживаясь по меньшей мере у 50% женщин, достигших 40 лет, анализ полярных телец дает возможность отобрать ооциты с эуплоидным набором хромосом и исключить транслокации материнских хромосом. Анализ полярных телец позволяет также диагностировать отдельные, особенно аутосомные моногенные, заболевания, если женщина является носительницей генного дефекта. Однако значение метода ограничено, так

как, с одной стороны, методические погрешности при анализе полярных телец снижают точность диагностики, с другой стороны, женщина с тяжелым генетическим заболеванием часто не вынашивает беременность, что снижает ценность метода (van der Ven et al., 2008).

30.3.7 Преимплантационная диагностика и преимплантационный скрининг

Преимплантационная диагностика проводится на стадии 4–8-клеточного эмбриона, т.е. когда ему примерно 3 дня, или на стадии бластоцисты (примерно на 5-й день). Для исследования перед переносом берут соответственно 1–2 бластомера или 1–2 клетки трофэктодермы.

Исследуют хромосомный набор методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, подвергают мутационному анализу отдельные гены с помощью полимеразной цепной реакции или секвенирования либо исследуют относительно крупные части генома методом матриксной сравнительной геномной гибридизации (Basille et al., 2009).

Показаниями к преимплантационной диагностике являются хромосомные аномалии, такие как транслокации, инверсии и инсерции у родителей. Наиболее часто преимплантационную диагностику проводят в тех случаях, когда у родителей имеются наследственные заболевания, передающиеся по аутосомно-рецессивному (муковисцидоз, серповидно-клеточная анемия, спинальная мышечная атрофия) или аутосомно-доминантному (миотоническая дистрофия I типа, хорея Гентингтона, нейрофиброматоз) типу, а также заболевания, ассоциированные с Х-хромосомой (синдром фрагильной Х-хромосомы, мышечная дистрофия Дюшенна и гемофилия) (Basille et al., 2009).

Преимплантационный скрининг технически проводится так же, как преимплантационная диагностика. Однако его цель состоит не в поиске отдельных хромосомных аберраций или генетических мутаций, а в том, чтобы проверить, нет ли анеуплоидии у полученных эмбрионов, и выбрать генетически здоровый эмбрион. Полагают, что с помощью преимплантационного скрининга (ср. 30.3.2) удается повысить шансы наступления беременности при переносе эмбриона. Однако в крупных исследованиях было показано, что такого повышения при применении преимплантационного скрининга не происходит, что, по-видимому, объясняется часто получаемыми ложноположительными и ложноотрицательными результатами и повреждением эмбриона при взятии бластомеров для исследования. Вопрос о том, повышает ли преимплантационный скрининг, проводимый на основании результатов биопсии трофэктодермы, шансы наступления беременности, пока остается открытым.

30.3.8 Улучшение функции эндометрия

Многочисленные исследования показали, что нарушение функции эндометрия может быть причиной повторных неудачных имплантаций эмбрионов в программах ЭКО. В связи с этим были предложены различные методы и средства для улучшения функции эндометрия.

Один из подходов основывается на выявленном у пациенток с идиопатическим бесплодием нарушении регуляции экспрессии цитокинов и на том факте, что функция этих цитокинов регулируется другими цитокинами. Удалось также показать, что стимуляция яичников высокими дозами препаратов в программах ЭКО может привести к дисфункции эндометрия (von Wolff et al., 2009a).

В эксперименте *in vitro* было показано, что как цитокины, так и простагландины, содержащиеся в семенной плазме, могут оказать благоприятное действие на экспрессию медиаторов в эпителиальных клетках эндометрия. Проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование выявило повышение шансов наступления беременности у женщин, которым при пункции фолликула интрацервикально и интравагинально вводили семенную плазму (von Wolff et al., 2009b). Однако данное исследование является экспериментальным, и его результаты требуют подтверждения. Этим же авторам в последующем исследовании, результаты которого пока не опубликованы, не удалось продемонстрировать положительное влияние таких инъекций.

Положительный эффект терапии гепарином и аспирином у пациенток с привычным невынашиванием и антифосфолипидным синдромом позволил предположить, что антикоагулянтное действие такой терапии, возможно, может помочь и при нарушении имплантации у пациенток с тромбофилией или без нее. Однако при нарушении имплантации положительный эффект антикоагулянтной терапии выявить не удалось.

В программах ЭКО для повышения частоты успешной имплантации применялись также кортикостероиды. Патогенетическая концепция такой терапии основывается на предположении, что иммунологические нарушения функции эндометрия вызывают повышение активности медиаторов воспаления. Однако ни этот патогенетический механизм, ни эффект от глюкокортикоидной терапии подтвердить не удалось.

Основываясь на нарушении иммунологического баланса на уровне фетоплацентарного барьера, ряд исследователей при лечении бесплодия систематически вводят пациенткам внутривенно IgG. Такая терапия основывается также на наблюдении, что у пациенток с повторной неудачной имплантацией в крови повышено количество клеток-киллеров. Исходя из этого, авторы полагают, что на фетоматеринской разграничивающей поверхности имплантация эмбриона, должно быть, снижена из-за антитрофобластной иммунной реакции и эту патологическую иммунную реакцию, возможно, удастся подавить инъекциями IgG. Однако эффективность внутривенной терапии IgG пока не доказана.

Литература

Basille C, Frydman R, El Aly A, Hesters L, Fanchin R, Tachdjian G, Steffann J, LeLorc'h M, Achour-Frydman N. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 145: 9–13.

Gerris J. The near elimination of triplets in IVF. Reprod Biomed Online 2007; 15 Suppl 3: 40–44.

Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art 2011; 28:119–128.

Nadalini M, Tarozzi N, Distratis V, Scaravelli G, Borini A. Impact of intracytoplasmic morphologically selected sperm injection on assisted reproduction outcome: a review. Reprod Biomed Online 2009; 19 Suppl 3: 45–55.

Petersen CG, Oliveira JB, Mauri AL, Massaro FC, Baruffi RL, Pontes A, Franco JG Jr. Zona pellucida birefringence score and meiotic spindle visualization in relation to embryo development and ICSI outcomes. Reprod Biomed Online 2009; 18: 681–686.

van der Ven K, Montag M, van der Ven H. Polar body diagnosis – a step in the right direction? Dtsch Arztebl Int 2008; 105: 190–196.

von Wolff M, Germeyer A, Strowitzki T. Implantation: physiology, pathology and therapeutic options in disorders of implantation. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2009a; 49: 69–79.

von Wolff M, Rösner S, Thöne C, Pinheiro RM, Jauckus J, Bruckner T, Biolchi V, Alia A, Strowitzki T. Intravaginal and intracervical application of seminal plasma in in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment cycles – a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. Fertil Steril 2009b; 91:167–172.

31 Комплементарная и альтернативная медицина

31.1 Определения

Определения наиболее важных понятий:

- **Комплементарная и альтернативная медицина:** под комплементарной и альтернативной медициной понимают разработанные в соответствии с учением о природных целебных факторах и эмпирической медицине методы диагностики и лечения, которые основаны на принципах доказательной медицины и, как следует из названия, сопутствуют методам традиционной медицины и дополняют их. Согласно данным международных исследований, примерно треть бесплодных пар нуждается в лечении методами комплементарной медицины (Smith et al., 2010).
- **Акупунктура:** метод лечения, основывающийся на положении о жизненной энергии, которая циркулирует по определенным путям, называемым меридианами, и оказывает регулирующее влияние на функции организма. Нарушенный поток жизненной энергии становится причиной заболеваний и может быть сбалансирован путем воздействия на акупунктурные точки, которые располагаются вдоль меридианов.
- **Фитотерапия:** область медицины, в которой для лечебных целей используют препараты целебных растений. В отличие от классической фармакотерапии, в фитотерапии применяют не выделенные в чистом виде химические вещества, а смеси веществ.
- **Гомеопатия:** в гомеопатии заболевание лечат ничтожными количествами натуральных веществ, которые при введении в бóльших дозах здоровому человеку вызывают у него симптомы заболевания. Гомеопатические вещества в процессе лечения постепенно разбавляют, достигая тем самым усиления их эффекта.
- **Методы, уменьшающие стресс:** для уменьшения стресса применяется множество методов – от релаксации до психотерапии. При психотерапии используются психологические, т.е. научно обоснованные методы вербального и невербального общения.

31.2 Введение

Стрессовое состояние, связанное с нереализованным желанием иметь детей и распространенным диагнозом идиопатического бесплодия, а также страх перед гормональной терапией часто обусловливают необходимость лечения методами комплементарной и альтернативной медицины. Наибольшее распространение получили акупунктура и фитотерапия, в то время как гомеопатия и биологически активные добавки к пище, как показало одно американское исследование, применяются реже. Согласно данным этого исследования, методы комплементарной и альтернативной медицины

Таблица 31-1 Методы комплементарной и альтернативной медицины, получившие в той или иной степени научное обоснование

Методы лечения	Механизм действия	Эффективность	Оценка
Акупунктура у женщин, получающих лечение по программе ЭКО	Недостаточно ясен; возможно, играют роль улучшение кровоснабжения матки и яичников и релаксация миометрия	Несколько проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований; метаанализ, проведенный на основании 10 исследований, показал увеличение шансов наступления беременности (отношение шансов 1,4) при проведении сеанса акупунктуры в день переноса эмбриона, при проведении сеанса в день пункции фолликула такой эффект отсутствовал (Ng et al., 2008)	Метод, по-видимому, эффективен; из-за методических трудностей и неопределенных результатов, полученных в проспективном рандомизированном исследовании методом двойного слепого контроля, т.е. из-за достоверно более высокой частоты наступления беременности в контрольной (плацебо) группе (So et al., 2009), оценить метод в целом невозможно
Акупунктура у мужчин при патологической спермограмме	Не ясен	Небольшое (n=57) проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование выявило достоверное увеличение количества подвижных сперматозоидов (Dieterle et al., 2009)	Выполнены лишь небольшие нерандомизированные исследования; многие из этих исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии метода, однако картина в целом не ясна
Прутняк обыкновенный (Vitex agnus-castus, Авраамово дерево) – при олигоменорее и вторичной аменорее	Снижает уровень пролактина в сыворотке крови в результате дофаминергического действия (Wuttke et al., 2003)	Небольшое (n=29) проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование выявило благоприятное влияние на течение олигоаменореи (82%, плацебо: 45%, p <0,05) и появление менструаций при аменорее (56%, плацебо: 43%, p=0,35) (Bergmann et al., 2000)	Выполнены лишь небольшие, в основном нерандомизированные исследования; многие из этих исследований свидетельствуют о положительном эффекте, однако данных в целом недостаточно; лечение отличается простотой, стоит недорого и безопасно, поэтому рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения 3–6-месячного курса терапии

Таблица 31-1 (*окончание*)

Методы лечения	Механизм действия	Эффективность	Оценка
Прутняк обыкновенный (Vitex agnus-castus, Авраамово дерево) – для поддержки лютеиновой фазы	Снижает уровень пролактина в сыворотке крови в результате дофаминергического действия (Wuttke et al., 2003)	Небольшое (n=37) проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование выявило достоверное снижение секреции пролактина, индуцированной тиреолиберином, и сглаживание всех проявлений лютеиновой недостаточности (Milewicz et al., 1993)	Неопределенные данные
Меры, уменьшающие стресс, психотерапия	Не ясен; возможно, снижают уровень стрессовых гормонов, которые негативно сказываются на секреции ЛГ и прогестерона (Nakamura et al., 2008)	У женщин, испытывающих выраженный страх перед ЭКО, на 20% снижено количество ооцитов и на 20% – частота оплодотворения (Klonoff-Cohen et al., 2001). Сопутствующая психотерапия при ЭКО уменьшала страх и достоверно повышала частоту наступления беременности у 60 пар (43%, без психотерапии: 17%; Terzioglu, 2001). Метаанализ 33 исследований показал, что сопутствующая психотерапия при бесплодии уменьшает страх и проявления депрессии, однако не влияет на шансы наступления беременности (De Liz, Strauss, 2005)	Психотерапия при лечении бесплодия целесообразна, чтобы устранить страх, обусловленный как самим бесплодием, так и его предстоящим лечением. Повышает ли психотерапия шансы наступления беременности, пока не ясно из-за недостаточного количества данных

в семьях с высоким уровнем дохода и парами со стойким бесплодием применяются в 2 раза чаще (Smith et al., 2010). Учитывая, что пациенты часто изъявляют желание лечиться методами комплементарной медицины, далее мы подробнее рассмотрим те из них, которые по крайней мере имеют под собой определенную научную базу.

31.3 Лечение

Методы комплементарной и альтернативной медицины, которые в какой-то степени получили научное обоснование, перечислены в таблице 31-1 (о сти-

муляции яичников при СПЯ говорилось в главе 24.5.5, о поддержке лютеиновой фазы – в главе 25.7). Однако, вообще говоря, эффективность и этих методов пока научно не доказана.

Недостаточную оценку получили гомеопатия и лечение биологически активными добавками к пище. В целом следует исходить из того, что если пациентка здорова и питание ее сбалансировано, то биологически активные добавки к пище, такие как антиоксиданты или витамины, на фертильную функцию существенно не влияют. Тем не менее методы комплементарной и альтернативной медицины, которые способствуют уменьшению массы тела при ожирении и ограничению курения и употребления алкоголя, всегда рекомендуются, так как они, как уже доказано, улучшают фертильную функцию и положительно сказываются на течении беременности.

Наконец, хотя и можно рекомендовать парам эти методы лечения, литературные данные об их применении недостаточны. К тому же врачам-репродуктологам следует учесть, что лечение методами комплементарной и альтернативной медицины оправдано только в том случае, если имеются реальные шансы на успех. Например, при тяжелой форме олигоастенозооспермии акупунктуру без одновременного применения других методов лечения назначать бессмысленно. Кроме того, недопустимо также неприменение в полной мере дорогостоящих методов лечения бесплодия из-за высокой стоимости и подмена их методами комплементарной и альтернативной медицины.

Литература

Bergmann J, Luft B, Boehmann S, Runnebaum B, Gerhard I. The efficacy of the complex medication Phyto-Hypophyson L in female, hormone-related sterility. A randomized, placebo-controlled clinical double-blind study. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2000; 7: 190–199.

De Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. Hum Reprod 2005; 20: 1324–1332.

Dieterle S, Li C, Greb R, Bartzsch F, Hatzmann W, Huang D. A prospective randomized placebo-controlled study of the effect of acupuncture in infertile patients with severe oligoasthenozoospermia. Fertil Steril 2009; 92: 1340–1343.

Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril 2001; 76: 675–687.

Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. Arzneimittelforschung 1993; 43: 752–756.

Nakamura K, Sheps S, Arck PC. Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions. J Assist Reprod Genet 2008; 25: 47–62.

Ng EH, So WS, Gao J, Wong YY, Ho PC. The role of acupuncture in the management of subfertility. Fertil Steril 2008; 90: 1–13.

Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Shindel AW, Wing H, Cedars M, Pasch L, Katz PP; Infertility Outcomes Program Project Group. The use of comple-

mentary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: data from a prospective cohort in the United States. Fertil Steril 2010; 93: 2169–2174.

So EW, Ng EH, Wong YY, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. Hum Reprod 2009; 24: 341–348.

Terzioglu F. Investigation into effectiveness of counseling on assisted reproductive techniques in Turkey. J Psychosom Obstet Gynaecol 2001; 22: 133–141.

Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlovâ-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications. Phytomedicine 2003; 10: 348–357.

32 Риск, связанный с вспомогательными репродуктивными технологиями

32.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ):** увеличение размеров яичников, повышение сосудистой проницаемости, обусловливающее развитие отека, асцита, плеврального выпота, а также повышение риска тромбоэмболии. Частота при ЭКО: СГЯ, требующий госпитализации, – 1–4%.
- **Внематочная беременность:** беременность, развивающаяся вне полости матки, наиболее часто – в маточной трубе, и обычно обусловленная нарушением функции маточных труб. Распространенность внематочной беременности при естественном зачатии (базовый риск) составляет 1–2%, в программах ЭКО – 2–5% на один цикл. Распространенность гетеротопической беременности (имплантация двух и более эмбрионов различной локализации, часто одновременно маточной и внематочной): при естественном зачатии (базовый риск) – <0,01%, в программах ЭКО – около 1%.
- **Многоплодная беременность:** беременность двумя и более плодами после естественного зачатия; связанная с полиовуляцией, индуцированной лекарственными средствами; при переносе нескольких эмбрионов в программах ЭКО – редко связанная с делением эмбриона после его переноса с образованием монозиготной двойни. Частота: при естественном зачатии (базовый риск) – около 1% рождений двоен и около 0,1% троен, в программах ЭКО – около 15% рождений двоен и 0,5% рождений троен на одну беременность. Доля дву- и многоплодной беременности при стимуляционной терапии, не связанной с ЭКО (например, при ановуляции), примерно в 2 раза превышает таковую в программах ЭКО.
- **Перекрут яичника:** перекручивание питающей ножки яичника, нарушающее приток к нему артериальной крови, что может привести к некрозу яичника; частота: при естественном зачатии (базовый риск) – около 0,02%, в программах ЭКО – около 0,1% на один цикл.
- **Аномалии развития:** ограничения здоровья у детей, в том числе и у родившихся с помощью ВРТ; частота: при естественном зачатии (базовый риск) отмечаются у 3–5% родившихся детей, в программах ЭКО – у 30% (при ЭКО с выполнением или без выполнения ИКСИ риск примерно одинаковый).
- **Нарушение генетического импринтинга:** нарушение процесса метилирования отдельных генных регионов, приводящее к патологической активации или инактивации гена на пораженной аллели. Частота: при естественном зачатии и в программах ЭКО – <0,01% на одного родив-

шегося ребенка, частота в случае выполнения ИКСИ и при созревании ооцита *in vitro*, по-видимому, выше.

32.2 Введение

Оценка риска, связанного с лечением бесплодия, имеет свои особенности. Так, хотя этот риск относительно низкий, следует учесть, что он существует не только для женщины, которая собирается стать матерью, но и для будущего ребенка. Бесплодие причиняет значительные страдания паре и обусловливает высокую мотивацию успеха, давление этих факторов затрудняет оценку риска, что накладывает особую ответственность на врачей-репродуктологов. С одной стороны, пару нужно подробно проинформировать о риске, с другой стороны, необходимо ответственно подойти к выбору метода лечения, от которого зависит его результат (например, перенос в определенных случаях двух эмбрионов вместо трех может снизить шансы наступления беременности). Далее обсуждается медицинский риск, связанный с наиболее серьезными осложнениями ВРТ. СГЯ рассмотрен в главе 33.

32.3 Внематочная беременность

О внематочной беременности уже говорилось в главе 16.6.

32.3.1 Патогенез

Примерно в 99% случаев внематочная беременность развивается в маточной трубе. Причиной трубной беременности часто бывают заболевания, которые можно диагностировать в результате обследования, или патология, не поддающаяся диагностике. Хотя в программах ЭКО «обходятся» без маточных труб, случаи трубной беременности при ЭКО наблюдаются чаще, чем при спонтанном зачатии. Причиной трубной беременности при ЭКО может быть случайный заброс эмбриона в маточную трубу при его переносе в полость матки. Однако играют роль и другие факторы.

При проведении ЭКО диагностика внематочной беременности затруднительна, так как яичники в результате стимуляции увеличиваются, что часто вызывает боли внизу живота, а в брюшной полости появляется асцитическая жидкость.

32.3.2 Профилактика

Если маточные трубы подверглись значительным изменениям и проходимы в проксимальном отделе, выполняют сальпингэктомию. Показано раннее выполнение УЗИ (начиная с 5+0 недели беременности), чтобы подтвердить нахождение плодного яйца в полости матки.

32.3.3 Лечение

Лечение хирургическое или медикаментозное (см. 16.6.2). При хирургическом лечении, если имеется и другая патология маточной трубы, выполняют сальпингэктомию.

32.4 Многоплодная беременность

32.4.1 Патогенез

В 1980-х и 1990-х годах появились сообщения о повышенной частоте наступления многоплодной беременности. Между тем в программах ЭКО частота наступления беременности тройней составляет только 1–3% (см. табл. 21-1). В Швейцарии частота рождения двойни и тройни в программах ЭКО составляет соответственно 8 и 7%. По-видимому, представляет риск также проводимая без достаточного контроля терапия кломифеном или ГТГ вне программ ЭКО (см. гл. 24.5), так как эти препараты нередко вызывают мультифолликулярный рост. По оценкам специалистов, случаи многоплодной беременности при гормональной стимуляции яичников наблюдаются в 2 раза чаще, чем в программах ЭКО.

32.4.2 Профилактика

Для профилактики многоплодной беременности в программах ЭКО рекомендуется переносить в полость матки не более двух эмбрионов. При овариальной стимуляции с запланированным половым актом или при ВМИ половые акты должны быть защищенными, пока при УЗИ не будет исключен мультифолликулярный рост.

32.4.3 Лечение

Внутриматочная редукция многоплодной беременности, хотя и разрешена законом, представляет собой этическую дилемму и тяжелую конфликтную ситуацию для пары. Кроме того, редукция представляет риск и для оставляемого плода.

32.5 Перекрут яичника

32.5.1 Патогенез

Перекрут яичника происходит преимущественно в I триместре беременности. Правый яичник перекручивается чаще, чем левый. Наблюдения показывают, что перекрут яичника проявляется коликообразной болью

во время ночного сна. Возможно, это связано с тем, что ночью в положении женщины лежа яичники становятся более подвижными, чем когда она находится в вертикальном положении. В связи с редкостью перекрута яичника и скудной ультразвуковой симптоматикой в первые часы случаи ошибочной диагностики наблюдаются часто, поэтому лечение нередко оказывается запоздалым.

32.5.2 Профилактика

Пациентку следует подробно проинформировать о клинических проявлениях этого осложнения, необходимости обращения в медицинский центр с достаточным опытом лечения данной патологии и роли своевременного хирургического вмешательства.

32.5.3 Лечение

Единственным эффективным методом лечения перекрута яичника является экстренное лапароскопическое расправление перекрученной ножки яичника и уменьшение размера яичника для профилактики рецидива, например путем пункции кисты. При своевременно выполненной операции в большинстве случаев удается сохранить яичник и избежать осложнений. При запоздалой операции яичник часто приходится удалять.

Если после ЭКО возникает необходимость выполнения аднексэктомии, дополнительно назначают гестагены, например микронизированный препарат прогестерона в дозе 200 мг 2 раза в сутки *per vaginam* вплоть до окончания I триместра (см. гл. 25.6).

32.6 Аномалии развития

32.6.1 Патогенез

Аномалии развития у плода бывают обусловлены в основном тремя причинами. Во-первых, высоким риском многоплодной беременности, которая наблюдается чаще не только в программе ЭКО, но и при традиционной стимуляционной терапии. То же касается обычно более высокого риска аномалий развития у женщин в позднем репродуктивном периоде независимо от выбранного метода лечения бесплодия.

Во-вторых, развитие современных методов лечения бесплодия способствовало появлению случаев наследования отчасти неизвестных генетических изменений, что может привести к повышению риска аномалий плода. Ранее генетические факторы, которые помимо прочего вызывают бесплодие, не наследовались.

И наконец, само лечение, будь то стимуляция яичников или методы, связанные с манипуляциями на ооците или эмбрионе *in vitro*, может вызы-

вать генетические изменения. Влияние манипуляций *in vitro*, возможно, не столь значимо, так как аномалии развития при ИКСИ и нормальной спермограмме встречаются не чаще, чем при ЭКО без ИКСИ (Bertelsmann et al., 2008).

32.6.2 Профилактика

Собранный у пары подробный анамнез, в том числе семейный. При сочетании нескольких факторов риска, например при тяжелой форме олигоастенотератозооспермии или азооспермии, рекомендуется выполнить кариотипирование у мужчины, исключить микроделеции гена AZF и выполнить мутационный анализ гена CFTR с целью диагностики возможного наследования муковисцидоза (см. гл. 26.4).

32.6.3 Лечение

При необходимости, например при тяжелых заболеваниях, порой несовместимых с жизнью (таких как муковисцидоз), проводят преимплантационную диагностику (см. 30.3.7) для селекции эмбрионов, не содержащих мутаций. Однако преимплантационная диагностика проводится не во всех странах.

32.7 Нарушение генетического импринтинга

32.7.1 Патогенез

При оплодотворении ооцита отцовский и материнский хромосомный набор сливаются в один геном. В результате в эмбрионе от каждого гена содержится по две копии ДНК, т.е. по две аллели. Однако генетическая информация основывается не только на нуклеотидной последовательности ДНК, но еще и на «отпечатке» ДНК (импринте). Импринтинг обусловлен метилированием цитозиновых оснований отдельных отрезков ДНК. Метилирование, как правило, приводит к «выключению» гена на аллели. Из 25 000 генов человеческого генома 100 генов подвергаются импринтингу.

На протяжении развития зародыша все импринты стираются и к моменту оплодотворения устанавливаются заново. Неустановившиеся или нестершиеся импринты приводят к биаллельной активации или инактивации импринтированного гена. Исследования на животных показали, что при ЭКО, особенно в сочетании с созреванием ооцита *in vitro* (см. гл. 29), частота нарушений генетического импринтинга оказывается повышенной. Однако не ясно, какие процессы становятся причиной такого учащения.

К заболеваниям, возможно, обусловленным нарушением генетического импринтинга, могут быть отнесены (но не обязательно), помимо прочих, синдром Беквита–Видемана (синдром высокорослости). Если этот синдром

появляется после ЭКО, то в 90% случаев его причиной бывает нарушение генетического импринтинга. При возникновении после спонтанного зачатия этот синдром только в 40–50% случаев бывает обусловлен нарушением генетического импринтинга. Таким образом, в программах ЭКО нарушение генетического импринтинга встречается чаще. Однако из-за редкости соответствующих заболеваний это осложнение в программах ЭКО не имеет клинического значения (Manipalviratn et al., 2009).

32.7.2 Профилактика

Профилактика невозможна. Но, поскольку частота нарушения генетического импринтинга в программах ЭКО, по-видимому, повышена (см. гл. 29), пару, которой проводится лечение методом созревания ооцита *in vitro*, учитывая недостаточное количество данных по этому вопросу, необходимо дополнительно проинформировать о таком осложнении.

32.7.3 Лечение

Лечение нарушений генетического импринтинга не разработано.

Литература

Bertelsmann H, de Carvalho Gomes H, Mund M, Bauer S, Matthias K. The risk of malformation following assisted reproduction. Dtsch Arztebl Int 2008; 105; 11–17.

Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. Fertil Steril 2009; 91: 305–315.

33 Синдром гиперстимуляции яичников

33.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ):** увеличение яичников, наблюдающееся преимущественно при их стимуляции ГТГ или кломифена цитратом, которое сопровождается повышением сосудистой проницаемости с развитием отеков, асцита, появлением плеврального выпота, увеличением риска тромбоэмболии и сохраняется примерно до 12-й недели беременности. Частота (раннего и позднего СГЯ) в программах ЭКО: легкая форма синдрома – 5–10%, тяжелая форма – около 1–2% случаев.
- **Ранний СГЯ** развивается в первые дни после индукции овуляции.
- **Поздний СГЯ** развивается примерно через 10 дней после индукции овуляции, т.е. при наступлении беременности и выработке ХГЧ.
- **Спонтанный СГЯ:** СГЯ, развивающийся в период беременности без предшествующей стимуляции яичников, особенно на фоне высокого уровня ХГЧ в сыворотке крови. Распространенность: наблюдается редко, чаще имеет семейную форму.
- **Лютеиновая гиперреакция:** двустороннее увеличение яичников в период беременности, отличное от СГЯ, которое характеризуется образованием множественных лютеиновых кист и нарастающей гиперандрогенемией, особенно у женщин с СПЯ. Встречается редко.

33.2 Введение

СГЯ развивается преимущественно после стимуляции яичников высокими дозами ГТГ в программах ЭКО. В результате образования вазоактивных веществ повышается сосудистая проницаемость, что вызывает выход жидкости в интерстиций. Это приводит к повышению гематокрита и, соответственно, риска тромбоэмболии. Разработка протоколов с применением антагонистов ГнРГ (см. 27.4.3) и низкими дозами ГТГ при стимуляции яичников привела к снижению риска СГЯ, и хотя во многих случаях риск СГЯ оценить невозможно, его следует учитывать и определять условно. Для лечения необходимо основательное понимание патофизиологии СГЯ, поэтому при тяжелом течении синдрома лечение должно проводиться только в центрах, где накоплен достаточный опыт (рис. 33-1).

33.3 Физиология синдрома гиперстимуляции яичников

В развитии СГЯ и при связанном с ним повышении сосудистой проницаемости играют роль многочисленные цитокины и другие медиаторы. Наиболее

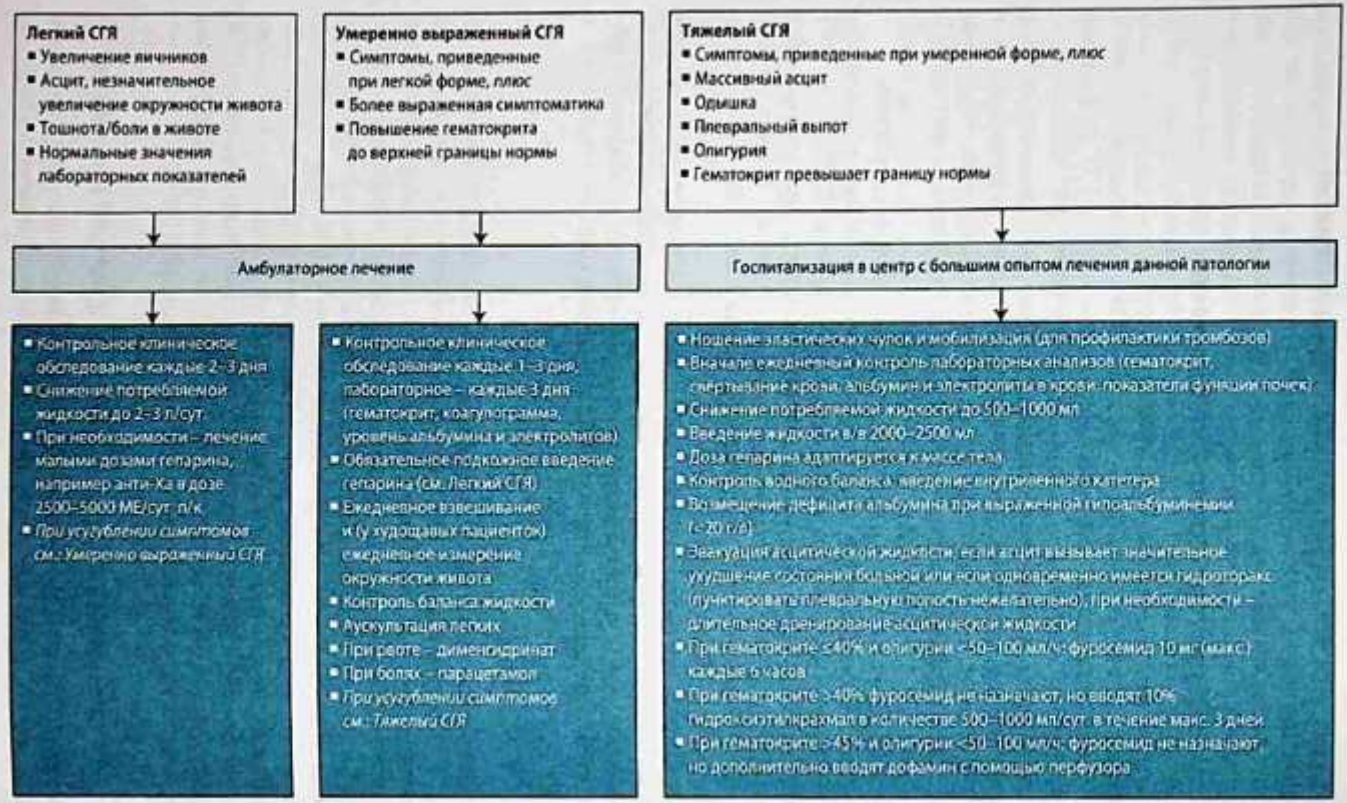


Рис. 33-1 Классификация и лечение СГЯ (цит. по: Aboulghar et al., 2003; Binder et al., 2007).

вовлеченным в патогенез данного синдрома, по-видимому, является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и его антагонист α_2-макроглобулин. VEGF вырабатывается лютеинизированными гранулезными клетками желтого тела и секретируется в сосудистую систему. Этот фактор повышает сосудистую проницаемость, что вызывает перемещение жидкости и электролитов и развитие гиповолемии (синдром сосудистой утечки). При клиническом и лабораторном исследовании выявляют симптомы воспаления в виде высокой температуры тела, лейкоцитоза и повышенного уровня СРБ, которые можно объяснить сопутствующим образованием медиаторов воспаления.

Повышение гематокрита и нарушение свертывания крови, в частности тромбофилия в результате снижения уровня антитромбина III и повышения уровня фибриногена, увеличивают склонность к тромбозам. Тромбозы часто имеют необычную локализацию, например в венах рук и шеи.

При раннем СГЯ состояние пациентки улучшается уже через несколько дней. При позднем СГЯ улучшение начинается только через несколько недель, но обычно не позднее завершения I триместра беременности.

Следует отдельно рассматривать лютеиновую гиперреакцию (Germeyer et al., 2009). Она часто бывает ассоциирована с поликистозными яичниками и наблюдается в большинстве случаев в I триместре беременности, проявляясь прогрессирующим гирсутизмом на фоне повышающегося уровня андрогенов (ср. 11.3.9). Лечение, как правило, не требуется.

33.4 Диагностика

Имеются различные классификации СГЯ, основанные на клинической картине и лабораторных показателях, однако они все очень сложны из-за неоднородности симптомов (см. рис. 33-1).

При появлении симптомов примерно через 48 ч после индукции овуляции говорят о раннем СГЯ. При позднем СГЯ симптомы его появляются не ранее чем через 10 дней после индукции овуляции, т.е. когда начинается секреция эндогенного ХГЧ. Поздний СГЯ в типичных случаях имеет тяжелое и длительное течение. Первыми его симптомами бывают ощущение переполнения желудка, увеличение окружности живота, боли в животе и тошнота. Симптомы могут заметно усилиться в течение нескольких дней, возможно появление одышки, связанной с плевральным выпотом, а также олиго- или анурии.

Диагностическое значение наряду со временем появления симптомов имеют результаты УЗИ (асцит, плевральный выпот), а также повышение гематокрита. Для дальнейшей диагностики имеют значение степень тяжести и симптомы (см. рис. 33-1).

33.5 Лечение и профилактика

Лечение схематически представлено на рисунке 33-1. Если имеются показания к гепаринотерапии, ее следует продолжать довольно долго, так как тромбофилия после улучшения клинической картины сохраняется в течение нескольких дней.

Профилактика требует знания факторов риска (см. далее). При высоком профиле риска следует воспользоваться протоколом с применением антагонистов ГнРГ и отказаться от введения ХГЧ в лютеиновой фазе. Необходимо также снизить дозу ГТГ в программе ЭКО (например, до 100–150 МЕ/сут.). К факторам риска СГЯ относятся:

- возраст и ИМТ (чаще у молодых худощавых женщин);
- гипоталамо-гипофизарная недостаточность;
- высокий овариальный резерв, обусловливающий высокую концентрацию АМГ и большое количество антральных фолликулов;
- гиперандрогенемия и поликистозные яичники;
- мультифолликулярный рост при предшествующей монофолликулярной стимуляции;
- высокий отклик на овариальную стимуляцию – быстрое повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови при стимуляции, 15–20 фолликулов и высокий уровень эстрадиола (>4000 пмоль/мл или >1100 нг/л) в день индукции овуляции;
- высокий риск при длинном протоколе и индукции овуляции с помощью ХГЧ (см. гл. 27.4) по сравнению с протоколом с применением антагонистов и индукцией овуляции с помощью агонистов ГнРГ (см. 27.4.4);
- поддержка лютеиновой фазы с помощью ХГЧ вместо прогестерона (см. гл. 25.5);
- наступление беременности.

Наиболее эффективной профилактической мерой является воздержание от переноса эмбрионов и тем самым предупреждение продукции эндогенного ХГЧ. Если выбран протокол с применением антагонистов ГнРГ и отмечается развитие большого количества фолликулов, можно своевременно отказаться от переноса эмбрионов. В таком случае дозу ГТГ, как правило, сохраняют до завершения созревания фолликулов и с помощью агонистов ГнРГ индуцируют овуляцию (см. 27.4.4). При такой терапии СГЯ развивается редко. Другие профилактические меры:

- отсрочка стимуляции: инъекции ГТГ прекращают к моменту запланированной индукции овуляции, ХГЧ вводят спустя 3 дня, когда уровень эстрадиола снижается и достигает <11 000 пмоль/л (около 3000 нг/л). Значение такой отсрочки, однако, ограничено, а если она длится более 3 дней, снижается вероятность наступления беременности;
- внутривенное введение альбумина: к моменту аспирации содержимого фолликула однократно вводят 50 г альбумина. Данные неоднозначны;

- агонисты дофаминовых рецепторов (блокада VEGF-2-рецепторов): начиная со дня аспирации содержимого фолликула ежедневно в течение 3 нед. вводят каберголин в дозе 0,5 мг/сут. внутрь. Данные неоднозначны.

Литература

Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update 2003; 9: 275–289.

Binder H, Dittrich R, Einhaust F, Krieg J, Müller A, Strauss R, Beckmann MW, Cupisti S. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: part 2 – clinical signs and treatment. Int J Fertil Womens Med 2007; 52: 69–81.

Germeyer A, Kommoss F, Strowitzki T, von Wolff M. Hyperreactive luteomas during pregnancy – symptoms and complications: a case report. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2009; 49: 331–334.

34 Лечение бесплодия у женщин старше 40 лет

34.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Овариальный резерв:** остаточная фолликулярная активность яичников, которая коррелирует с общим количеством примордиальных и первичных фолликулов и определяемых с помощью УЗИ вторичных фолликулов; полуколичественная оценка овариального резерва основывается на подсчете числа видимых на сонограммах мелких овариальных фолликулов (количество антральных фолликулов) и определении уровня АМГ.
- **Количество антральных фолликулов:** общее число фолликулов размером 2–10 мм, видимых в обоих яичниках при УЗИ. Количество фолликулов, соответствующее диапазону от 10-го до 90-го перцентиля: у женщин 30 лет – 6–19, у женщин 35 лет – 5–17 и у женщин 40 лет – 3,5–14 (Almog et al., 2011).
- **Антимюллеров гормон (АМГ):** гормон, который вырабатывается преимущественно гранулезными клетками первичных и вторичных фолликулов. Количество этих фолликулов (и тем самым уровень АМГ в сыворотке крови) коррелирует с пулом примордиальных фолликулов и овариальным резервом.
- **Нарушение созревания фолликулов:** нарушение эндокринной регуляции фолликулогенеза, овуляции, а также лютеиновой фазы овариального цикла, часто наблюдающееся в позднем репродуктивном периоде женщины.
- **Преждевременная овариальная недостаточность (ПОН):** преждевременное истощение функции яичников, вызывающее преждевременную менопаузу. Распространенность: наблюдается примерно у 0,1% женщин моложе 30 лет и приблизительно у 1% женщин моложе 40 лет.

В программах ЭКО доля женщин в возрасте 40 лет и старше составляет около 15%.

34.2 Введение

Все большее смещение возраста, в котором женщина становится матерью, на более поздний период жизни приводит к тому, что гинекологам чаще приходится сталкиваться с пациентками старше 40 лет, страдающими бесплодием. Пресс времени, под которым находится пара, снижающийся овариальный резерв и аккумулирование факторов бесплодия к 5-му десятилетию жизни требуют применения репродуктивных технологий, адаптированных к данному возрасту (рис. 34-1).

34.3 Физиология низкого овариального резерва

Следует различать физиологическое, или возрастное, снижение овариального резерва, которое приводит к относительному бесплодию, и патологическое преждевременное снижение овариального резерва, которое вызывает ПОН и тем самым бесплодие. С физиологическим, или возрастным, снижением овариального резерва ассоциированы следующие факторы бесплодия:

- снижение качественных характеристик ооцитов и эмбрионов;
- эндокринные факторы, такие как нарушение созревания фолликулов, нарушение овуляции, персистирование фолликула и недостаточность лютеиновой фазы;
- учащение органических факторов, таких как миома матки и эндометриоз, снижающих фертильную функцию женщины (см. гл. 20.6);
- накопление тубарных факторов – нарушения функции маточных труб, связанные с хламидиозом и эндометриозом. Примерно в 50% случаев хламидиоз протекает бессимптомно. В 3–30% случаев нелеченая хламидийная инфекция приводит к развитию сальпингита, который, в свою очередь, становится причиной бесплодия у 20% пациенток с этой инфекцией. Своевременное лечение хламидиоза приводит к отчетливому снижению риска бесплодия (Haggerty et al., 2010);
- аккумуляция токсинов, например никотина и вредных веществ внешней среды;
- андрологические факторы (см. гл. 26), такие как нарушение эректильной функции. Такое нарушение отмечается в 30% случаев у мужчин 30 лет, и частота его на каждое десятилетие жизни увеличивается на 10%.

Кроме того, следует учесть также возрастающую частоту невынашивания беременности. Аборты имеются в анамнезе 15% женщин, достигших 30 лет, 30% – женщин 40 лет и 50% – женщин, достигших 45 лет.

К причинам патологического снижения овариального резерва и тем самым ПОН (см. также гл. 17) относятся (Panay et al., 2009) следующие факторы:

- наиболее часто причина остается неустановленной (идиопатическое снижение овариального резерва);
- ятрогенные факторы, например терапия цитотоксическими препаратами, операции на яичниках (например, иссечение кисты при эндометриозе), двусторонняя овариэктомия;
- хромосомные аномалии, например мозаичная форма синдрома Тернера. Примерно у 10% женщин с этой формой синдрома сохранены менструации, в то время как при «чистой» форме менструации отмечаются только у 3%, в обоих случаях риск ПОН очень высок;
- премутации гена FMR1 (синдром фрагильной X-хромосомы, частота составляет 1–2%), гена, кодирующего рецептор ФСГ, генов GALT (галактоземия), FOXL2, кодирующего фактор транскрипции; эти мутации встречаются редко, обычно ассоциируются с другими синдромами и не являются предметом рутинной диагностики;

- аутоиммунные факторы, с повышенной частотой выявляемые при ПОН: гипотиреоз (25%), болезнь Аддисона (3%), сахарный диабет (2,5%); роль антиовариальных антител недостаточно ясна;
- инфекционные заболевания – бактериальные, например аднексит, и вирусные, такие как ветряная оспа, которые, однако, вызывают скорее временное нарушение функции яичников.

34.4 Диагностика

Для диагностики сниженного овариального резерва следует определить уровень АМГ в сыворотке крови и выполнить УЗИ яичников, чтобы подсчитать количество антральных фолликулов. Если оба этих показателя говорят о значительно сниженном овариальном резерве, дополнительно определяют уровень ФСГ (при низком уровне эстрадиола) для диагностики ПОН в позднем репродуктивном периоде (Lambark et al., 2009).

Уровень **АМГ** <1 нг/мл (<7 пмоль/л) является предиктором низкого отклика при стимуляции яичников (<5 ооцитов на одну пункцию; Broer et al., 2009). Следует, однако, учесть, что примерно у 10–20% пациенток с уровнем АМГ ниже указанного граничного значения отмечается хороший ответ на стимуляцию в программе ЭКО. Примерно за 10 лет до наступления менопаузы уровень АМГ в сыворотке крови снижается до значения <1 нг/мл, и примерно за 5 лет до менопаузы начинается повышение концентрации ФСГ (Sowers et al., 2008). При уровне ФСГ ≥12–15 МЕ/л (на 2–5-й день цикла) отмечается слабый ответ в программе ЭКО.

Количество антральных фолликулов (см. гл. 34.1, 17.5.1) часто позволяет подтвердить низкий уровень АМГ в сыворотке крови. Если при УЗИ количество антральных фолликулов в обоих яичниках окажется ≤4, то с большой долей вероятности можно ожидать слабый ответ на стимуляцию яичников.

34.5 Лечение

Лечение проводится «наперегонки со временем», в связи со все снижающимися шансами наступления беременности. Так, вероятность наступления

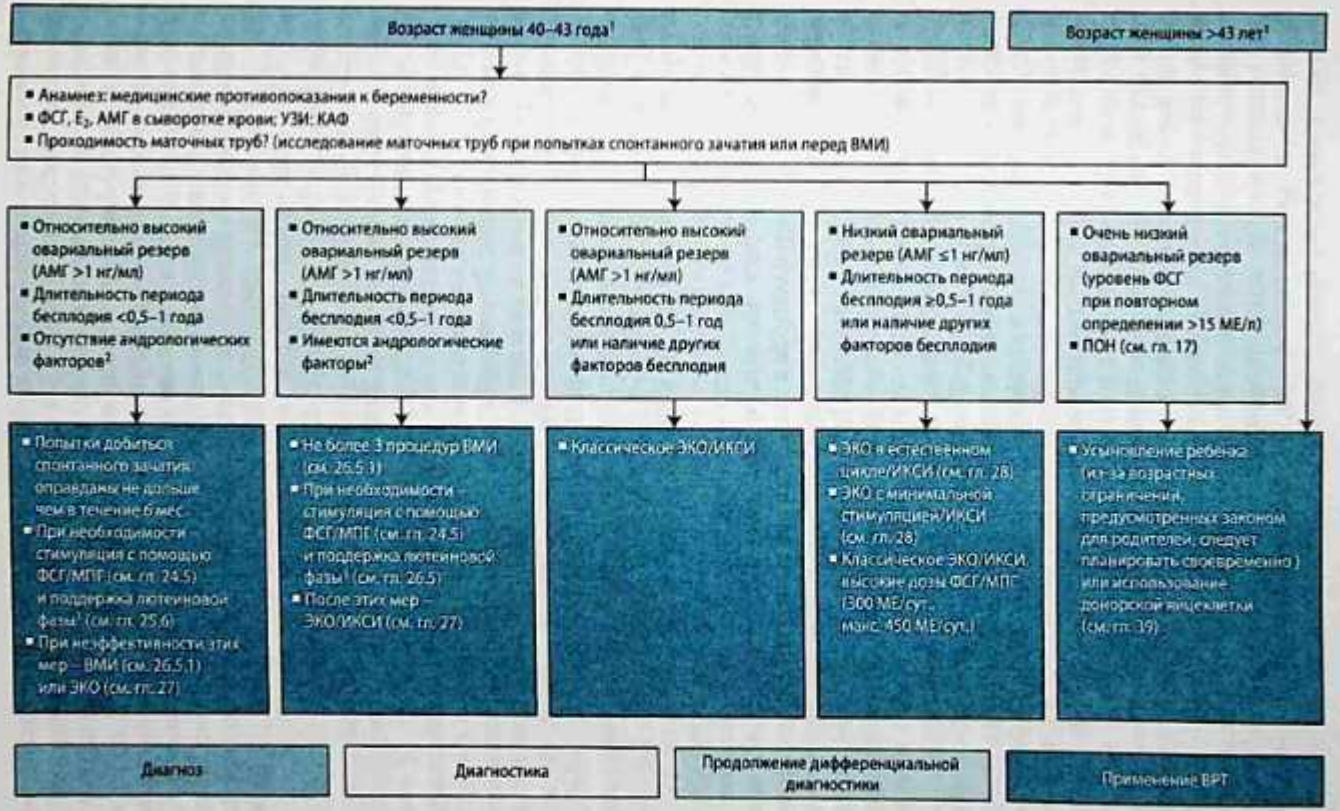
Рис. 34-1 Лечение бесплодия в позднем репродуктивном периоде. КАФ – количество антральных фолликулов.

[1] Возраст, приведенный здесь, является ориентировочным, в каждом конкретном случае возрастные границы могут меняться.

[2] Слегка редуцированная спермограмма, нарушение эректильной функции и т.д., подозрение на иммунологический фактор (см. гл. 26).

[3] Подозрение на недостаточность лютеиновой фазы.

* В РФ возрастных ограничений для лиц, совершающих усыновление (удочерение) ребенка, нет. Подробно об усыновлении (удочерении) в РФ см. Семейный кодекс РФ, гл. 19.


Возраст женщины 40–43 года[1]
Возраст женщины >43 лет[1]
■ Анамнез: медицинские противопоказания к беременности?
■ ФСГ, E_2, АМГ в сыворотке крови; УЗИ: КАФ
■ Проходимость маточных труб? (исследование маточных труб при попытках спонтанного зачатия или перед ВМИ)
■ Относительно высокий овариальный резерв (АМГ >1 нг/мл)
■ Длительность периода бесплодия <0,5–1 года
■ Отсутствие андрологических факторов[2]
■ Относительно высокий овариальный резерв (АМГ >1 нг/мл)
■ Длительность периода бесплодия <0,5–1 года
■ Имеются андрологические факторы[2]
■ Относительно высокий овариальный резерв (АМГ >1 нг/мл)
■ Длительность периода бесплодия 0,5–1 год или наличие других факторов бесплодия
■ Низкий овариальный резерв (АМГ ≤1 нг/мл)
■ Длительность периода бесплодия ≥0,5–1 года или наличие других факторов бесплодия
■ Очень низкий овариальный резерв (уровень ФСГ при повторном определении >15 МЕ/л)
■ ПОН (см. гл. 17)
■ Попытки добиться спонтанного зачатия оправданы не дольше чем в течение 6 мес
■ При необходимости – стимуляция с помощью ФСГ/МПГ (см. гл. 24.5) и поддержка лютеиновой фазы[3] (см. гл. 25.6)
■ При неэффективности этих мер – ВМИ (см. 26.5.1) или ЭКО (см. гл. 27)
■ Не более 3 процедур ВМИ (см. 26.5.1)
■ При необходимости – стимуляция с помощью ФСГ/МПГ (см. гл. 24.5) и поддержка лютеиновой фазы[3] (см. гл. 26.5)
■ После этих мер – ЭКО/ИКСИ (см. гл. 27)
■ Классическое ЭКО/ИКСИ
■ ЭКО в естественном цикле/ИКСИ (см. гл. 28)
■ ЭКО с минимальной стимуляцией/ИКСИ (см. гл. 28)
■ Классическое ЭКО/ИКСИ, высокие дозы ФСГ/МПГ (300 МЕ/сут., макс. 450 МЕ/сут.)
■ Усыновление ребенка (из-за возрастных ограничений, предусмотренных законом для родителей, следует планировать своевременно) или использование донорской яцеклетки (см. гл. 39)
Диагноз
Диагностика
Продолжение дифференциальной диагностики
Применение ВРТ

физиологической беременности у женщины 30 лет равна примерно 15%, у женщины 40 лет она снижается до 5% и у женщины 45 лет составляет <1% в пересчете на один цикл (Merviel et al., 2010). При лечении по программе ЭКО, с одной стороны, снижается количество получаемых ооцитов, с другой – шансы наступления беременности на один перенос эмбриона. По данным немецкого регистра ЭКО, шансы наступления беременности при переносе двух эмбрионов у женщины моложе 30 лет составляют 40%, 30–39 лет – 30–35%, 40–44 лет – 15% (www.deutsches-ivf-register.de). Важную роль играет также овариальный резерв, так как по нему можно составить представление о том, сколько примерно ооцитов можно будет получить в стимулированном цикле, и тем самым предсказать шансы на успех. Кроме того, на основании овариального резерва можно примерно определить время, остающееся до наступления менопаузы.

Рекомендации по лечению бесплодия у женщин старше 40 лет в обобщенном виде приведены на рисунке 34-1. Если пара бесплодна полгода, имеет смысл надеяться на спонтанное зачатие или, при слегка редуцированных показателях спермограммы партнера, прибегнуть к ВМИ. Однако, учитывая ход времени, попытки достижения спонтанного зачатия должны предприниматься не дольше чем в течение 6 мес., а процедур ВМИ не должно быть более трех. Поскольку с возрастом нарушение созревания фолликулов наблюдается чаще, следует обсудить целесообразность дополнительной стимуляции ГТГ.

Если имеются и другие факторы бесплодия, а беременность не наступает более 0,5–1 года, следует прибегнуть к раннему включению пациентки в программу ЭКО (см. гл. 27). В связи с существованием значительных индивидуальных различий между пациентками идеального протокола стимуляции в программе ЭКО для женщин с низким откликом нет. Эффективность мер, принимаемых с целью повышения отклика на введение ГТГ, в частности назначения двухнедельной терапии ЭЭ до и во время стимуляции для снижения повышенного уровня ФСГ, недостаточно изучена.

Представляется весьма перспективным предварительное лечение пациенток ДГЭА, тестостероном и СТГ (очень дорогостоящим). Поскольку концентрации андрогенов и СТГ в сыворотке крови с юного возраста начинают снижаться, гормональная недостаточность считается одной из причин слабого отклика на лечение. Физиологическое обоснование применения этих препаратов состоит также в том, что они стимулируют образование ИПФР-1, который регулирует фолликулогенез. Назначение СТГ или андрогенов, как показал метаанализ, хотя и не позволяет получить большее количество яйцеклеток, повышает вероятность наступления беременности и рождения ребенка. Так, терапия СТГ, вводимым в дозе 5–10 МЕ/сут. каждые 2 дня, начиная со дня введения агонистов ГнРГ в длинном протоколе (см. гл. 27.1) до дня пункции фолликула, повышает частоту рождения детей в 5 раз (Duffy et al., 2010). Шансы наступления беременности после терапии андрогенами повышаются примерно в 1,5 раза (тестостерон: например, в форме пластыря, выделяющего 2500 мкг действующего вещества в сутки,

назначается в течение 5 дней, предшествующих началу стимуляции ГТГ; ДГЭА: в дозе 75 мг/сут. начиная с момента введения антагонистов ГнРГ [т.е. уменьшения плотности его рецепторов] или ГТГ; Sunkura et al., 2011).

Если овариальный резерв очень низкий, следует рассмотреть возможность ЭКО в естественном цикле или ЭКО с минимальной стимуляцией (см. гл. 28). Эти методы применимы также при слегка повышенном уровне ФСГ (10–15 МЕ/л). Однако при преждевременной овуляции и нарушении созревания фолликула эффективность их снижается. В качестве альтернативы можно прибегнуть также к классическому ЭКО/ИКСИ, назначая ГТГ в дозе до 450 ЕД/сут. Эффективность ГТГ в дозе более 300 ЕД/сут. сомнительна, и в большинстве центров от применения таких доз отказались. Кроме того, стоимость одного цикла лечения в этом случае значительно повышается. Если уровень ФСГ в сыворотке крови существенно повышен (>15 МЕ/л), вероятность рождения ребенка после ЭКО у женщины 40 лет и старше очень низкая.

Только при наступлении менопаузы или исчерпании всех индивидуальных возможностей пациентки можно рассмотреть применение донорской яйцеклетки (см. гл. 39) или усыновление ребенка.

Литература

Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, Tan SL, Tulandi T. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. Fertil Steril 2011; 95: 663–6.

Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril 2009; 91: 705–714.

Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD000099, Review.

Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. J Infect Dis 2010; 201 Suppl 2: S134–55.

Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. Maturitas 2009; 63: 280–91.

Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. Fertil Steril 2010; 93 (1): 79–88.

Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23: 129–140.

Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, Randolph JF. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. Fertil Steril 2010; 94: 1482–1486.

Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. Reprod Biomed Online 2011; 22: 545–555.

35 Стимуляция яичников и онкологический риск

35.1 Введение

В связи с возрастающим количеством пациенток, которым выполняют стимуляцию яичников, врачам необходимо знать, не повышает ли этот метод лечения бесплодия онкологический риск. Такой вопрос врачам приходится слышать и от пациенток, когда обсуждаются побочные эффекты гормональной терапии. Чтобы устранить неоправданные страхи у женщин в таких беседах, далее мы приводим в общих чертах актуальные данные по этому вопросу, особенно в контексте лечения бесплодия.

35.2 Риск рака яичника

В многочисленных исследованиях было показано, что стимуляция яичников при лечении бесплодия вызывает незначительное повышение частоты развития рака яичника по сравнению с контрольной группой пациенток с нормальной фертильной функцией (Ness et al., 2002). Однако при детальном изучении этого вопроса оказалось, что повышенный онкологический риск обусловлен самим бесплодием пациентки, а не стимуляцией яичников. Причины такого повышения риска не ясны. Известно, что в целом овуляции повышают риск рака яичника и что применение препаратов, подавляющих овуляцию, снижает этот риск.

35.3 Риск рака молочной железы

Риск развития рака молочной железы у нерожавших женщин и у женщин с поздним наступлением первой беременности повышен. Это объясняет повышенный базовый риск у бесплодных женщин. Метаанализ не выявил какого-либо повышения онкологического риска при стимуляции яичников кломифеном или гормональными препаратами по сравнению с базовым риском, обусловленным бесплодием (Zreik et al., 2010).

35.4 Риск рака эндометрия

Риск рака эндометрия при стимуляции яичников ГТГ, по-видимому, не повышается (Althuis et al., 2005). Однако в процитированном исследовании было выявлено почти двукратное повышение риска рака эндометрия у женщин, принимающих кломифен, независимо от дозы этого препарата. Заслуживает внимания факт повышения частоты заболевания раком эндометрия в 6 раз у женщин, ИМТ которых равен 30 и более (Althuis et al., 2005). Поскольку кломифен назначают преимущественно женщинам с СПЯ, который часто бывает ассоциирован с высоким ИМТ и проявляется ановуляторными

циклами, повышение риска, по-видимому, связано скорее с высоким базовым риском у бесплодных пациенток с СПЯ.

Подводя итоги, можно утверждать, что гормональная стимуляция яичников не повышает риск рака яичника, молочной железы или эндометрия. Повышенный риск у пациенток, которым проводится стимуляция яичников, скорее всего, связан с повышенным базальным риском, обусловленным самим бесплодием.

Литература

Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. Am J Epidemiol 2005; 161: 607–615

Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergoña R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol 2002; 155: 217–224.

Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, Vannucci M, Pinnix CC, Fulton S, Hadziahmetovic M, Asmar N, Munkarah AR, Ayoub CM, Shihadeh F, Berjawi G, Hannoun A, Zalloua P, Wogan C, Dabaja B. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. Breast Cancer Res Treat 2010; 124:13–26.

36 Защита фертильной функции при терапии цитотоксическими препаратами

36.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Защита фертильной функции:** уменьшение ущерба, наносимого яичникам химиотерапией, которое достигается хирургическим путем, с помощью различных препаратов или методами репродуктивной медицины, а также консервация ооцитов и/или ткани яичника перед лечением пациентки цитотоксическими препаратами.

Заболеваемость злокачественными опухолями женщин моложе 40 лет составляет примерно 0,01% в год.

36.2 Введение

В связи с ростом выживаемости больных с онкологической патологией и необходимостью повышения качества жизни после лучевой или химиотерапии все большее внимание уделяется проблеме сохранения фертильной функции и возможности наступления беременности после лечения злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Существенную помощь в решении этой проблемы оказывают достижения в области репродуктивной медицины, на основании которых пациенткам можно предлагать методы лечения, дающие им реальные шансы забеременеть и родить ребенка и после проведения химиотерапии препаратами, оказывающими токсическое действие на яичники.

Далее будут рассмотрены наиболее важные меры по защите фертильной функции при химио- и лучевой терапии в соответствии с рекомендациями, разработанными в немецкоязычных странах ассоциацией FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.com) (рис. 36-1).

36.3 Показания

Риск повреждающего действия противоопухолевой терапии на яичники повышается с возрастом пациентки и коррелирует с дозой облучения и типом химиопрепаратов. Особенно часто облучение вызывает преходящую аменорею у молодых женщин, которая обычно проходит через 6–18 мес. Wallace и соавт. (2003) рассчитали чувствительность ооцитов к облучению. В соответствии с их расчетами уже при дозе облучения <2 Гр повреждаются 50% ооцитов. На основании этой оценки для пациенток различных возрастных групп были выведены дозы облучения, которые

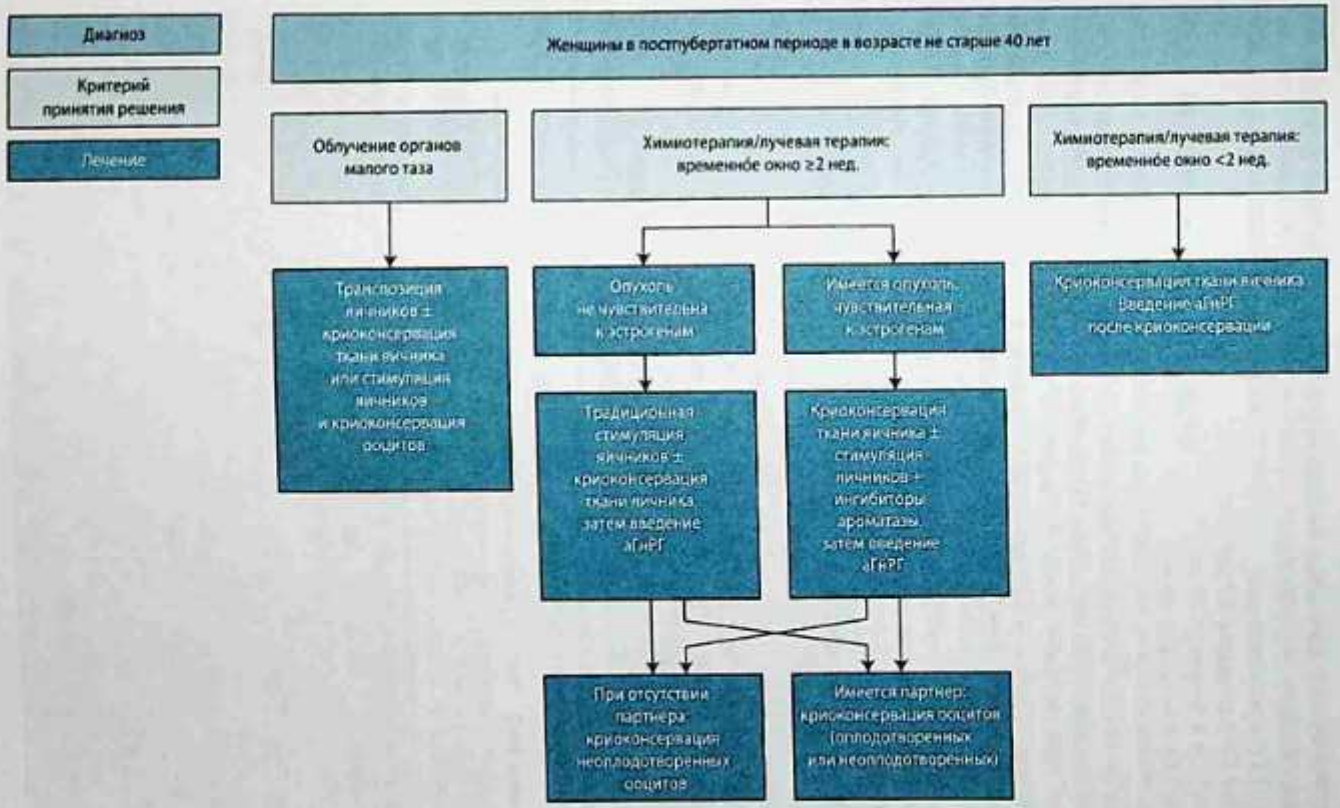


Рис. 36-1 Рекомендации по защите фертильной функции (по von Wolff et al., 2011a). аГнРГ – агонисты ГнРГ.

у 97,5% из них вызывают немедленную и стойкую потерю функции яичников (Wallace et al., 2005):

- 20,3 Гр при рождении;
- 18,4 Гр в возрасте 10 лет;
- 16,5 Гр в возрасте 20 лет;
- 14,3 Гр в возрасте 30 лет.

Риск развития вторичной аменореи при химиотерапии можно оценить лишь весьма ориентировочно. Параметры повреждающего действия на яичники терапии рака молочной железы и лимфогранулематоза приведены в таблицах 36-1 и 36-2. При трансплантации костного мозга риск обычно превышает 80%. Если химиотерапия проводится по поводу аутоиммунного

Таблица 36-1 Частота развития аменореи, индуцированной химиотерапией, проводимой по поводу рака молочной железы. A – адриамицин, C – циклофосфамид, E – эпирубицин, F – 5-фторурацил, M – метотрексат* (цит. по: Walshe et al., 2006)

Протокол химиотерапии	Возраст, годы	Частота аменореи, %
6 циклов CMF, FEC, FAC	>40	>80
Высокодозная EC	<40	
6 циклов CMF, FEC, FAC	30–39	20–80
4 цикла AC	>40	
6 циклов CMF, FEC, FAC	<30	<20
4 цикла AC	<40	

* Недостаточно данных по применению таксанов, моноклональных антител: бевацизумаба, лапатиниба, трастузумаба, гемцитабина.

Таблица 36-2 Частота развития аменореи, индуцированной химиотерапией, проводимой по поводу лимфогранулематоза. A – адриамицин, B – блеомицин, C – циклофосфамид, D – дакарбазин, E – этопозид, O – онковин, P – прокарбазин и преднизон, V – винбластин (цит. по: Behringer et al., 2005)

Протокол химиотерапии	Возраст, годы	Частота аменореи, %
2 цикла ABVD	≥30	0
	<30	5,6
2 цикла COPP/ABVD	≥30	12,2
	<30	3,5
4 цикла COPP/ABVD	≥30	53,3
	<30	23,5
8 циклов BEACOPP	≥30	42,1
	<30	11,8
8 циклов BEACOPP (эскалированный протокол)	≥30	70,4
	<30	40,4

заболевания, то риск повреждающего действия на яичники из-за значительной вариабельности продолжительности терапии можно оценить только индивидуально в каждом отдельном случае.

36.4 Методы и эффективность

Ассоциация FertiPROTEKT опубликовала подробные рекомендации проведения мер по защите фертильной функции (von Wolff et al., 2011a). Из данных регистра этой ассоциации видно, что 80% женщин, которым проведены меры по защите фертильной функции, были бездетны (Lawrenz et al., 2011). Из этого следует, что в консультации и лечении особенно заинтересованы женщины в возрасте до 40 лет. Выбор метода лечения зависит от временно́го окна, которым располагает пациентка, а также от типа химиотерапии и токсичности химиопрепаратов (см. рис. 36-1).

36.4.1 Транспозиция яичников

Транспозиция яичников заключается в том, что один или оба яичника смещают в медиальном направлении и фиксируют в этом положении либо перемещают их под диафрагму, выделив сосудистую ножку, и таким образом выводят из зоны предстоящего облучения. В последнем случае пересекают также маточные трубы, поэтому, если в дальнейшем пациентка захочет иметь ребенка, ей можно будет помочь только с помощью ЭКО. После транспозиции яичников примерно у 85% пациенток в возрасте до 40 лет сохраняется регулярный овуляторный цикл.

36.4.2 Криоконсервация оплодотворенных и неоплодотворенных ооцитов

В традиционном протоколе ЭКО путем стимуляции яичников и пункции фолликулов получают ооциты, которые после оплодотворения или без оплодотворения подвергают криоконсервации. В новых протоколах стимуляции можно стимулировать яичники в лютеиновой фазе, применяя одновременно рекомбинантный ФСГ и антагонисты ГнРГ для инициирования лютеолиза. Это делает возможным получение ооцитов независимо от цикла в течение 2 нед. (von Wolff et al., 2009).

Если предстоит стимуляция яичников у пациентки с гормонально-зависимой опухолью (например, раком молочной железы), можно прибегнуть к особым протоколам стимуляции с применением тамоксифена или ингибиторов ароматазы, которые существенно снижают уровень эстрадиола в сыворотке крови во время стимуляции (Oktay et al., 2006).

Перед проведением химиотерапии в среднем получают 11,0±6,6 ооцита. Количество успешно оплодотворенных ооцитов составляет в среднем 6,7±4,8 (Lawrenz et al., 2010). В соответствии с результатами цитируемого исследования вероятность рождения ребенка в пересчете на один цикл пере-

носа размороженных эмбрионов теоретически составляет 15%. Количество криоциклов в зависимости от числа оплодотворенных ооцитов, подвергнутых криоконсервации, в этом исследовании у пациенток в возрасте 18–25 лет составило 3,5; в возрасте 26–30 лет – 2,9; в возрасте 31–36 лет – 2,5 и в возрасте 36–40 лет – 2,0.

Если ооциты подвергают криоконсервации неоплодотворенными, например из-за отсутствия постоянного партнера, следует прибегнуть к новому методу замораживания – витрификации. При этом методе ооциты подвергают мгновенному замораживанию жидким азотом, чтобы не допустить образования кристалликов льда, которые могут повредить структуры ооцита. Недавно проведенные сравнительные исследования показали, что вероятность наступления беременности при использовании ооцитов, подвергнутых витрификации, в цикле ЭКО такая же, как в случае переноса «свежих» эмбрионов (Rienzi et al., 2010).

36.4.3 Криоконсервация ткани яичника

Криоконсервацию ткани яичника предлагают молодым пациенткам, учитывая высокий овариальный резерв и, следовательно, высокую заселенность яичника фолликулами. Этот метод пригоден также в тех случаях, когда временно́е окно до начала цитотоксической терапии меньше 2 нед. или когда химиотерапия уже начата.

С помощью лапароскопической техники иссекают полностью один яичник или (значительно чаще) 50% коркового вещества яичника и консервируют. Позднее эту ткань трансплантируют на оставшуюся часть яичника или в брюшину. Данный метод неприменим при высоком риске опухолевого поражения яичников, например при лейкозе. Шансы наступления беременности в пересчете на одну трансплантацию существенно зависят от возраста пациентки. При благоприятных условиях они составляют максимум 20–30%.

36.4.4 Медикаментозные методы защиты фертильной функции

При введении агонистов ГнРГ с пролонгированным действием или при повторном их введении после первоначального высвобождения ГТГ (эффект «вспышки») происходит снижение плотности рецепторов ГнРГ, приводящее к развитию гипогонадизма. Другими звеньями механизма защиты яичников, возможно, являются снижение перфузии половых органов и прямое действие на рецепторы ГнРГ.

Эффект «вспышки», вызываемый агонистами ГнРГ, длится около недели, поэтому вводить их следует за неделю до начала химиотерапии. При необходимости введения агонистов ГнРГ незадолго до химиотерапии эффект «вспышки» можно подавить, комбинируя эти препараты с антагонистами ГнРГ (von Wolff et al., 2011b). Действие агонистов ГнРГ должно продолжаться еще 1–2 нед. после последнего приема (введения) химиопрепаратов.

Обычно прибегают к инъекциям депонированных препаратов с длительностью действия 4–12 нед.

В многочисленных исследованиях было показано уменьшение повреждающего действия химиотерапии на яичники при применении агонистов ГнРГ. По результатам метаанализа, риск ПОН при применении агонистов ГнРГ достоверно снижается (отношение шансов 3,5; Badaiwy et al., 2010). Однако из-за неоднородности имеющихся данных эффективность такой профилактики нельзя считать доказанной.

Теоретически существует также риск ослабления эффекта противоопухолевой терапии при применении агонистов ГнРГ одновременно с химиотерапией у пациенток с гормонально-зависимой опухолью (например, раком молочной железы). Однако пока нет однозначного подтверждения или опровержения этого предположения.

36.4.5 Сочетанное применение различных методов

Шансы достичь наступления беременности с помощью описанных здесь методов низкие, поэтому для повышения эффективности защиты фертильной функции используют различные сочетания этих методов.

Для получения ооцитов и криоконсервации ткани яичника используют несколько способов. Наибольший интерес представляет возможность взятия сначала ткани яичника с помощью лапароскопической техники с последующей, спустя несколько дней, стимуляцией с помощью ГТГ для получения ооцитов (Huober-Zeeb et al., 2010). Дополнительно можно прибегнуть также к терапии агонистами ГнРГ.

36.5 Ассоциация FertiPROTEKT

Ассоциация FertiPROTEKT была основана в 2006 г. с целью предложить для применения сначала в Германии, а затем и в других немецкоязычных странах меры по защите фертильной функции, которые тогда были еще на стадии эксперимента. Кроме того, эти меры надо было научно обосновать, оптимизировать и включить в протоколы противоопухолевой терапии. В этом процессе вначале участвовали все университетские, а затем и частные центры лечения бесплодия, так что ассоциация охватывает более 85 центров.

Чтобы обеспечить высокое качество консультаций и лечения и идти в ногу с этой быстро развивающейся областью медицины, ежегодно организуются 2-дневные встречи, на которых должны присутствовать представители всех центров. Кроме того, сформирован регистр с открытым доступом для учета всех случаев лечения, осложнений и наступивших беременностей. Стандартизированная обработка и хранение криоконсервированной ткани яичника обеспечиваются централизованными банками тканей. В качестве информационной платформы служит двуязычный сайт в интернете (www.fertiprotekt.com) для врачей и пациентов, который насчитывает 250 000 посещений в год.

Особое значение в ассоциации придается научному исследованию стимулирующей терапии, проводимой для получения ооцитов. Рождение первых детей, появившихся на свет в результате трансплантации ткани яичника, подтвердило эффективность взятия только 50% ткани яичника и концепцию переноса ее в централизованные криобанки (Dittrich et al., 2012). FertiPROTEKT разработала практические рекомендации и опубликовала их в международных журналах и других источниках; эти рекомендации можно найти также на сайтах FertiPROTEKT в доменах .com, .de, .ch, .at, .eu.

Литература

Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2010; 95: 906–914.

Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova F, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Fymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2005; 23: 7555–7564.

Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, van der Ven H, Montag M. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. Fertil Steril 2012; 97: 387–390.

Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T, Germeyer A, Stute P, von Wolff M. Improving fertility preservation in cancer, ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. Fertil Steril 2011; 95: 342–344.

Lawrenz B, Jauckus J, Кирка M, Strowitzki T, von Wolff M. Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. Fertil Steril 2010; 94: 2871–2873.

Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, Strowitzki T, von Wolff M. Fertility preservation in >1000 patients – patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 651–656.

Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3885–3890.

Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F: Embryo development of fresh □versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum Reprod 2010; 25: 66–73.

von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. Fertil Steril 2009; 92:1360–1365.

von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet 2011a; 284: 427–435.

von Wolff M, Kämmerer U, Kollmann K, Santi A, Dietl J, Frambach T. Combination of GnRH agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but do not completely prevent an FSH flare up. Fertil Steril 2011b; 95: 452–454.
Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 2003; 18: 117–121.
Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:738–744.
Walshe JM, Denduluri N, Swain S. Amenorrhea in Premenopausal Women After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 5769–5779.

37 Привычное невынашивание беременности с прерыванием на раннем сроке

37.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Привычное невынашивание беременности (привычный аборт):** три случая и более самопроизвольного прерывания следующих друг за другом клинических беременностей.
- **Биохимическая беременность:** повышение уровня ХГЧ без ультразвуковых признаков беременности.
- **Клиническая беременность:** беременность, подтверждаемая с помощью УЗИ.
- **Ранний аборт:** прерывание клинической беременности сроком не более 12 нед. Частота спонтанного раннего аборта составляет примерно 15% у женщин в возрасте до 30 лет, увеличиваясь до 30% у женщин 40 лет. Частота привычного невынашивания беременности с прерыванием на раннем сроке (привычного раннего аборта) составляет около 1%.
- **Несостоявшийся аборт:** задержка неживого плода в полости матки при сроке беременности не более 12 нед.

37.2 Введение

Различия в определении привычного раннего аборта, приводимом в немецкой и мировой литературе, побудили ESHRE пересмотреть современную терминологию (Farquharson et al., 2005). Согласно новой терминологии, под привычным невынашиванием понимают три последовательных аборта и более при клинических (но не биохимических) беременностях.

Риск повторного раннего аборта оказывается повышенным в несколько раз. Так, базовый риск однократного раннего аборта у женщины в возрасте до 30 лет составляет примерно 15%. Риск наступления после него еще одного аборта равен 20%, третьего – 30%, четвертого аборта – 40%. Исходя из приведенной статистики, обстоятельное обследование проводят только после трех абортов. Для смягчения переживаний, связанных с диагнозом привычного аборта, и для сохранения в связи с этим доверительных отношений между врачом и пациенткой партнерской паре рекомендуется заручиться «вторым мнением» на приеме у другого специалиста (рис. 37-1).

37.3 Причины

Причины привычного невынашивания беременности приведены в таблицах 37-1 и 37-2 (Heilmann et al., 2010; Jauniaux et al., 2006). Клинические проявления этих причин подвержены значительной вариабельности,

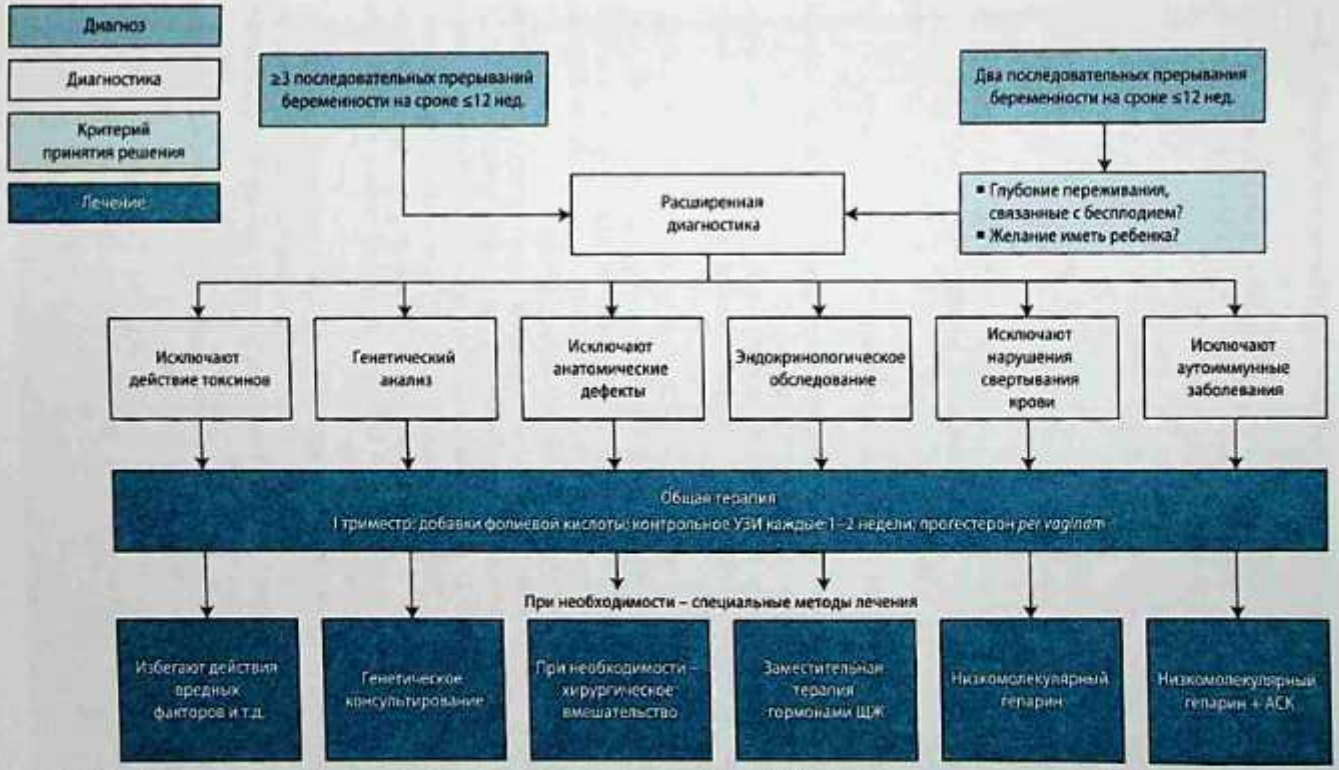


Рис. 37-1 Диагностико-лечебный алгоритм при привычном раннем аборте. АСК – ацетилсалициловая кислота; ПИД – преимплантационная диагностика; ПИС – преимплантационный скрининг.

Таблица 37-1 Возможные иммунологические причины привычного невынашивания беременности (цит. по: Clark, 2008)

Сниженная экспрессия молекулы HLA-G на клетках трофобласта, в результате чего нарушается распознавание наполовину чужеродных клеток трофобласта натуральными киллерами матери (NK-клетки) и они подвергаются разрушению.
Усиление иммунного ответа Т-лимфоцитами-хелперами, в результате чего образуется повышенное количество провоспалительных цитокинов (ФНОα, интерферон γ и др.), которые усиливают антитрофобластную иммунную активность.
Усиленная активация децидуальной оболочки с активацией антитрофобластных иммунных процессов. Повышенная активность децидуальных NK-клеток, оказывающих антитрофобластное действие.
Сниженное образование регуляторных Т-клеток, в результате чего материнские антитрофобластные иммунные механизмы, такие как активность NK-клеток, подавляются недостаточно.

поэтому далее мы вкратце остановимся на них, что позволит облегчить их диагностику.

- Вопрос о роли умеренного употребления наркотиков или влиянии небольших количеств токсинов остается спорным.
- В 5% случаев у одного из партнеров выявляются генетические нарушения, что делает несомненной их роль в возникновении привычного невынашивания.
- Из анатомических дефектов наибольшее значение имеет полная перегородка матки. Риск аборта при неполной перегородке (*uterus subseptus*), при двурогой матке (*uterus bicornis*) и удвоении матки (*uterus duplex*) существенно ниже. Роль единичных синехий в полости матки, возможно, образовавшихся после выскабливания, оспаривается.
- Значение эндокринных расстройств оценивается по-разному. Несомненна роль гипо- и гипертиреоза. Возможно, какую-то роль играет латентная форма гипотиреоза и изолированное повышение титра антитиреоидных антител. Несколько повышена частота абортов у пациенток с ожирением, гиперинсулинемией и СПЯ. Возможно, в этих случаях причиной прерывания беременности является гиперинсулинемия, учитывая, что она отмечается при ожирении и СПЯ.
- Нарушения свертывания крови как причины привычного аборта оценивают неоднозначно. Наиболее изучена роль гомозиготного и гетерозиготного носительства мутации гена, кодирующего фактор V (лейденская мутация), и недостаточности протеина S.
- Из аутоиммунных заболеваний в настоящее время убедительно доказана только роль антифосфолипидного синдрома.
- О роли психологических перегрузок и иммунных факторов ведутся дискуссии, и оценивать ее следует в каждом случае индивидуально.

Таблица 37-2 Обзор причин, методов диагностики и лечения привычного невынашивания беременности

Причины и степень повышения риска	Известные и предполагаемые механизмы	Рекомендуемая диагностика	Факультативная диагностика[3]	Лечение[4] и его эффективность
• Вредные факторы (токсины, связанные с вредными привычками: наркотики, никотин, алкоголь; токсические вещества окружающей среды: ртуть, свинец) Риск не поддается количественной оценке	• Снижение маточного кровотока • Токсическое действие на эмбрион и плаценту	• Анамнез	• Выявление токсинов	• Устранение действия вредных факторов • Эффективность не поддается количественной оценке
• Генетические факторы (нарушение нормального количества и структуры хромосом) Риск аборта повышается на 50% (при сбалансированной реципрокной транслокации)	• Хромосомный дисбаланс	• Начиная со второго аборта выполняется кариотипирование; генетическое консультирование и при необходимости – кариотипирование, если выявлена несбалансированная структурная хромосомная аберрация • При отсутствии генетических отклонений в абортивном материале: генетическое консультирование и кариотипирование обоих родителей	• ПИД/ПИС • Генетическое исследование полярных телец (сбалансированные транслокации: 2/3 у женщины, 1/3 у мужчины)	• Генетическое консультирование • ЭКО + ПИД (эффективность под вопросом, так как шансы на рождение ребенка/наступление беременности без ЭКО – 60%. Шансы на наступление беременности после ПИД – 30% на один перенос эмбриона)

Таблица 37-2 (*продолжение*)

Причины и степень повышения риска	Известные и предполагаемые механизмы	Рекомендуемая диагностика	Факультативная диагностика[3]	Лечение[4] и его эффективность
• Анатомические отклонения (аномалии, связанные с нарушением слияния мюллеровых протоков: перегородка матки; двурогая матка; удвоение матки; сложные пороки развития матки; синдром Ашермана) Риск очень высок; риск аборта при перегородке матки больше, чем при ее удвоении	• Нарушение слияния (перегородка матки) • Нарушение функции децидуальной оболочки (синехии) • Облитерация полости матки при синдроме Ашермана и сложных пороках развития матки	• Гистероскопия/гистерография; трехмерное УЗИ, при необходимости – лапароскопия	• МРТ	• Оперативная коррекция при гистероскопии ± лапароскопия/лапаротомия • По-видимому, эффективна: шансы наступления и вынашивания беременности без иссечения перегородки матки – 60%, после иссечения – 70% • Вероятность достижения эффекта после иссечения большой перегородки матки очень высока
• Эндокринные расстройства (нарушение функции ЩЖ; СПЯ с резистентностью к инсулину/сахарным диабетом, гиперинсулинемией и ожирением; недостаточность лютеиновой фазы) Повышение риска при латентном гипотиреозе под вопросом, при ожирении – минимальное, при резистентности к инсулину – вероятно, при недостаточности лютеиновой фазы не доказано	• Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы, а также функции желтого тела • Возможно, другие метаболические эффекты	• Уровень ТТГ в сыворотке крови; при ожирении и подозрении на СПЯ (см. 11.3.1) – уровни общего тестостерона, ЛГ/ФСГ; для исключения резистентности к инсулину – ГТТ или индекс HOMA (см. 11.5.3)	• Уровень пролактина, уровень прогестерона в лютеиновой фазе	• Коррекция функции ЩЖ • Метформин – при резистентности к инсулину (в дозе 500 мг 2–3 раза в сутки; это применение выходит за рамки, предусмотренные инструкцией, поэтому к нему прибегают, если лечение другими средствами невозможно) • Прогестерон – при недостаточности лютеиновой фазы • Эффективность коррекции функции ЩЖ при выраженном гипотиреозе доказана,

Причины и степень повышения риска	Известные и предполагаемые механизмы	Рекомендуемая диагностика	Факультативная диагностика[3]	Лечение[4] и его эффективность
				при изолированном повышении титра антитиреоидных антител – под вопросом, при резистентности к инсулину – под вопросом
• Нарушение свертывания крови (тромбофилия) Риск аборта, по-видимому, повышается	• Уменьшение маточного кровотока, тромбоз сосудов плаценты	• Резистентность к активированному протеину С (устойчивость активированного фактора V к активированному протеину С), гомо- или гетерозиготное носительство лейденской мутации фактора V, мутации генов, кодирующих протромбин, протеин С и S, антитромбин III	• Концентрации факторов VIII, XII, XIII, ингибитора активатора плазминогена; активность фермента MTHFR; концентрация гомоцистеина в сыворотке крови	• Низкомолекулярный гепарин (2500–5000 анти-Ха единиц п/к) в I триместре, а при необходимости – и в более поздние сроки беременности и до 6-й недели послеродового периода • По-видимому, эффективна
• Аутоиммунные заболевания (АФС[1], активный аутоиммунный процесс?) АФС повышает риск аборта, роль изолированного повышения титра аутоиммунных антител не доказана	• Уменьшение маточного кровотока и тромбоз сосудов плаценты? • Дисфункция плаценты?	• Волчаночный коагулянт, антикардиолипин (антифосфолипидные антитела), β_2-гликопротеин[2]	• Антинуклеарные антитела, анти-ДНК-антитела, антитиреоидные аутоантитела	• АСК 100 мг плюс низкомолекулярный гепарин (2500–5000 анти-Ха единиц п/к) в I триместре, а при необходимости – и в более поздние сроки беременности и до 6-й недели послеродового периода • Эффективность при АФС доказана

Таблица 37-2 (*окончание*)

Причины и степень повышения риска	Известные и предполагаемые механизмы	Рекомендуемая диагностика	Факультативная диагностика[3]	Лечение[4] и его эффективность
• Психологические перегрузки (стресс) Возможно, повышают риск аборта, роль одновременного лечения прогестероном в лютеиновой стадии – под вопросом	• Недостаточность лютеиновой фазы из-за нарушения секреции ЛГ • Изменение секреции нейроэндокринных пептидов, действующих на репродуктивную систему?	• Анамнез		• Заботливый уход: например УЗИ каждые 1–2 недели, психологическая поддержка и т.д. • Эффективность под вопросом
• Иммунные факторы Повышение риска – под вопросом	• См. табл. 37-1	• Только в научных исследованиях	• Только в научных исследованиях	• Только в научных исследованиях • Эффективность не доказана

АФС – антифосфолипидный синдром; MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза; ПИД – преимплантационная диагностика; ПИС – преимплантационный скрининг.

[1] Привычное невынашивание плюс дважды выявленное значительное повышение антифосфолипидных антител в течение 12 нед.

[2] Эти показатели считаются повышенными, если повышение их уровня выявлено 2 раза в течение 12 нед. (для исключения инфекционной причины повышения).

[3] Без достаточных доказательств.

[4] С момента появления клинических признаков беременности и до 12-й недели.

37.4 Диагностика

Обстоятельное обследование рекомендуется только после трех последовательных абортов, за исключением случаев, когда бесплодие вызывает тяжелые страдания и когда проводится дорогостоящее лечение, – в этих случаях оправданно проведение обследования уже при двух последовавших один за другим абортах. Рекомендуемые базовый объем исследований и расширенная диагностика приводятся на рисунке 37-1 и в таблице 37-2.

Учитывая недоказанную роль некоторых из рассмотренных выше причин привычного невынашивания и, соответственно, сомнительную эффективность их лечения, к расширенной диагностике следует относиться сдержанно. Мы не советуем выполнять дифференцированные иммунологические исследования. Так, целесообразность определения концентрации натуральных киллеров (NK-клеток) до сих пор не доказана.

37.5 Лечение

В силу неодинакового значения отдельных заболеваний и состояний среди причин привычного аборта приведенные методы лечения являются весьма ориентировочными, и их следует адаптировать к каждому случаю или даже комбинировать (см. табл. 37-2, рис. 37-1).

Пассивная и активная иммунная терапия пока является экспериментальной методикой и поэтому должна проводиться только в рамках научных исследований. При **пассивной иммунной терапии** иммунная система матери угнетается вводимым внутривенно дорогостоящим иммуноглобулином. Подобный эффект был выявлен также в эксперименте на животных и *in vitro* при применении кортикостероидов и гепарина.

При **активной иммунной терапии** пациентку иммунизируют клетками партнера. Цель такой терапии состоит в том, чтобы вызвать специфическую активацию материнской иммунной системы в случае экспрессии у партнера схожих антигенов HLA-G. При этом наполовину чужеродные клетки трофобласта распознаются как иммунологически «чужие», что через выработку блокирующих антител запускает механизмы защиты данных клеток от материнской иммунной системы и NK-клеток. Однако активная иммунная терапия таит в себе риск индукции аутоиммунных реакций, который оценивается в 2%.

Данные об эффективности лечения приведенных в таблице 37-2 причин привычного невынашивания беременности отличаются значительной неоднородностью, и поэтому невозможно дать ей правильную количественную оценку.

Литература

Clark DA. Immunological factors in pregnancy wastage: fact or fiction. 2008, 59: 277–300

Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. On behalf of the ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy loss. Hum Reprod 2005; 20, 3008–3011.

Heilmann L, Dietl J, Ludwig M, Mallmann P, Tempfer C, Thaler CJ, von Wolff M, Wiifel W. Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort. Leitlinien der DGGG, Stand: August 2010. www.dggg.de

Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod 2006; 21, 2216–2222.

38 Криоконсервация яйцеклеток по социальным показаниям

38.1 Определение

Криоконсервация яйцеклеток по социальным показаниям: создание фертилизационного резерва по немедицинским показаниям. Обычно криоконсервации подвергают неоплодотворенные ооциты, но теоретически возможна также криоконсервация ткани яичника и оплодотворенных ооцитов.

38.2 Введение

Создание фертилизационного резерва на случай непредусмотренной (например, связанной с несчастным случаем, инфекцией) или предусмотренной (например, при временном нежелании иметь ребенка из-за проблем на профессиональном поприще или в личной жизни) потери фертильности стало возможным одновременно с разработкой протоколов ЭКО для лечения бесплодия. Все чаще наблюдающийся перенос рождения детей на 4-е десятилетие жизни и связанный с этим риск бесплодия, а также усовершенствование ВРТ выносят данную проблему в сферу общественного внимания (Nawroth et al., 2012).

Между тем разгорелась широкая этико-моральная дискуссия о том, надо ли поддерживать исследования в области создания фертилизационного резерва, упрощенно называемого в широких кругах населения также «социальной заморозкой». Эта дискуссия осложняется возможностью донорства яйцеклеток (см. гл. 39), разрешенного во многих странах. Использование яйцеклеток от доноров становится все более востребованной процедурой среди женщин относительно старшего возраста, она проводится анонимно, поэтому ребенок никогда не будет знать своей генетической матери. Уменьшит ли «социальная заморозка» спрос на использование донорских ооцитов или будет способствовать его росту, пока судить трудно.

Во всяком случае, пока отмечается все более растущее распространение «социальной заморозки». В связи с этим в 2012 г. ассоциация FertiPROTEKT со всеми входящими в нее 84 центрами решила разработать рекомендации и утвердить регистр (www.fertiprotekt.com, раздел «social freezing»). Хотя такая инициатива не решила данную этико-моральную проблему, она позволяет надеяться на то, что к «социальной заморозке» будут относиться серьезно.

Далее будут рассмотрены биологические и медицинские основы криоконсервирования по социальным показаниям как метода ВРТ. Хотя теоретически криоконсервации можно подвергнуть также ткань яичника (исследования пока находятся в стадии эксперимента; см. 36.4.3) и оплодотворенные (партнером) ооциты, здесь мы подробнее остановимся только на криокон-

сервации неоплодотворенных ооцитов. Данные регистра для проведения «социальной заморозки» можно получить в интернете на упомянутом выше сайте ассоциации FertiPROTEKT.

38.3 Законодательное регулирование и стоимость лечения*

Проведение «социальной заморозки» в немецкоязычных странах регулируется директивами и законами, изложенными в главе 40 нашей книги. В соответствии с этими законами криоконсервация неоплодотворенных ооцитов в рамках метода «социальной заморозки» может применяться неограниченно.

В Швейцарии этот закон хотя и неоднозначен, тем не менее, согласно ему, криоконсервация неоплодотворенных ооцитов по немедицинским показаниям является разрешенной процедурой. Однако срок хранения ооцитов ограничен 5 годами. В Австрии «социальная заморозка» запрещена.

Расходы, связанные с «социальной заморозкой», оплачиваются самой пациенткой, больничные кассы не возмещают их. Стоимость лечения составляет 10 000–20 000 евро; это связано с тем, что для получения достаточного количества ооцитов обычно приходится проводить несколько циклов стимуляции.

38.4 Методика

Метод требует проведения традиционной стимуляции яичника, как при получении ооцитов перед проведением цитотоксической терапии (см. 36.4.2). Препараты вводят в несколько бóльших дозах, чем при традиционной стимуляции в протоколе ЭКО, так как перенос эмбрионов не осуществляется, а значит риск СГЯ невысок. Рекомендуются также стимуляция в соответствии с протоколом с применением антагонистов ГнРГ (см. 27.4.3) и индукция овуляции агонистами ГнРГ (см. 23.4.4).

Для криоконсервации можно использовать метод «медленного замораживания» и витрификацию. Последняя более предпочтительна для замораживания неоплодотворенных ооцитов. По данным Fadini и соавт. (2009), при «медленном замораживании» выживают 58% ооцитов, в то время как при витрификации – 79%, а оплодотворение с помощью ИКСИ удается соответственно в 65 и 73% случаев.

Срок хранения в жидком азоте (–196°C) для ооцитов и ткани яичника, согласно современным знаниям, не ограничен. Однако сам процесс замораживания и размораживания имеет решающее значение.

---

* Приведенные здесь и далее законодательные нормы, а также некоторые этико-правовые и финансовые аспекты действительны для Германии и некоторых других немецкоговорящих стран. В РФ вопросы, связанные с ВРТ, регулируются действующим законодательством, в частности приказом МЗ РФ от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Шансы наступления беременности после витрификации неоплодотворенных ооцитов, как было доказано, столь же высоки, как при ИКСИ без предшествующей криоконсервации. По данным одного исследования по переносу эмбрионов, полученных из ооцитов, замороженных путем витрификации, вероятность успешной имплантации после ИКСИ размороженной яйцеклетки составила 12,9% (Rienzi et al., 2010).

Однако результаты сильно зависят от возраста женщины. При медиане возраста 38,5 года только в 32,6% яйцеклеток были отмечены нормальные конфигурация веретена деления и расположение хромосом (Coticchio et al., 2009). Это важно ввиду того, что средний возраст, в котором женщина склоняется к «социальной заморозке», равен 38 годам и явно выше возраста, который можно было бы считать оптимальным для того, чтобы позднее оценить шансы на успех и связанные с ним затраты (Mertes, Pennings et al., 2011).

Из приведенных выше соображений, возраст женщины, желающей прибегнуть к криоконсервации ооцитов по социальным причинам, не должен превышать 35 лет. Но и при этом условии, и при проведении нескольких циклов стимуляции шансы на рождение ребенка при использовании всех криоконсервированных ооцитов, как правило, лишь незначительно превышают 50%.

Наконец, не следует забывать и о том, что у женщины, забеременевшей в возрасте старше 40 лет, существенно повышается акушерский риск (недоношенная беременность, рождение маловесного ребенка, развитие гестационного диабета, артериальной гипертензии и т.д.).

38.5 Позиция ассоциации FertiPROTEKT

На съезде представителей всех 84 центров, входящих в ассоциацию FertiPROTEKT, который состоялся 24 марта 2012 г. в Мюнстере, при одном голосе «против» были приняты следующие положения.

Хотя ассоциация FertiPROTEKT своей главной задачей и впредь считает оказание медицинских услуг по криоконсервации половых клеток и ткани яичников, нам бы хотелось, учитывая растущий спрос на криоконсервацию, применять ее и по немедицинским показаниям (так называемая социальная заморозка).

Основываясь на имеющихся данных о результатах метода криоконсервации (сохранение жизнеспособности 80–90% криоконсервированных яйцеклеток, вероятность оплодотворения с помощью ИКСИ – 60–70%, вероятность успешной имплантации одной размороженной яйцеклетки – около 10%, вероятность рождения ребенка в пересчете на одну размороженную яйцеклетку – около 8%), считаем важным для консультирования, принятия решения и применения метода перечисленные ниже пункты. Они должны дать возможность пациентке оценить шансы на рождение ребенка, а также риск поздней беременности для себя и ребенка. Медицинские аспекты метода следует обсудить обстоятельно и дифференцированно,

чтобы надежды пациентки на успех были обоснованными и чтобы она не предъявляла неоправданных ожиданий относительно метода.

- Достигшую совершеннолетия к моменту криоконсервации пациентку следует индивидуально проконсультировать и проинформировать о более высоких шансах рождения ребенка в возрасте до 35 лет.
- Нормальные индивидуальные предпосылки у пациентки (например, высокий уровень АМГ в сыворотке крови) позволяют надеяться на возможность получения в одном или нескольких циклах стимуляции/пункции в общей сложности 10 (а еще лучше 15) яйцеклеток.
- Для проведения стимуляции следует применить протокол с низким риском развития СГЯ (например, протокол с антагонистами ГнРГ и применением агонистов для индукции овуляции).
- Следует пользоваться методом замораживания, специально адаптированным к проверенному протоколу криоконсервации. Согласно накопленным к настоящему времени знаниям, результаты применения такого протокола при замораживании методом витрификации лучше, чем при «медленном замораживании».
- Предпосылкой успешного проведения витрификации является наличие достаточного опыта и знание особенностей быстрого замораживания неоплодотворенной яйцеклетки. В случае «медленного замораживания» ооцитов при криоконсервации необходимо применять соответствующие растворы и адаптированные протоколы.
- Пациентку следует предупредить об увеличивающемся с возрастом риске для беременности. Переноса эмбрионов после 50 лет следует избегать. Риск для беременности в каждом случае следует оценивать индивидуально.
- Услуги по криоконсервации по немедицинским показаниям в Германии оплачиваются по *прейскуранту на услуги медицинского обслуживания* (die Gebührenordnung für Ärzte [GOÄ]).
- Криоконсервацию ооцитов по немедицинским показаниям оформляют документально в специальной анкете, которая хранится в регистре ассоциации FertiPROTEKT, что позволяет анализировать отдаленные результаты и осложнения этого метода. Названия центров, усилиями которых поддерживается данный регистр, приведены в интернете на сайте ассоциации FertiPROTEKT.

Литература

Coticchio G, Bromfield JJ, Sciajno R, Gambardella A, Scaravelli G, Borini A, Albertini DF. Vitrification may increase the rate of chromosome misalignment in the metaphase II spindle of human mature oocytes. Reprod Biomed Online 2009; 19 (Suppl 3): 29–34.

Fadini R, Brambillasca F, Renzini MM, Merola M, Comi R, De Ponti E, Dal Canto MB. Human oocyte cryopreservation; comparison between slow and ultrarapid methods. Reprod Biomed Online 2009; 19: 171–180.

Mertes H, Pennings G. Social egg freezing: for better, not for worse. Reprod Biomed Online 2011; 23: 824–829.

Nawroth F, Dittrich R, Kupka M, Lawrenz B, Montag M, von Wolff M. Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen bei nicht-medizinischen Indikationen («social freezing»): Aktueller Stand und Stellungnahme des Netzwerkes FertiPROTEKT. Frauenarzt 2012; 53: 528–533

Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh >versus< vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum Reprod 2010; 25: 66–73.

39 Донорство яйцеклеток и суррогатное материнство

39.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

- **Донорство яйцеклеток (донация ооцитов):** перенос донорских ооцитов в организм другой женщины после оплодотворения ооцита *in vitro*, для того чтобы достичь наступления беременности. Для донорской передачи используют либо ооциты, полученные в избытке у женщины, которая участвует в протоколе ЭКО («разделенное донорство»), либо ооциты, специально изолированные у женщины-донора. Распространенность: в Европе за 2005 г. было выполнено 11 000 переносов донорских ооцитов (ESHRE-Register: Nyboe et al., 2009).
- **Донорство эмбрионов (донация эмбрионов):** перенос эмбрионов от женщины-донора другой женщине, чтобы достичь наступления беременности. Используются избыточные эмбрионы женщины, которая участвует в протоколе ЭКО. Метод пока применяется редко.
- **Суррогатная мать:** женщина, которая предоставляет свою матку для вынашивания ребенка для другой женщины или для мужской гомосексуальной пары.
- **Неполная суррогатная мать:** женщина, выполняющая роль суррогатной матери, вынашивает ребенка чужой пары. После оплодотворения ооцитов чужой женщины спермой ее партнера эмбрион переносят в полость матки суррогатной матери. Воспитывающая мать в этом случае является родной (биологической) матерью.
- **Полная суррогатная мать:** женщина, выполняющая роль суррогатной матери, оплодотворяется спермой мужчины, который вместе со своей партнершей будет воспитывать ребенка. Воспитывающая мать в этом случае является социальной матерью.

Частота случаев рождения детей от суррогатных матерей в США в 2007 г. превысило 1000.

39.2 Введение

Донорство яйцеклеток во многих странах заняло прочное место в программах ЭКО. Запрет на донорство яйцеклеток в Швейцарии, неопределенная ситуация с этим методом в Германии и Австрии, а также создание коммерческих донорских программ привели к тому, что большое количество «репродуктивных туристов» отправляется в страны с более либеральным законодательством.

Суррогатное материнство разрешено лишь в отдельных странах, и к нему, по сравнению с донорством яйцеклеток, пока прибегают редко. В мире ведутся дискуссии об этической, моральной и психологической стороне суррогатного материнства. Особенно обостряют споры коммерциализация суррогатного материнства в некоторых странах, а также сообщения о суррогатном материнстве в странах с недостаточно высоким уровнем медицинского обслуживания и об эксплуатации суррогатных матерей.

Поскольку многие пациентки обращаются к гинекологу и врачу-репродуктологу за информацией о показаниях к этим методам лечения бесплодия, их принципах и риске, считаем целесообразным владение базовыми знаниями в этой области для оказания поддержки парам и вовлечения их в серьезные программы.

39.3 Показания

Показания к применению донорских яйцеклеток:
- овариальная недостаточность;
- агенезия яичников;
- двусторонняя овариэктомия;
- сохраняющееся бесплодие, несмотря на многократные циклы ЭКО;
- риск наследования генетических заболеваний.

Показания к суррогатному материнству:
- отсутствие матки у женщины; врожденные аномалии развития, такие как синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (1 случай на 5000 новорожденных, см. табл. 4-1), а также состояние после гистерэктомии, например выполненной по поводу злокачественной опухоли или доброкачественного заболевания матки либо послеродового осложнения;
- тяжелые пороки развития матки, которые делают невозможным наступление или вынашивание беременности;
- заболевание у женщины, при котором беременность противопоказана по медицинским соображениям.

39.4 Законодательное регулирование

39.4.1 Донорство яйцеклеток

Донорство яйцеклеток и эмбрионов в Швейцарии запрещено. В странах Европейского союза ситуация пока не ясна. Европейский суд по правам человека (EGMR) в 2010 г. постановил, что запрет донорства яйцеклеток нарушает права на защиту семьи и является дискриминацией бесплодных пар. В таблице 39-1 отражена правовая ситуация по этому вопросу в различных европейских странах в 2009 г. Яйцеклетку можно предоставить анонимно или с условием, что ребенку по достижении совершеннолетия

можно будет сообщить имя его генетической матери или генетических родителей. Предоставляется также возможность, чтобы реципиент на основании заключенного соглашения знал донора или чтобы донором был кто-либо из знакомых или родственников реципиента.

39.4.2 Суррогатное материнство

В Германии, Швейцарии и Австрии суррогатное материнство запрещено. Закон преследует уже при подозрении на посредничество в суррогатном материнстве. Из европейских стран – членов ESHRE суррогатное материнство разрешено только в Великобритании и Нидерландах, из других членов этого общества оно разрешено также в Израиле и Украине (см. табл. 39-1). Помимо Европы, суррогатное материнство допустимо, например, в отдельных штатах США, в России и Индии при соблюдении существенно различающихся правовых и финансовых условий.

Таблица 39-1 Законодательное регулирование различных репродуктивных технологий в странах Европы и странах – членах ESHRE в 2009 г. (ESHRE, 2009)

Страна	Анонимное донорство спермы	Открытое донорство спермы	Анонимное донорство ооцитов	Открытое донорство ооцитов	Донорство эмбрионов	Суррогатное материнство
Бельгия	+	+	+	+	+	НР
Дания	+	–	+	–	–	–
Германия	–	+	–	–	–	–
Финляндия	–	+	–	+	+	–
Франция	+	–	+	–	+	–
Великобритания	–	+	–	+	+	+
Израиль	+	–	+	–	+	+
Италия	–	–	–	–	–	–
Нидерланды	–	+	–	+	+	+
Норвегия	–	+	–	–	–	–
Австрия	–	+	–	–	–	–
Португалия	+	–	+	–	+	–
Швеция	–	+	–	+	–	–
Швейцария	–	+	–	–	–	–
Испания	+	–	+	–	+	–
Турция	–	–	–	–	–	–
Украина	+	+	+	+	+	+
Венгрия	+	–	+	+	+	–

«+» – разрешено; «–» – запрещено; НР – не регулируется законодательством.

39.5 Методика и оценка

39.5.1 Донорство яйцеклеток

Существуют две методики взятия донорских яйцеклеток. При одной женщину-донора стимулируют и готовят эндометрий женщины-реципиента, согласуя этот процесс по сроку с планируемой пункцией фолликулов. В логистическом и организационном смысле этот процесс трудоемкий, но имеет преимущество, состоящее в том, что переносятся «свежие» эмбрионы, а не подвергнутые криоконсервации.

При альтернативной методике ооциты, находящиеся в нескольких центрах, оплодотворяют спермой будущего отца, также хранящейся в этих центрах, и эмбрионы подвергают криоконсервации. После криоконсервации готовят эндометрий женщины-реципиента, что делает этот метод более гибким (Cobo et al., 2008).

Возможным последствиям использования донорской яйцеклетки для женщины-реципиента посвящено много работ. Особенно следует учесть, что во многих программах не допускается, чтобы ребенок знал, кто его генетические родители. Однако исследования показывают, что большинство детей, появившихся из донорских половых клеток, хотели бы знать личность донора (Mahlstedt et al., 2010). Поэтому появляются программы, в которых обеспечивается бóльшая прозрачность. Если дети могут в какой-то определенный момент времени познакомиться с донором, чтобы узнать о своих генетических корнях, то на их благополучии это, по-видимому, не скажется отрицательно и у них не будет отклонений по сравнению с детьми от кровных родителей (Murray et al., 2006). Однако детям об их происхождении нужно сообщить своевременно, так как если сделать это поздно, они могут утратить доверие к родителям.

Независимо от благополучия ребенка и отношений между ним и родителями на фоне либерализации национальных законодательств и легализации донорства яйцеклеток растет необходимость в тщательно контролируемых программах. Это связано с тем, что несколько имеющихся в настоящее время за пределами Германии коммерческих программ по донорству яйцеклеток малопрозрачны, особенно в вопросах медицинского обслуживания женщин-доноров, стоимость лечения в них высокая, что лишает возможности пар с низким достатком пользоваться этими программами.

39.5.2 Суррогатное материнство

Заслуживают рассмотрения психологические последствия суррогатного материнства для суррогатной матери, социальной матери и ребенка. Научные работы, посвященные психологической нагрузке на родителей и на ребенка, показывают, по крайней мере в научно-исследовательских и потому серьезных программах по суррогатному материнству, что эта нагрузка небольшая. Исследование отношений между родителями и ребен-

ком в случае суррогатного материнства по сравнению с отношениями между родителями и родным ребенком в контрольной группе показало, что суррогатное материнство не оказывает негативного влияния на структуру отношений в семье и на развитие ребенка (Golombok et al., 2006). Однако в этих исследованиях возраст детей не превышал нескольких лет. Так что часто возникающие проблемы в отношениях с детьми, рожденными от суррогатной матери, пока не подтверждаются, что, по-видимому, объясняется очень ранней и ровной связью между родителями и ребенком.

При суррогатном материнстве воспитывающая мать может прибегнуть к стимуляции у себя лактации, чтобы кормить ребенка грудью (см. 13.6.2).

Литература

Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. Fertil Steril 2008; 89: 1657–1664.

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) (ed.) Focus on Reproduction. September 2009. www.eshre.com.

Golombok S, Murray C, Jadva V, Lycett E, MacCallum F, Rust J. Non-genetic and non-gestational parenthood: consequences for parent-child relationships and the psychological well-being of mothers, fathers and children at age 3. Hum Reprod 2006; 21: 1918–1924.

Mahlstedt PP, LaBounty K, Kennedy WT. The views of adult offspring of sperm donation: essential feedback for the development of ethical guidelines within the practice of assisted reproductive technology in the United States. Fertil Steril 2010; 93: 2236–2246.

Murray C, MacCallum F, Golombok S. Egg donation parents and their children: follow-up at age 12 years. Fertil Steril 2006; 85: 610–618.

Nyboe A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2009; 24: 1267–1287.

40 Директивы и законы, регулирующие вопросы лечения бесплодия в Германии, Швейцарии и Австрии

40.1 Законы

В этом разделе приводятся законы, регулирующие вопросы лечения бесплодия в Германии, Швейцарии и Австрии, по состоянию на март 2013 г.

- **Германия:** Закон о защите эмбриона (ESchG) от 13.12.1990. Вступил в силу с 01.01.1991. http://bundesrecht.juris.de/eschg/. Директивы Объединения немецких профсоюзов врачей и больничных касс по врачебным мероприятиям для искусственного оплодотворения («Директивы по искусственному оплодотворению»), опубликованные в редакции от 14.08.1990 в федеральной газете «Bundesarbeitsblatt» (1990 г., №12), с последними изменениями от 21.07.2011, опубликованными в федеральной газете «Bundesanzeiger» (2011 г., №153, с. 3493), вступившими в силу 12.10.2011. Новая модификация Директив вышла в декабре 2012 г. (Позиция Федеральной ассоциации врачей в соответствии с §91 абз. 5 части V Кодекса социального права «Об изменении директив по врачебным мероприятиям для искусственного оплодотворения» [«Директивы по искусственному оплодотворению»] от 10.07.2009 и 15.07.2010).
- **Швейцария:** Закон о репродуктивной медицине (FMedG). Вступил в силу с 01.01.2001. www.admin.ch/ch/d/sr/c810_11.html.
- **Австрия:** Закон о репродуктивной медицине (FMedG). Вступил в силу с 01.07.1992. www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gsetzesnummer=10003046&ShowPrintPreview=True.

Идентичные пункты законов

- Разрешается гетерологическое осеменение.
- Донорство яйцеклетки запрещено.
- Суррогатное материнство запрещено.
- Селекция пола запрещена.

Существенные различия в законах

- **Германия:**
  - в некоторых центрах практикуется селекция эмбрионов при модифицированной интерпретации Закона о защите эмбриона (так называемый немецкий средний путь);
  - хранение ооцитов/пронуклеусов: без ограничения срока;

- криоконсервация эмбрионов: разрешена, если из-за острой ситуации (например, несчастного случая, заболевания, тяжелой формы гиперстимуляции яичников) перенос эмбрионов оказывается невозможным; необходимо уведомить земельную ассоциацию врачей;
- максимально допустимое число эмбрионов, которое можно перенести: 3 (подпадает под профессионально-правовое регулирование земельной ассоциации врачей);
- ЭКО/ИКСИ с применением донорской спермы: разрешено.

• **Швейцария:**
- селекция эмбрионов: запрещена;
- хранение гамет: до 5 лет, за исключением случаев, когда зародышевые клетки подвергаются консервации в связи с тем, что предстоящее лечение или деятельность пациентки могут привести к бесплодию или повреждению генетического материала;
- криоконсервация эмбрионов: в случае необходимости;
- максимальное количество эмбрионов, которое можно перенести в полость матки: 3;
- ЭКО/ИКСИ с применением донорской спермы: разрешено;
- методы медицинской поддержки репродуктивной функции можно применять только к парам, которые в силу своего возраста и личных отношений могут заботиться о ребенке и воспитывать его вплоть до наступления совершеннолетия.

• **Австрия:**
- селекция эмбрионов: разрешена;
- хранение гамет: время не ограничено, если имеются медицинские показания; криоконсервация яйцеклетки по социальным причинам запрещена;
- криоконсервация эмбрионов: разрешена;
- максимальное количество эмбрионов, которое можно перенести, не определено;
- ЭКО/ИКСИ с применением донорской спермы: запрещено.

40.2 Регистрация лечебных циклов в национальных регистрах

• **Германия:** Немецкий регистр ЭКО (DIR): www.deutsches-ivf-register.de.
• **Щвейцария:** Национальный регистр по оплодотворению *in vitro* (FIVNAT): www.sgrm.org/wb/pages/de/fivnat-kommission.php.
• **Австрия:** Регистр ЭКО Австрийского федерального института здравоохранения (OEBIG): www.goeg.at/de/Berichte-Service/IVF-Register.html.

Регистрация лечебных циклов в Германии проводится проспективно, в Щвейцарии – ретроспективно для всех лечебных циклов. В Швейцарии правильность ведения документации регулярно проверяется независимыми экспертами. В Австрии регистр охватывает только пациенток, у которых

расходы на лечение оплачиваются в соответствии с законом о фонде ЭКО. При частной оплате лечение не документируют.

40.3 Возмещение расходов

- **Германия**
  - Индукция овуляции: оплачиваются все расходы.
  - ВМИ: компенсируется 50% затрат на 8 процедур в спонтанном цикле (или после стимуляции кломифеном), а также 3 процедуры после стимуляции ГТГ.
  - ЭКО/ИКСИ: компенсируется 50% затрат на 3 процедуры ЭКО/ИКСИ. Условием для оплаты 3 процедур ЭКО/ИКСИ является удавшееся оплодотворение по меньшей мере в одной из двух предварительных попыток, сделавшее возможным перенос эмбриона.
  - Особенности: ИКСИ выполняют только в том случае, если спермограмма оказывается патологической или ЭКО не привело к оплодотворению. Расходы оплачиваются, только если пара является супружеской, ни один из партнеров не подвергался стерилизации, используются ооциты и сперматозоиды, принадлежащие только паре, пациентке 25–39 лет, пациенту 25–49 лет. Если у пары имеется частная страховка, то и ЭКО/ИКСИ может быть оплачено на 100% в соответствии с действующим в данном случае «принципом компенсации экономического ущерба виновным в его нанесении».
  - Если в результате лечения наступила беременность, завершившаяся абортом, предлагают ВМИ или еще один цикл ЭКО/ИКСИ, которые, как указано выше, оплачиваются больничной кассой. Однако оплата больничными кассами осуществляется, пока количество попыток не превышает трех. Если после третьей попытки пара продолжает лечение, то она берет все расходы на себя.
- **Швейцария**
  - Индукция овуляции: оплачивается стоимость 12 циклов, обычно проведенных в течение одного года.
  - ВМИ: оплачивается стоимость трех процедур инсеминации.
  - ЭКО/ИКСИ: расходы не компенсируются.
  - Особенности: стоимость циклов стимуляции и процедур инсеминации, как правило, компенсируется, если пациентка моложе 40 лет. После рождения ребенка в результате лечения расходы также оплачиваются больничными кассами. По швейцарскому законодательству все виды лечения в течение календарного года оплачиваются при индивидуальном участии страхователя в возмещении расходов. Доля участия определяется индивидуально и составляет 300–2500 швейцарских франков. При дальнейшем лечении пациентка или пациент оплачивают расходы в размере до 10% стоимости, но в общей сложности не более 700 швейцарских франков за один календарный год.

- **Австрия**
  - Индукция овуляции: оплачивается стоимость трех-шести циклов (в зависимости от больничной кассы).
  - ВМИ: расходы не компенсируются.
  - ЭКО/ИКСИ: больничные кассы оплачивают 70% стоимости четырех ЭКО/ИКСИ.
  - Особенности: больничные кассы оплачивают стоимость лечения только в том случае, если пациентка моложе 40 лет, а пациент моложе 50 лет. Если в результате лечения наступила беременность, завершившаяся абортом, компенсируются расходы на следующие четыре цикла ЭКО/ИКСИ.

Алфавитный указатель

Жирным шрифтом выделены страницы, указывающие на основную информацию.

5α-редуктаза 41
17-гидроксипрогестерон 36, 41
– гирсутизм 196
– контрацепция 150
– свойства 38
APECED (синдром Близзарда), преждевременная овариальная недостаточность (ПОН) 297
CMA, *см.* хлормадинона ацетат
COEIN, маточное кровотечение, аномальное 110–111
COPE (Calendar of Premenstrual Experiences) 139
DRSP (Daily Record of Severity of Problems) 139
FertiPROTEKT 461, 463–464
– криоконсервация яйцеклеток по социальным показаниям 475, 477–478
IVF-Naturelle® 414, 417
MGA, *см.* мегестрола ацетат
Mini-IVF® 414, 417
– антагонисты ГнРГ 417
– преимущества и недостатки 415
NOMAC, *см.* номегэстрола ацетат
PALM-COEIN, маточное кровотечение, аномальное 110–112, 120

A

аберрация хромосомная
– аборт ранний, привычный 469
– анализ генетический 62
– аномалии численные/структурные, бесплодие у мужчин 396–397
аборт(ы) 281–282
– анамнез репродуктивный 166–167
– начинающийся (abortus incipiens) 281
– неполный (abortus incompletus) 281, **288**
– несостоявшийся 281, 288, **466**
– полный (abortus completus) 231
– привычный 281, 466–474
– – аберрация хромосомная 469
– – аспирин 392, 432, 407
– – гепарин 392, 432, 467
– – гипотиреоз 470
– – диагностика 467, 469, 473
– – заболевания аутоиммунные 471
– – кислота ацетилсалициловая 467
– – лечение 467, 469, **473**
– – метформин 470
– – недостаточность лютеиновой фазы 386, **470–472**
– – определение 466
– – перегрузки психологические (стресс) 472
– – причины 466, 468
– – развитие 470
– – синдром
– – – антифосфолипидный 468
– – – поликистозных яичников (СПЯ) 470
– – скрининг преимплантационный 467
– – терапия иммунная 473
– – тромбофилия 471
– – фактор вредный 469
– – функция ЩЖ 470
– угрожающий (abortus imminens) 281, **287**
агенезия влагалища
– аменорея 86–87
– диспареуния 251
агонисты
– ГнРГ
– – аденомиоз матки **352**, 364
– – гирсутизм 208–209
– – дисменорея 100
– – защита фертильной функции 459, 461–463
– – лечение бесплодия после 40 лет 454–455
– – овуляция
– – – индукция **371**, 374–375, 476
– – – подавление 141–143
– – подавление секреции эндогенного ЛГ 409–410
– – поддержка лютеиновой фазы 387, 392
– – приступы потливости, ночные 308
– – синдром предменструальный (ПМС) 141–142
– – созревание половое, преждевременное 71, 74
– – ЭКО и стимуляция яичников 402–403
– – эндометриоз **349–351**, 369
– рецепторов дофаминергических
– – барьер плацентарный 235
– – гиперпролактинемия 228–232
АГС, *см.* синдром адреногенитальный
аденогипофиз, доброкачественные опухоли/гиперплазия 88
аденома лактотропная, гиперпролактинемия 224, 232
аденомиоз матки 344, 352
– диспареуния 248

– кровотечение маточное, аномальное 110
– *см. также* миома матки
адренархе 64, 66–67
– преждевременное 70, 72
азооспермия 395
– TESE (testicular sperm extraction – экстракция сперматозоидов из яичка) 401
– аномалии развития 442
– бесплодие 369
– кариотипирование 401
– лечение 398
акантоз черный 193, 195
АКТГ, *см.* гормон адренокортикотропный
акт половой, прерванный, индекс Перля 145
акупунктура 434
– лечение по программе ЭКО 435
– олигоастенозооспермия 437
– спермограмма патологическая 435
аллергия на сперму, диспареуния 250
алопеция 178, 189–190
– андрогенетическая 212
– – альфатрадиол 213
– – Гамильтона–Норвуда классификация 195
– – гиперандрогенемия 210
– – диагностика 201
– – картина клиническая 192–193
– – лечение 210–214
– – миноксидил 210, 213
– – нормоандрогенемия 210
– – стадии по Людвигу 194–195
– – терапия гормональная, антиандрогенная 214
– – финастерид 214
– диагностика 180
– лечение 180
– нерубцовая 189–190
– продукция андрогенов, избыточная 193
– рубцовая 189–190
– трихограмма 195
аменорея 83–95, 103
– ановуляция 379–380
– анорексия нервная 90
– влагалище, слепо оканчивающееся или его отсутствие 92
– вторичная 83, 380, 435
– гипогонадотропинемия 380–381
– гипоталамическая, функциональная 89–90
– денситометрия костей 94
– диагностика 84, 91–93, 380
– картина клиническая 91
– классификация, предложенная ВОЗ 86
– лечение 94–95, 380
– матка, отсутствие/наличие 92
– недостаточность
– – врожденная, ГнРГ 89
– – овариальная, преждевременная (ПОН) 295
– нормогонадотропинемия 380
– отделы полового тракта нижние, врожденные аномалии/приобретенные поражения 86
– первичная 60, 64, 83, 380
– поражение
– – гипоталамуса 89–91
– – гипофиза 87–89
– препараты пролонгированного действия 160
– прием КОК 94
– прутняк обыкновенный 435–436
– риск развития вторичной аменореи при химиотерапии 460
– синдром
– – адреногенитальный (АГС) 186–187
– – поликистозных яичников (СПЯ) 87, 182
– – «пустого» турецкого седла 88
– – Шихена 89
– «триада спортсменок» 90
– эстрогения 93–94
– этиология 83–91
АНА, *см.* антитела антинуклеарные
андрогенизация 178–219
– анамнез 193
– андрогены 40
– гиперпролактинемия 197
– ДГЭАС 196–197
– диагностика 180, **193–204**
– картина клиническая 192–193
– лечение 180, **204–217**
– обследование клиническое 193–195
– период беременности 191, 202–203, 217
– тестостерон общий 196
– угри 180, 182, 192–193, 195, 201
– частота (встречаемости) 27
АР, *см.* рецепторы андрогенные
андрогены 29, 40
– влечение сексуальное, снижение 253
– дисфункция половая 40
– лечение бесплодия 40
– оплодотворение экстракорпоральное (ЭКО) 40
– определение концентрации 253
– период беременности, ранний 286
– применение клиническое 40
– себорея 193
– синдром климактерический 311–312
– угри 193
– синтез/действие
– – нарушения 59
– – снижение 61

андростендион 30, 40, 184
– анамнез сексуальный 252
– андрогенизация в период беременности 202–203
– гипертекоз яичников **200**
– диагностика 46
– клетки лютеиновые 388
– синдром андрогенной недостаточности 246
– созревание половое, преждевременное 72
ановуляция 378–385
– аменорея 379–380
– гипогонадотропная 379
– глюкокортикоиды 378
– ГнРГ 378, 380, 383
– гонадотропины (ГТГ) 378
– диагностика 380
– дриллинг овариальный 380, 384
– кломифена цитрат 378, 381–382
– кортикостероиды 383
– ЛГ 382–383
– летрозол 378, 380, **383–384**
– лечение 380
– метформин 380, **383**
– нормогонадотропная 379
– овуляции индукция 380–382
– причины 113, 379
– резистентность к инсулину 380
– синдром
– – адреногенитальный (АГС) 113, **378**
– – поликистозных яичников (СПЯ) 182, **379**
– стимуляция
– – монофолликулярная 378
– – полифолликулярная 378
– терапия стимуляционная 381–384
– ФСГ/МПГ 380, 382
аномалии развития 442
– аборт ранний, привычный 470
– диагностика преимплантационная 443
– технологии репродуктивные вспомогательные 439, **442**
анорексия нервная
– аменорея 90
– гипертрихоз 188
антагонисты
– ГнРГ
– – лютеолиз **388**, 461
– – подавление овуляции 371, 372
– – протокол применения **402**, 404, 406, 407
– – секреция ЛГ, подавление 402, **409–410**, 414
– – ЭКО в естественном цикле 375, 416–418
– – ЭКО с минимальной стимуляцией 416–418
– рецепторов андрогенных 42
– – блокада андрогенных рецепторов гестагенами, конкурентная 151
– – нестероидный блокатор 210
– – стероидные блокаторы 214
антиандрогены 29, 41–43
– алопеция андрогенетическая 210, **214**
– гирсутизм 205, 207–208, 210
– пременопауза 205
– синдром андрогенной недостаточности 246
антигестагены 29, 41
– контрацепция экстренная 165
антидепрессанты
– акт половой, болезненный 247–248
– вульводиния 258
– гиперпролактинемия 225
– нарушение полового возбуждения 246–247
– приступы потливости, ночные 308
– симптомы вагинальные 310
– синдром
– – климактерический 323
– – предменструальный (ПМС) 141, **143**
– факторы риска 328
антиоксиданты 437
антитела
– антинуклеарные (АНА) 180
– антитиреоидные, частота выявления 272
– к пероксидазе ЩЖ (АТ-ТП) 263, **272**
– к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ) 263, **272**
– к тиреоглобулину (АТ-ТГ) 263, **272**
– микросомальные 263
антиэстрогены 29, 40–41
аплазия
– матки, эстроген-гестагеновая проба 48
– мюллерова, аменорея 87
– семявыносящих протоков 396–397
апоплексия гипофиза, задержка полового созревания 76
аспермия 394
астенозооспермия 394
атрезия девственной плевы 59
– аменорея 86
– диспареуния 251
– фолликулов, овариальная недостаточность преждевременная (ПОН) 297
атрофия
– вульвы 245
– связанная с эстрогенной недостаточностью, болезненный половой акт 247–248
– урогенитальная
– – лубриканты 259
– – эстрогены 259–260
аутоантитела антитиреоидные 263
– бесплодие 362
– нарушение функции ЩЖ 272

Б

Барона шкала (количественная оценка гирсутизма по Барону) 194
беременность
– андрогенизация **191**, 217
– антитела антитиреоидные 272
– биохимическая 466
– болезнь базедова 278–279
– гиперпролактинемия 235–237
– гипертиреоз 278–279
– гипотиреоз 277–278
– изменение эндокринной системы 293
– нарушение функции ЩЖ 266–268, **277–279**
– показатели лабораторные и ультразвуковые 284–285
– пролактинома 236
– средство внутриматочное (ВМС) 164
– тиреоидит аутоиммунный 277–278
беременность
– внематочная 281, **289–293**
– – вмешательство хирургическое 292–293
– – метотрексат 290–291
– – сальпингэктомия 292
– – тактика 282
– – технологии репродуктивные вспомогательные 439
– гетеротопическая 281
– многоплодная, вспомогательные репродуктивные технологии 439, **441**
– нормальная 281
– период ранний 281–294
– – андрогены 287
– – гонадотропин человека хорионический 283
– – значения лабораторных и ультразвуковых показателей 284–285
– – ЛГ/ФСГ 286
– – пролактин 286
– – функция ЩЖ 286
– – эстрогены/прогестерон 283, 286
– трубная 366
– – технологии репродуктивные вспомогательные 439–440
бесплодие 359–370
– азооспермия 369
– взаимодействие сперматозоидов с шеечной слизью 365
– выскабливание полости матки, форсированное 367
– гиперпролактинемия 362
– гипотиреоз латентный 362
– гистеросальпингография ультразвуковая (УЗ-ГСГ) 366
– гормон антимюллеров (АМГ) 362, **365**
– заболевания психические 360
– идиопатическое 360
– исследование маточных труб 361, 366
– кариотипирование 369
– количество фолликулов 365
– матка однорогая/двурогая 363
– медицина комплементарная и альтернативная 434
– миома матки 362–363
– нарушенная функция ЩЖ 362
– недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 300
– олигоастенотератозооспермия 369
– определения 359
– патология
– – матки 359, 361, **363–364**
– – труб маточных 359, 361, **366–367**
– – шейки матки 359, **364–365**
– – яичников 359, 361, **365–366**
– перегородка матки 363
– поражение эндометрия 359, **367–368**
– причины
– – генетические 360
– – уточнение 361
– – бесплодия эндокринные 359, **362–363**
– резерв овариальный, низкий 451
– синдром
– – адреногенитальный (АГС) 361
– – поликистозных яичников (СПЯ) 204–205
– синехии, спайки
– – перитубарные 366
– – эндометрия/матки 367–368
– стресс 369
– факторы/причины андрологические 360, 361
– хромопертубация лапароскопическая 366
– цервицит 364–365
– частота 360
– эндометриоз 343, 352, 360, **368–369**
– *см. также* инфертилитет
биосинтез стероидных гормонов 184
болезнь(и)
– базедова
– – антитела антитиреоидные 272
– – беременность 277–278
– нервные, контрацепция 171–172
– сердца, ишемическая (ИБС); риск, связанный с гормональной терапией 317
– трофобластическая, при беременности, контрацепция 175
брахименорея 103
бромокриптин
– гиперпролактинемия 229, 232

– макропролактиномы 223, 234
– мастодиния 142
– микропролактинома 233
– пролактинома 221
– – желание иметь ребенка 236

В

ВААРТ, *см.* терапия высокоактивная антиретровирусная
вагинизм 243
вазэктомия, индекс Перля 145
варикоцеле, бесплодие у мужчин 397
вестибулодиния, диспареуния 251
взаимодействие лекарственных средств с ЩЖ и их влияние на ее функцию 267
вирилизация 61, 178
ВИЧ-инфекция, контрацепция 176
ВМС, *см.* средство внутриматочное
возмещение расходов 487–488
волосы, структура и функции 195
волчанка красная системная
– контрацепция 171
ВРТ, *см.* технологии репродуктивные вспомогательные
вульвовагинит, диспареуния 250
вульводиния
– акт половой, болезненный 247–248
– диагностика 245
– лечение 245, 258–259
выделение(я)
– из сосков **238–242**
– – диагностика 239–241
– – картина клиническая 240
– – лечение 241
– – определение и распространенность 238
– – патологические 240
– – физиологические, не связанные с беременностью 238, 240
– мажущие 103
– – лечение 128–129
– секрета влагалищного, недостаточное, диспареуния 250

Г

галакторея 46, 220, 238, 240
– агонисты дофаминергических рецепторов 230
– аменорея 91
– выделения из сосков **238–239**, 240
– гиперпролактинемия 228–232
– гипертиреоз 269
– пременопауза 226
Гамильтона–Норвуда классификация, алопеция андрогенетическая 195
ген CFTR, мутация 396
гепатит вирусный, контрацепция 173
гермафродитизм
– истинный 58, 61
– ложный 58
гестагены 29, 144
– блокада андрогенных рецепторов 151
– доза 314
– – блокирующая овуляцию (ДБО) 37
– – трансформационная 37
– контрацепция 158–164
– – внутриматочная 161–164
– – гормональная 149–150, **158–159**
– – экстренная 165
– кровотечение маточное, аномальное 114, 125
– монопрепарат 132–133
– применение клиническое 35–40
– принимаемые внутрь 158
– синдром климактерический 311
– эквивалентные 36
– эффекты парциальные 37
гестоден 35
– гестагены эквивалентные 36
– контрацепция 150
– свойства 38
гигантизм 64, 79–81
– диагностика 80
– терапия эстроген-гестагенная 81
– эстрогены 81
гиперальдостеронизм, спиронолактон 42
гиперандрогенемия 178
– алопеция андрогенетическая 210
– диагностика лабораторная 197
– надпочечниковая, причины 197
– синдром поликистозных яичников (СПЯ) 181–182
гиперандрогения 171
– диагностика 180
– лечение 180
– синдром поликистозных яичников (СПЯ) 181
гипергликемия натощак, проба на толерантность к глюкозе 28
гиперменорея 103
– хроническая, терапия 127–128
– эндометриоз 347
гиперминералокортикоидизм 197
гиперплазия эндометрия, кровотечение
– маточное аномальное 112
– постклимактерическое 113
гиперпролактинемия 220–237
– агонисты дофаминергических рецепторов 226, 232
– аденома лактотропная 228, 232

– андрогенизация 197
– беременность 235–237
– бесплодие 359
– бессимптомная 227
– бромокриптин 229
– в постклимактерическом периоде 226
– в пременопаузе 226
– вызванная лекарственными препаратами 225
– галакторея 228
– гипогонадизм 228
– диагностика 226–228
– – дифференциальная 253
– желание иметь ребенка 235–237
– каберголин 229
– лечение 228–237
– лизурид 230
– метерголин 230
– мониторинг эффективности лечения 233
– МРТ головы 227–228
– патологическая 224
– подозрение на стрессовую гиперпролактинемию 227
– причины 225–226
– пролактин 226–227
– симптомы 226
– синдром поликистозных яичников (СПЯ) 182
– терапия лучевая 233
– удаление аденомы транссфеноидальное 232
– физиологическая 224
– хинаголид 231
– этиология 220, 224
гиперреакция лютеиновая 445
гипертекоз яичника 179, 192
– диагностика 200
– лечение 204–205, 217
гипертензия артериальная, контрацепция 169
гипертиреоз 266
– аборт ранний, привычный 470
– беременность 278–279
– иммунный 266
– – лечение 277
– картина клиническая 268–269
– контрацепция 173
– латентный, бесплодие 362
– лечение 274–277
– первичный 262, 265
– при подозрении, диагноз 264
– причины 265
– средства, обусловливающие изменения в анализах 267
– субклинический/латентный 27, 262, 225
– центральный 262, 265
– – мониторинг 275–276
гипертонус мышц тазового дна, диспареуния 251
гипертрихоз 178, 188
гипертрофия клитора 195
– андрогенизация в период беременности 191
– синдром адреногенитальный (АГС) 191
гипогликемия реактивная постпрандиальная, проба на толерантность к глюкозе 54
гипогонадизм
– гиперпролактинемия 228
– гипогонадотропный, аменорея 89
– проба гонадолиберииновая 50–51
гипоменорея 103
гипосмия, синдром Каллманна 77
гипоспадия 59
гипотиреоз 265–267
– беременность 277–280
– гиперфункция ЩЖ 278
– картина клиническая 248
– контрацепция 173
– лечение 276, 277
– нелеченый, остеопороз 330
– первичный 262
– приступы потливости, ночные 308
– причины 266
– средства, обусловливающие изменения 267
– субклинический/латентный, передозировка T_4 276
– центральный 262
гирсутизм 178, 188, 206–209
– 17-ОНР 196
– агонисты ГнРГ 209
– антиандрогены 207–208, 210
– гипертекоз яичников 192
– глюкокортикоиды 208
– диагностика 180
– – лабораторная 195
– картина клиническая 192–193
– контрацептивы (контрацепция) комбинированные, гормональные (КГК) 206
– лампы/лазеры импульсные 211–212
– лечение 180, 204–217
– методы диагностики, интервенционные 202
– метформин 209
– оценка (по Барону/шкала Ферримана–Голлвея) количественная 194
– пременопауза/постменопауза 205, 210
– причины 188
– синдром
– – адреногенитальный (АГС) 188

– – поликистозных яичников (СПЯ) 182
– спиронолактон 207
– удаление волос 210–212
– финастерид 207
– ципротерона ацетат 206
– частота этиологических факторов 188
– электролиз 212
– эпиляция 211
глобулин
– связывающий половые гормоны (ГСПГ), эндокринная диагностика 46
– тироксинсвязывающий (ТСГ), ранний период беременности 286
глюкоза
– нарушения метаболизма, диагностические критерии 55–56
– снижение толерантности
– – проба на толерантность (ПТГ) 54–57
– – синдром поликистозных яичников (СПЯ) 183
– толерантность, нормальная 56
глюкокортикоид
– гирсутизм 208
– остеопороз 329
– резистентность 197
ГМОРИ, *см.* модель для оценки резистентности к инсулину гомеостатическая
гомеопатия 434–437
гомоцистеинурия, гигантизм 80
гонадархе 64, 67–69
гонадотропин
– дозы высокие, неблагоприятные последствия 414
– концентрация в сыворотке крови 67
– недостаточность, задержка полового созревания 76
– *см. также* ФСГ; ЛГ
гонады тяжевидные 58
– дисгенезия гонад 61
гормон(ы)
– адренокортикотропный (АКТГ) 180
– – гиперсекреция 197
– антимюллеров (АМГ) 450
– – диагностика эндокринологическая 47
– – лечение бесплодия после 40 лет 450, **452**
– – нарушение созревания фолликулов 450–451
– – недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 450
– – ЭКО 408–409
– лютеинизирующий (ЛГ) 45–46
– – аменорея 84, 90, 93, 380
– – андрогенизация 180
– – ановуляция 379–380
– – бесплодие 361
– – – у мужчин 395–396
– – гиперпролактинемия **227**, 236
– – гипертекоз яичников 200
– – ГнРГ-проба **49–51**, 71
– – гонадархе 67
– – диагностика эндокринная 45
– – индукция овуляции 374
– – кровотечение маточное, аномальное, в пременопаузе 105
– – недостаточность 382
– – овуляция 371–374
– – период
– – – беременности, ранний 286
– – – полувыведения 374, 392
– – подавление
– – – антагонисты ГнРГ **402**, 410
– – – кломифена цитрат **375**, 417–418
– – созревание половое
– – – задержка **77**, 78
– – – преждевременное **71**, 75–76
– – стимуляция гонадотропинами 408
– – телархе преждевременное изолированное 73
– – фаза лютеиновая 386–390
– половые, женские/мужские 29
– стероидные половые, метаболизм 30

Д

дегидроэпиандростерон (ДГЭА)
– диагностика эндокринная 40
– метаболизм 30
– синдром адреногенитальный (АГС) 186
дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), эндокринная диагностика 46
дезогестрел 36
– гестагены эквивалентные 36
– контрацепция 150
– свойства 38
денситометрия костей, аменорея 94
депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) 132–133
– диспареуния 250
– индекс Перля 145
– контрацепция экстренная 164
– препараты пролонгированного действия 144, **159**
диабет сахарный
– 1-го типа, антитиреоидные антитела 272
– 2-го типа, польза гормональной терапии 317
– – проба на толерантность к глюкозе 54–56
– – синдром поликистозных яичников (СПЯ) 182–183

– гестационный
– – диабет у матери гестационный, гигантизм 80
– – контрацепция 173
– – проба на толерантность к глюкозе 54
– задержка полового созревания 76
– контрацепция 173
диагностика
– преимплантационная 425, 428, **432**
– – аборт ранний, привычный 467
– – аномалии развития 442–443
– эндокринная 44–47
– – параметры гормонов 20–21
– – принципы основные 44–45
диаметр хориальной полости в зависимости от срока беременности 284–285
диафрагма со спермицидом, индекс Перля 145
дигидротестостерон (ДГТ) 30, 40, 41–42
– синдром
– – климактерический 313
– – недостаточности андрогенной 246
– снижение полового влечения 254
дидрогестерон
– гестагены эквивалентные 36
– контрацепция 150
– свойства 38
диеногест 35–36
– гестагены эквивалентные 36
– по убыванию силы антиандрогенного эффекта 151
– свойства 38
дисгенезия гонад 58–59
– гонады тяжевидные 61
– гонадэктомия 63
– диагностика, 60
– этиология 60
дисменорея 96–101, 103
– агонисты ГнРГ 100
– вторичная 98
– диагностика 97–99
– картина клиническая 98
– лечение 99–100
– Мирена® 161
– первичная 96, 98
– препараты пролонгированного действия, инъекционные, гестагенные 160
– эндометриоз 347
диспареуния 243–245
– причины соматические 249–251
– эндометриоз 347
дисфибриногенемия 126
дисфункция
– половая 243–261
– – анамнез 252
– – андрогены 40
– – диагностика 245, 248–254
– – исследование гормонального фона 253
– – картина клиническая 248
– – лечение 245, 253–261
– – обследование клиническое 252
– – частота (встречаемости) 27
– – этиология 245–248
– половая, связанная с болезненным половым актом 243, 247–248
– – лечение 257–261
– системы гипоталамо-гипофизарной, гестагеновая проба 48
добавки, биологически активные 437
доза
– блокирующая овуляцию (ДБО), гестагены 29, **37**, 150
– трансформационная 29
– – гестагены 37
донорство
– эмбрионов (донация эмбрионов) 480–482
– яйцеклеток (донация ооцитов) 480–484
– – методика и оценка 483
– – показания 481
– – регулирование законодательное 481–482
дроспиренон 36, 39
– гестагены эквивалентные 36
– контрацепция 150
– по убыванию силы антиандрогенного эффекта 151
дутастерид 42

Ж

железа бартолинова, киста и абсцесс, диспареуния 250

З

заболевания
– врожденные, агенезия или дисгенезия ЩЖ 265
– органов малого таза, воспалительные (ВЗОМТ)
– – диспареуния 251
– – контрацепция 175
– печени и желчного пузыря
– – контрацепция 172–174
– – риск при гормональной терапии 318
– печени, контрацепция 173–174
– сердечно-сосудистые, контрацепция 168, 170
– цереброваскулярные, контрацепция 133
– эндокринные, контрацепция 172–173
защита фертильной функции 458–465
– агонисты ГнРГ 462–463

– лечение, медикаментозные методы защиты фертильной функции 462–463
– методы 461–463
– ооциты, криоконсервация оплодотворенных 461–462, 475–477
– определение 458
– показания 458
– терапия цитотоксическими препаратами 458–465
– транспозиция яичников 461
– яичник, криоконсервация ткани 462
зоб 263, 266, 269
– терапия супрессивная 277

И

Импланон НКСТ®, контрацепция 159
имплантат(ы)
– гормональные, контрацепция 159
– индекс Перля 145
имплантация
– культивирование бластоцист **426**, 427
– созревание *in vitro* (IVM) 421
– улучшение, кортикостероиды 432
– ЭКО 415, 416, **419**
индекс вагинального здоровья (VHI) 310
индекс Перля, контрацепция 144–145
индукция
– лактации *de novo* 241–242
– овуляции 371, **373–375**, 410
– – агонисты ГнРГ 372, 374
– – рекомбинантный ЛГ 373
– – СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников) 374
– – стимуляция гонадотропинами 408–409
– – трипторелин 372, 374–375, 410
– – ХГЧ, рекомбинантный/мочевой **372–374**, 410
инсеминация, внутриматочная (ВМИ) 372, 402
– ановуляция 381
– бесплодие 365, 369–370
– – у мужчин 398
– возмещение расходов 487
– лечение бесплодия после 40 лет 454
– поддержка лютеиновой фазы 391
– спермограмма, незначительное снижение показателей 395, **399**
– стимуляция монофолликулярная 378
инсульт, риск, связанный с гормональной терапией 317–318
интерсексуальность 58
инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), контрацепция 175
инфертилитет 359
– MAR-тест (mixed antiglobulin reaction) 398
– аномалии хромосом 396–397
– взаимодействие между шеечным секретом и сперматозоидами 398
– гипертиреоз 270, 274–275
– лечение 398–401
– определения 359
– причины органические 397
– у мужчин 394–401
– – агглютинация сперматозоидов 398
– – инфекция 397
– – нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы 396, **399**
– – поражение ткани яичек 397
– – факторы
– – – иммунные 398
– – – связанные с образом жизни 397–398
– – эякуляция ретроградная 397
– эндометриоз 352
– *см. также* бесплодие
инъекция сперматозоида
– в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) **400**, 405
– – возмещение расходов 487–488
– – лечение бесплодия после 40 лет 453
– с морфологическим отбором, интрацитоплазматическая (ИМСИ) 425, 427, **430**
исследование полярных телец генетическое 425, 428, 430–431

К

каберголин
– гиперпролактинемия 229
– макропролактинома 223, 235
– микропролактинома 222, 234
– пролактинома 221
категории противопоказаний к применению различных методов контрацепции (классификация, предложенная ВОЗ) 144
кисты овариальные
– андрогенизация в период беременности 202–203
– контрацепция 174
– созревание половое, преждевременное 71
кисты текалютеиновые, андрогенизация в период беременности 191
классификация гормонов, определения 29
климакс 301
кломифена цитрат 40
– ановуляция 378, **381–382**
– подавление овуляции 372, 375
– синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула 376
– ЭКО в естественном цикле 416–417

КЛЭ, см. эстроген лошадиный конъюгированный
коагулопатия, маточное кровотечение, аномальное 112
количество антральных фолликулов 406, 408–409, 450
– ановуляция/аменорея 380
– бесплодие 365
– лечение бесплодия после 40 лет 450, **454–455**
– резерв сниженный 298, 365–366
– синдром гиперстимуляции яичников 446
кольпит, бесплодие 306
кольцо вагинальное
– НоваРинг® 151
– контрацептивное, индекс Перля 145
комедоны, лечение 216
комплекс эстрогенный, тканеселективный 41
контрацепция 144–177
– аменорея 94
– АМК на фоне гормональной контрацепции 103, 107, 114, 126
– анамнез репродуктивный 166–167
– болезни нервные 171–172
– ВИЧ-инфекция 176–177
– внутриматочная, гестагены 161–164
– возраст подростковый и юношеский 81
– волчанка красная системная 171
– гормональная 149–165
– – кровотечение, лечение 132–133
– диагностика 122
– заболевания
– – гинекологические, с доброкачественным течением и злокачественные опухоли 176
– – сердечно-сосудистые 168–171
– – эндокринные 172
– категории противопоказаний к применению различных методов контрацепции (классификация, предложенная ВОЗ) 144
– контрацептивы (пер)оральные комбинированные (контрацепция) (КОК) 35, 144, **155–156**
– – гестагены 35
– – гирсутизм 206–207
– – индекс Перля 145
– – прием нескольких таблеток комбинированных оральных контрацептивов, пропущенный 155
– – синдром предменструальный (ПМС) 140
– кровотечение маточное, аномальное 107, 114, 125
– методы 145
– негормональные 146
– недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 300
– с помощью
– – диафрагмы 148
– – презерватива 148
– – – индекс Перля 145
– – спермицидов 148–149
– – – индекс Перля 145
– – шеечных колпачков 148
– препараты гестагенные 158–164
– смена метода 155
– СПИД 176–177
– экстренная постконтактная 164–165
– эффективность 145
кортикостероиды, улучшение условий для имплантации 432
криоконсервация
– ооциты, 403, 410, 429, **461–462**, 475–477
– пронуклеус 411, **418**
– ткань яичника 63, 397, **462**, 463, 475–477
– яйцеклеток по социальным показаниям 475–479
– – FertiPROTEKT 475, **477–479**
– – методика 476–477
– – определение 475
– – регулирование законодательное 476
– – стоимость лечения 476
криптозооспермия 394
крипторхизм 59
критерии Роттердамские, синдром поликистозных яичников (СПЯ) 181
кровоизлияния в желтое тело, инъекционные гестагенные препараты пролонгированного действия 160
кровотечение
– в I триместре 281
– из половых путей 104, 109–110
– – причина 111
– – этиология 104
– – преждевременное, изолированное 73
– в пременопаузе
– – анамнез 116
– – аномальное 105, **110–112**
– – гистероскопия 119
– – диагностика 116–120
– – методы диагностические 119–120
– – обследование клиническое 116–117
– – оценка эндометрия 117–119
– – этиология 110–112
– маточное
– – контрацептивы гормональные 132–133
– – ЛНГ-ВМС 162–163
– – медьсодержащее ВМС 162–163
– – лечение 108
– – химиотерапия 103
– – – диагностика 108
– – – лечение 130–131

– – – этиология 127
– – частота (встречаемости) 27
– – аномальное (АМК) 102–135
– – – PALM-COEIN 110–112, 120
– – – в перименопаузе 105, **110**–112, 116–120
– – – выскабливание полости матки, неотложное 124
– – – контрацепция, АМК 103, 107, 114, 122–123
– – – до наступления менархе 111
– – – определения классические 103–104
– – – определения FIGO 104, 120
– – – острое, лечение 124–126
– – – причины неклассифицируемые 112
– – – риск тромбоэмболии 126
– – – тактика при (не)стабильной гемодинамике 124–126
– – – у подростков 102, 126, 129–130
– – – химиотерапия 123
– – – хроническое, в перименопаузе 127–130
– межменструальное 103, 104
– – лечение 128–129
– отмены 102
– постклимактерическое (постменопаузальное) 102, **111**
– – диагностика 106, 120–122
– – лечение 106, **130**
– – монотерапия эстрогенами 121
– – терапия эстроген-гестагенная 121–122
– – у пациенток, не получающих гормональную терапию **120–121**
– – этиология 113–114
– постконтактное 103
– – диагностика 123
– – лечение 133–134
– – этиология 115
– «прорыва» 103
культивирование бластоцист 425–427

Л

лактация 167
левоноргестрел (ЛНГ) 36
– ВМС 133, 162–163
– контрацепция 150
– – экстренная 165
– Мирена® 161
– свойства 38
– эквивалентные (гестагены) 36
лейомиома
– диспареуния 251
– контрацепция 175
– кровотечение маточное, аномальное 112
лечение бесплодия
– андрогены 40
– гиперпролактинемия 235–237
– пролактинома 236
– синдром адреногенитальный (АГС) 215, 217
– у женщин старше 40 лет 450–455
– – агонисты ГнРГ 454–455
– – гормон
– – – антимюллеров (АМГ) 450, **453**
– – – соматотропный (СТГ) 454
– – зачатие спонтанное 454
– – инсеминация внутриматочная (ВМИ) 454
– – инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) 453
– – количество антральных фолликулов 450
– – лечение 452–455
– – нарушение созревания фолликулов 450–451
– – начало стимуляции гонадотропинов (ГТГ) 454–455
– – недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 450
– – поддержка лютеиновой фазы 453
– – резерв овариальный, низкий 451
– – система с тестостероном трансдермальная терапевтическая 254
– – спермограмма редуцированная 453
– – стимуляция с помощью ФСГ/МПГ 453
– – ЭКО 453
лизурид, гиперпролактинемия 230
лимфогранулематоз, риск развития вторичной аменореи, химиотерапия 460
линестренол, контрацепция 150
липодистрофия
– гигантизм 80
– резистентность к инсулину 189
лишай склерозирующий/красный плоский, диспареуния 250
лубриканты, урогенитальная атрофия 259–260
Людвига шкала (оценка андрогенетической алопеции, стадии по Людвигу) 194–195
лютеолиз
– антагонисты ГнРГ 388, 461
– гиперпролактинемия 236
– падение уровня ЛГ 375
– преждевременный **383**, 389, 410
лютеома, андрогенизация в период беременности 191

М

макропролактинемия 220
макропролактинома 220
– бромокриптин 232
– каберголин 223, 232

– лечение 234–235
– мониторинг эффективности лечения 223, 233
– терапия лучевая 233
– тест на беременность 236
масса тела, уменьшение 437
мастодиния, предменструальные расстройства 139
матка
– гипоплазия при дисгенезии гонад, эстроген-гестагеновая проба 48–49
– двурогая 363
– однорогая 363
– патология, гестагеновая проба 48
– ретроверсия или пролапс, диспареуния 251
– седловидная 363
– удвоенная 363
мать суррогатная 480
– методика и оценка 483–484
– неполная/полная 480
– показания 481
– регулирование законодательное 481–482
мегестрола ацетат (MGA) 36, 313
– контрацепция 150
– кровотечение маточное, аномальное **125**, 131
– меноррагия 131
– синдром климактерический 313
– эквивалентные (гестагены) 36
медицина комплементарная и альтернативная 434–438
медрогестон, эквивалентные (гестагены) 36
медроксипрогестерона ацетат (MPA) 36, 150
– гиперменорея 127
– контрацепция 114, **150**
– кровотечение
– – маточное, аномальное 125
– – при применении гормональных контрацептивов 107, **122**
– меноррагия 127, 131
– олиго-/полименорея 129
– свойства 38
– синдром климактерический 313
– эквивалентные (гестагены) 36
менархе 64, 68–69
– преждевременное 72
менометроррагия 103
менопауза 301
– приступы потливости 308
– причины 304
– ранняя (преждевременная) 301
– – остеопороз 304, 330
меноррагия 102–103
– ВМС медьсодержащее, ЛНГ-ВМС 162–163
– гипертиреоз 269
– кровотечение в перименопаузе 105
– лечение 128
– – неотложное 131
– препараты пролонгированного действия, гестагенные, инъекционные 160
– профилактика 130–131
– терапия эстроген-гестагенная секвенциальная 121
– уменьшение 160
– эндометриоз 347
менструация, аномальная по объему кровопотери 104
метерголин, гиперпролактинемия 230
метод
– лактационной аменореи 147
– – индекс Перля 145
– основанный на наблюдении за шеечной слизью 146
– симптотермальный 147
– температурный 146
– уменьшающий стресс 434, 436
– Юзпе, экстренная контрацепция 164
метроррагия 103
метформин, гирсутизм 209
мигрень, контрацепция 172
микропили 144
микропролактинома 220
– беременность 235
– бромокриптин 232
– каберголин 222, 232
– лечение 233–234
– мониторинг эффективности лечения 222, 233
– терапия лучевая 233
микроскопия ооцита поляризационная 425, 427, 429
миноксидил, андрогенетическая алопеция 210, 213
миома матки
– агонисты ГиРГ 364
– бесплодие 362–363
– классификация 112
– *см. также* аденомиоз матки
Мирена® ВМС 161
мифепристон (RU-486) 41–42
– контрацепция экстренная 165
модель для оценки резистентности к инсулину гомеостатическая (ГМОРИ) 180
– проба на толерантность к глюкозе (ПТГ) 56
– резистентность к инсулину 200
модуляторы селективные
– прогестероновых рецепторов (СМПР) 29, **41–42**

– эстрогенных рецепторов (СМЭР) 29, 40
монотерапия эстрогенами
– кровотечение в постклимактерическом периоде 121
– синдром климактерический 313–314
МРА, *см.* медроксипрогестерона ацетат
мутация гена, кодирующего
– протромбин **126**, 170
– фактор V (лейденская мутация) 126, 168

Н

нарушение(я)
– возбуждения полового 243, 246–247
– – диагностика 245
– – лечение 245, 257
– дифференцировки
– – органов половых наружных 59
– – половой 59
– имплантации 432
– – бесплодие, ассоциированное с эндометриозом 344
– – инъекция сперматозоидов с морфологическим отбором, интрацитоплазматическая 430
– – методы дополнительные, улучшающие ЭКО 427–428
– – недостаточность лютеиновой фазы 386
– – поддержание лютеиновой фазы 392
– – причины генетические 369
– – улучшение функции эндометрия 432
– – хэтчинг вспомогательный 427, **430**
– импринтинга генетического
– – созревание *in vitro* 444
– – технологии репродуктивные вспомогательные 439, **444**
– овуляции, аномальное маточное кровотечение 112
– оргазма 243, **246–247**
– – диагностика 245
– – лечение 245, 257
– развития полового 58–63
– – диагностика 60–62
– – лечение 63
– созревания фолликулов 450–451
– функции ЩЖ 262–280
– – аборт ранний, привычный 469–472
– – анамнез 270
– – аутоантитела антитиреоидные 272
– – беременность 266–268, 274, **277–280**
– – биопсия пункционная с цитологическим исследованием 273–274
– – гормоны ЩЖ 263, 265, **270–272**
– – диагностика 270–275
– – – дифференциальная 253
– – исследования визуализирующие 273
– – лечение 274–280
– – недостаточность овариальная, преждевременная 299
– – обследование клиническое 270
– – функция гипоталамо-гипофизарной системы 271
– – этиология 263, 265
– взаимодействия сперматозоидов
– – бесплодие 365
– – – у мужчин 397–398
– овотестикулярные 59
недостаточность
– антитромбина III 126
– гипофизарная, гонадолиберинова проба 49
– ГнРГ
– – врожденная, аменорея 89
– – задержка полового созревания 76
– гормонов половых или резистентность к ним, гигантизм 80
– кортизолредуктазы 197
– коры надпочечников 313
– – андрогенная 246
– – овариальная, преждевременная 296, 299
– – проба с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) 44, 51
– овариальная, преждевременная (ПОН) 295–300, 450
– – аменорея 295
– – атрезия фолликулов/дисфункция 297
– – диагностика 296–300
– – заболевания аутоиммунные 297
– – контрацепция 300
– – премутация FMR1 295, 297
– – терапия гормональная 300
– – частота (встречаемости) 27
– протеина C/S 126
– тела желтого 386, 388–389
– – перименопауза 313
– эстрогенная
– – в пременопаузе 313
– – диагностика дифференциальная 311
– – диспарсуния 250
– – жалобы климактерические 301, **304**
– – имплантаты гормональные 159
– – кровотечение маточное, аномальное **113**, 131
– – менопауза 306
– – недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 298
– – остеопороз **326**, 338
– яичников, преждевременная 295–300
некроз челюсти, терапия остеопороза 338–339

неоплазия интраэпителиальная цервикальная, контрацепция 174
номегэстрола ацетат (NOMAC) 36
– контрацепция 150
– свойства 39
– эквивалентные (гестагены) 36
норгестимат 36
– контрацепция 150
– свойства 38
– эквивалентные (гестагены) 36
норгестрел 48
– контрацепция 150
нортестостерон, производные
– контрацепция 150–151
– свойства 38
– эквивалентные (гестагены) 36
норэтистерона ацетат 35, 159, 314
– контрацепция 150
– кровотечение маточное, аномальное 125
– свойства 38
– эквивалентные (гестагены) 36
носительство гетерозиготное, адреногенитальный синдром (АГС) 188
НПВС, *см.* средства нестероидные противовоспалительные

О

образования области турецкого седла объемные, аменорея 88
оволосение лобковое, стадии 67
овотестис 58–59, 61
овуляция 371–377
– простагландины 373
– уровень пиковый, ЛГ 373
– физиология и патофизиология 371, 373
– фолликулогенез 373
ограничение употребления алкоголя 437
ожирение 195, 437
– аменорея 85
– андрогенизация 193
– гигантизм 80
– глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) 46
– задержка полового созревания 74–76
– КГК (комбинированные гормональные контрацептивы) **152**, 168
– прерывание беременности 468
– псевдосиндром Кушинга 53
– рак эндометрия 117–118
– резистентность к инсулину 189
– синдром
– – климактерический 306
– – метаболический (синдром X) 179
– – поликистозных яичников (СПЯ) 182, **204**
олиго-/ановуляция, синдром поликистозных яичников (СПЯ) 181
олигоастенотератозооспермия 394
– акупунктура 437
– анализ генетический областей AZF/CFTR 401
– аномалии развития 442–443
– бесплодие 369
олигозооспермия 394
олигоменорея 103
– андрогенизация 204–205
– контрацепция внутриматочная 161
– лечение 129
– недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 297
– овуляторная 129
– прутняк обыкновенный (Vitex agnus-castus, Авраамово дерево) 435
– синдром
– – адреногенитальный (АГС) 188
– – поликистозных яичников (СПЯ) 182, 204–205
– созревание *in vitro* 422–423
ооциты
– криоконсервация, (не)оплодотворенные 459, **461–462**, 475–478
– микроскопия поляризационная 425, 427, **429**
опиаты, гиперпролактинемия 225
оплодотворение экстракорпоральное (ЭКО)
– агонисты/антагонисты ГнРГ 408
– акупунктура 435
– АМГ 408–409
– андрогены 40
– возмещение расходов 487–488
– индукция овуляции 410
– корифоллитропин альфа 409
– методы дополнительные, улучшающие результаты ЭКО 425–433
– модифицированное, контролируемое, в естественном цикле 418
– – бесплодие 300
– – дисфункция ЩЖ 299
– – лечение 296
– – недостаточность коры надпочечников 299
– – причины 297
– МПГ 408–409
– определение уровня ХГЧ 411
– перенос размороженных эмбрионов 403, 406, **411–412**
– подавление секреции эндогенного ЛГ 409–410
– поддержка лютеиновой фазы 389–390, 410–411
– показания 406

– протокол стимуляции яичников 402, 404, 406
– пункция фолликула 410
– регистрация лечебных циклов в национальных регистрах 486–487
– синхронизация процессов 407–409
– стимуляция
– – гонадотропинами 408–409
– – минимальная 402, 405–406, **414–418**
– – – антагонист ГнРГ 416
– – – лечение бесплодия после 40 лет 453
– – – поддержка лютеиновой фазы 416
– – – ФСГ/МПГ 416
– – – эффективность 418–420
– терапия 407–411
– ФСГ/ЛГ 408–409
– функция эндометрия, улучшение 425–426, 428, **432–432**
– эффективность терапии 412–413
определение возраста костной ткани по Грейлиху–Пайлу, преждевременное половое созревание 73, 77, 80
опухоль(и)
– андрогенпродуцирующие 179, **191**
– – анамнез 203
– – гранулезоклеточная 191–192
– – диагностика 203–204
– – из клеток Лейдига 192
– – коры надпочечника 192
– – лечение 217
– – текома 192
– печени, контрацепция 174
– задержка полового созревания 76
– Крукенберга, андрогенизации в период беременности 191
– надпочечника, вирилизирующая 72
– придатков матки, диспареуния 251
– Сертоли–Лейдига 191, 192
– яичника
– – андрогенизация в период беременности 202–203
– – контрацепция 174
остеопения, денситометрия 331
остеопороз 326
– бисфосфонаты 336
– глюкокортикоиды 330
– деносумаб 338–339
– денситометрия 331, 340–341
– диагностика лабораторная 332–333
– исследование рентгенологическое традиционное 330–331
– контроль лечения 340
– менопауза 306
– оценка риска падений с помощью тестов 329
– паратгормон 337
– переломы
– – костей 327–330
– – позвонков 330–332, 334, 338
– постменопаузальный 326–341
– прием витамина D, дополнительный 332
– ранелат стронция 338–339
– СМЭР (селективные модуляторы эстрогенных рецепторов) 336, 338–339
– терапия
– – базовая 332, 340
– – гормональная 332, 337, 338
– терипаратид 338, 340
– УЗИ пяточной кости, количественное 331
– фармакотерапия 332–339
– частота (встречаемости) 27

П

параметры гормонов, эндокринная диагностика 45–46
патология эндометрия, маточное кровотечение, аномальное 111
перекрут яичника, вспомогательные репродуктивные технологии 439, 441–442
перенос размороженных ооцитов/эмбрионов («криоцикл»), ЭКО 403, 406, 411–412
переход менопаузальный 301
перименопауза 301
– кровотечение маточное, аномальное 111
– терапия эстроген-гестагенная 314–315
период
– полувыведения ($T_{1/2}$) 30
– постменархеальный, ранний, аномальное маточное кровотечение 111
– пубертатный 64, 65–69
– – кривые роста, сравнение 76
– – нарушение развития в пубертатном периоде, частота (встречаемости) 27
– репродуктивный, маточное кровотечение, аномальное 111
планирование семьи 146
– индекс Перля 145
пластырь
– гормональный контрацептивный, индекс Перля 145
– Евра® 151
– эстрадиоловый, предменструальный период 142
подавление овуляции 371, 372, 375
– антагонисты ГнРГ 372
– кломифена цитрат 372, 375
– синдром предменструальный (ПМС) 140–142

– средства противовоспалительные нестероидные (НПВС) 372, 375, 379
полименорея 102–103, 129
– АМК в пременопаузе 105
полип шейки матки
– контрацепция 174
– кровотечение постконтактное 115, 133–134
полипы
– кровотечение маточное, аномальное 111, 113
– полости матки 363
ПОН, см. недостаточность овариальная, преждевременная
поражение гипоталамуса, аменорея 89–91
порок сердца клапанный, контрацепция 170
постменопауза 301
– гиперпролактинемия 226
появление испарины
– заболевания дифференцируемые 307–308
– менопауза и климактерический синдром 306–307
презерватив женский, индекс Перля 145
пременопауза 301
– гиперпролактинемия 226
препараты
– гестагенов, депонированные
– – дисменорея 100
– – контрацепция 144, 146, 156, **159**
– действия пролонгированного, инъекционные, гестагенные, контрацепция 159–161
– комбинированные, подавляющие овуляцию 151–157
– – взаимодействие лекарственное 155
– – предпосылки для применения 151–152
– – противопоказания 152–153
– – риск 154–155
– – смена метода контрацепции 155
– – эффекты
– – – побочные 153–154
– – – полезные, дополнительные 152
– противосудорожные, климактерический синдром 324
приливы
– заболевания дифференцируемые 307
– синдром климактерический 306–307
проба(ы)
– с АКТГ 51–52
– выявления гиперкортицизма скрининговая, дексаметазон 52
– гестагеновая 47–48
– гонадолиберииновая 49
– – импульсная («тренировка» гипофиза) 50
– с дексаметазоном, супрессионная 52–54
– функциональные, эндокринные 44–57
– эстроген-гестагеновая 48
прогестерон 29
– аборт в раннем периоде беременности, угрожающий 287
– гиперменорея и/или меноррагия 128
– гиперпролактинемия 236
– диагностика эндокринная 45
– задержка полового созревания 79
– защита эндометрия 314
– кровотечение маточное, аномальное 130
– микронизированный 313
– недостаточность
– – овариальная, преждевременная (ПОН) 299
– – тела желтого **313**, 386
– олиго-/полименорея 129
– период беременности, ранний 283, 286
– поддержка лютеиновой фазы 389–390
– свойства 38
– синдром
– – климактерический 313
– – предменструальный (ПМС) 141
– эквивалентные (гестагены) 36
программа ЭКО в естественном цикле 402, 405–406, 414–417
– ибупрофен 416
– кломифена цитрат 416–417
– контролируемое, модифицированное 414, **418**
– лечение бесплодия после 40 лет 453
– методы 415–418
– мониторинг 416
– поддержка лютеиновой фазы 416–417
– показания 415
– преимущества и недостатки 415
– прогестерон *per vaginam* 416
– пункция фолликула 416–417
– снижение концентрации ФСГ 418
– уровень
– – ЛГ (лютеинизирующий гормон) 416
– – эстрадиола 416
– энкломифен/зукломифен 417
– этинилэстрадиол (ЭЭ) 418
– эффективность 418–420
пролактин
– гиперпролактинемия 227
– диагностика эндокринная 46
– нарушение секреции пролактина, частота (встречаемости) 27
– период беременности, ранний 286
– подавление секреции дофаминергическими препаратами 225
пролактинома 220
– бромокриптин/каберголин 221
– гиперпролактинемия 224
– женщины с пролактиномой 236

– злокачественная, темозоломид 233
– симптомы неврологические 228
проток
– вольфов 58, 59
– мюллеров 58
протокол стимуляции яичников 402–413
– ановуляция 381–385
– длинный **402, 404**, 406
– короткий 402, **404, 406**
– ультрадлинный 402, 404
прутняк обыкновенный (Vitex agnus-castus, Авраамово дерево)
– аменорея/олигоаменорея 435
– для поддержки лютеиновой фазы 436
псевдосиндром Кушинга, проба с малой дозой дексаметазона 53–54
пубархе 64, 67
– преждевременное
– – изолированное 70
– – синдром адреногенитальный (АГС) 186
пузырь плодный, ложный 290

Р

развитие молочных желез, стадии у девочек 68
размер плода копчиково-теменной, показатели в зависимости от срока беременности 284–285
рак
– железы молочной
– – контрацепция 174
– – профилактика, СМЭР 41
– – риск
– – – стимуляция яичников 456
– – – терапия гормональная 256, **318**
– – – развития аменореи, индуцированной химиотерапией 460
– шейки матки, контрацепция 174
– эндометрия
– – контрацепция 175
– – кровотечение постклимактерическое 113
– – риск
– – – стимуляция яичников 456–457
– – – терапия гормональная 318
– – факторы риска заболевания 118
– яичника
– – контрацепция 174
– – риск, стимуляция яичников 456
ралоксифен 40–41
расстройство
– менопаузальное, диагностика 306–311
– метаболическое, синдром поликистозных яичников (СПЯ) 182–183
– предменструальное (premenstrual disorders) 137
– – критерии диагностические 139–140
– предменструальное (ПМР) 140
– сна, климактерический синдром 309–310
– дисфорическое, предменструальное 137
– – лечение 141
резерв овариальный, низкий 451–452
– бесплодие 451
– лечение бесплодия после 40 лет 451–452
резистентность
– к андрогенам **59**, 62, 113
– – аменорея 84
– – полная 92
– – фенотип женский 61
– к гормонам ЩЖ, генерализованная 265
– к инсулину 179, **188–189**
– – акантоз черный 193
– – индекс HOMA 200
– – исследования скрининговые 200
– – причины 189
– – синдром поликистозных яичников (СПЯ) 182–183
рецепторы
– андрогенные (АР) 30, **40**, 41
– прогестероновые (ПР) 30–31
– стероидных половых гормонов 30–31
– эстрогенные (ЭР) 30–31, **40–41**
риск онкологический, стимуляция яичников 456–457
рост тела в длину 69

С

С-реактивный белок 180
себорея, избыточная продукция андрогенов 193
секреция
– молока, после родов, недостаточная 241
– гормона соматотропного (СТГ), избыточная
– – гигантизм 80
– – проба на толерантность к глюкозе 54
селекция эмбрионов 425–429
симптомы
– вагинальные, климактерический синдром 310–311
– вазомоторные 309
– – гестагены 313
– – клонидин 324
– – недостаточность эстрогенная 304
– – препараты противосудорожные 324
– – синдром климактерический 304, 306, 309
– – СИОЗС/СИОЗСН 324
– – средства натуральные 322

– – терапия гормональная **316**, 318–319, 320–321, 339–340
– – эстрадиол *per vaginam* 33, **312**
– урологические, климактерический синдром 311
– эндокринологические, частота (встречаемости) 27
синдром
– адреногенитальный (АГС) 46, 62, **183**, **185–188**
– – CYP11B1, мутация **183–185**, 198
– – CYP21A2, фермент **183–185**, 198
– – HSD3B2, мутация 198
– – андрогенизация 180
– – ановуляция 113, **378**
– – врожденный 179
– – желание иметь ребенка 215, 217
– – исследование генетическое 200
– – недостаточность
– – – 3β-ГСД 179, **186–187**
– – – 11β-гидроксилазы 179, **186–187**
– – – 17α-гидроксилазы 179, **186–187**
– – – 21-гидроксилазы 179, **186–187**
– – носительство гетерозиготное 188
– – – диагностика лабораторная 197
– – с поздним началом 188
– – – бесплодие 361
– – – кортикостероиды 383
– – – олиго-/аменорея 381
– – причины бесплодия 361
– – проба с АКТГ 51
– – созревание половое, преждевременное 69–70, 71
– – форма классическая/неклассическая 180, 185, 197, 204–205
– андрогенной недостаточности 246, 248
– антифосфолипидный
– – аборт ранний, привычный 473
– – гепарин/аспирин 392, 432
– аутоиммунный полигландулярный, ПОН 297
– Ашермана, эстроген-гестагеновая проба 48
– Беквита–Видемана 80
– Близзарда, овариальная недостаточность, преждевременная (ПОН) 297
– гиперстимуляции яичников (СГЯ) 445–449
– – агонисты дофаминовых рецепторов 449
– – альбумин, внутривенное введение 448
– – диагностика 447
– – классификация 446
– – лечение 446, 448–489
– – отсрочка стимуляции 448
– – подавление овуляции 374–375
– – поддержка лютеиновой фазы 390
– – профилактика 448–449
– – ранний 447
– – созревание *in vitro* 422
– – технологии репродуктивные вспомогательные 439
– – фактор риска 448
– – фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) 446–448
– Каллманна
– – аменорея 89
– – ановуляция 113
– – аносмия 77
– – бесплодие у мужчин 396
– – гипосмия 77
– – задержка полового созревания 76
– – недостаточность ГиРГ, врожденная 89
– Карпентера, овариальная недостаточность, преждевременная (ПОН) 297
– Клайнфелтера 59
– – бесплодие у мужчин 335
– – гигантизм 80
– климактерический 301
– – андрогены 312–313
– – антидепрессанты 323
– – вещества фитоэстрогенные 322
– – гестагены 311
– – гормоны биоидентичные 313
– – диагностика 305
– – – дифференциальная 307, 309
– – дозы эстрогенов, стандартные 312
– – лечение 305
– – методы комплементарной и альтернативной медицины 321–323
– – монотерапия
– – – гестагенами 313
– – – эстрогенами 313–314
– – недостаточность эстрогенная 304
– – появление испарины 306
– – препараты
– – – антигипертензивные 324
– – – противосудорожные 324
– – приливы 306
– – расстройства
– – – сна 309
– – – депрессивное 309–310
– – симптомы
– – – вагинальные 310–311
– – – вазомоторные 301, 303, 306, 309
– – – урологические 311
– – средства натуральные 322
– – терапия
– – – гормональная 311, **313–321**
– – – эстроген-гестагенная 314–315
– – тиболон 313
– – частота (встречаемости) 27
– – эстрогены 311

– Конна, спиронолактон 42
– Кушинга 179
– – АКТГ, центральная форма 197
– – диагностика **180**, 201
– – лечение 180
– – стрии 193
– Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера 59
– – агенезия влагалища 87
– – аменорея 87
– – задержка полового созревания 78
– – проба эстроген-гестагеновая 48
– Мак-Кьюна–Олбрайта, преждевременное половое созревание 70, **71**
– Марфана, гигантизм 80
– метаболический (синдром X) 179, **183**
– – скрининг 200
– обструктивного апноэ сна
– – полисомнография 200
– – синдром поликистозных яичников (СПЯ) 183
– патологии нетиреоидной 277
– поликистозных яичников (СПЯ) 179, **181–183**
– – аборт ранний, привычный 470
– – аменорея 87, 182
– – ановуляция **182**, 379
– – бесплодие 205, 361
– – диагностика 199–200
– – дриллинг овариальный 380, **384**
– – исследование методами визуализации 201
– – кломифена цитрат 383–384
– – летрозол **380**, 383–384
– – лечение 204–205
– – метформин 380, **383–384**
– – ожирение 205
– – олигоменорея 204–205
– – синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) 448
– – созревание *in vitro* 422
– – терапия стимуляционная 383–384
– – ФСГ 381, **382**
– предменструальный (ПМС) 137–143
– – диагностика 138–139
– – картина клиническая 139
– – контрацептивы оральные комбинированные (КОК) 140
– – частота встречаемости 27
– – этиология 137, 139
– «пустого» турецкого седла, аменорея 88
– Свайера 58
– секреции сниженной T_3 277
– Сертоли-клеточный 397
– Тернера 59
– – задержка полового созревания 75
– – ткань яичника, криоконсервация 63
– фолликула
– – лютеинизированного неразорвавшегося (СЛНФ) 371–373, **376**
– – пустого 371, 376
– Шихена, аменорея 89
– эутиреоидный 277
синехии, эстроген-гестагеновая проба 48
скрининг преимплантационный 425, 428, 432
– аборт ранний, привычный 467
СМПР, *см.* модуляторы селективные, прогестероновых рецепторов
СМЭР, *см.* модуляторы селективные, эстрогенных рецепторов
снижение толерантности к глюкозе, проба на толерантность к глюкозе 28
создание фертилизационного резерва по немедицинским показаниям; *см.* криоконсервация яйцеклеток по социальным показаниям
созревание
– *in vitro* (IVM) 402, 405–406, **421–424**
– – гестаген 422
– – методика 422–423
– – нарушение генетического импринтинга 443–444
– – олигоменорея 422–423
– – поддержка лютеиновой фазы 423
– – преимущества и недостатки 421
– – прогестерон *per vaginam* 423
– – пункции фолликула/аспирации содержимого фолликула 421–422
– – ФСГ 422–423
– – ХГЧ 422–423
– – эстрадиол 423
– половое
– – задержка 60, 64, **74–79**
– – – лечение 77–79
– – – определение костного возраста по Грейлиху–Пайлу 77
– – – причины 76
– – – прогестерон **79**
– – – частота встречаемости 27
– – – эстрогены 77, 79
– – преждевременное (ППС) 64, **69–74**
– – – агонисты ГнРГ 74
– – – гигантизм 80
– – – диагностика 73–74
– – – кривые роста, сравнение 76
– – – лечение 74
– – – ложное, проба с АКТГ 51
– – – не зависящее/зависящее от секреции ГТГ 69–72
– – – неполное 70, 72
– – – оценка состояния 71–72

– – – частота встречаемости 27
сперматозоиды 398
спермограмма
– изменения патологические 396
– – акупунктура 435
– инсеминация внутриматочная (ВМИ) 399
– нормальная 395
– показатели сниженные 407
– снижение показателей, незначительное 395, **398–399**
– уменьшение количества сперматозоидов значительное 395
– – инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) 400
– – лечение 398–400
– – ХГЧ-ФСГ-терапия 400
СПИД, контрацептивы 176–177
спиронолактон 42
– алопеция, андрогенетическая 214
– гирсутизм 205, 207, 209
– контрацепция 150
– производные 36–37, 150
– синдром предменструальный **138**, 141–142
СРБ, *см.* С-реактивный белок
средство(а)
– антигипертензивные
– – гиперпролактинемия 225
– – синдром климактерический 324
– внутриматочное (ВМС) 161–164
– – беременность 164
– – индекс Перля 145
– – медьсодержащее (спираль) 147, **162**
– – – контрацепция экстренная 165
– нестероидные противовоспалительные (НПВС)
– – дисменорея 97, **99**, 345
– – кровотечение маточное, аномальное (АМК) 133
– – – в перименопаузе 105
– – подавление
– – – овуляции 372, **375**, 379, 416
– – – синтеза простагландинов 373
– – эндометриоз 345
стадия по Таннеру, развитие молочных желез 68
старение, стадии репродуктивной системы 302–303
стерилизация
– индекс Перля 145
– стерилизация мужчин 149
– трубная 149–150
стимуляция
– гонадотропинами 408–409, 452
– яичников, онкологический риск 456–457

Т

таблетки чисто прогестиновые (ЧПТ) 133
– индекс Перля 145
тамоксифен 40
– акт половой, болезненный 247–248
– взаимодействие лекарственное 323
– рак молочной железы 461
– риск развития рака эндометрия 118
телархе 64, 68
– преждевременное 72–73
терапия
– антиретровирусная высокоактивная (ВААРТ), контрацепция 176
– гормональная 254–258
– – антиандрогенная, андрогенетическая алопеция 214
– – влечение половое, снижение 253–257
– – диагностика 245
– – ингибиторы фосфодиэстеразы 256
– – кровотечение постклимактерическое 120–121
– – лечение 245, 253–255
– – недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 298–299
– – остеопороз 334, 337, 339
– – препараты
– – – андрогенные 254
– – – психотропные 256–257
– – рак молочной железы 256, **318**
– – расстройство полового влечения, гипоактивное (ГРПВ) 243, **246–247**
– – риск заболевания тромбоэмболией 331
– – симптомы вазомоторные **316**, 319, 321, 339
– – синдром климактерический 311–321
– – снижение полового влечения 253–257
– – тестостерон, трансдермальная 255–256
– – тиболон 254
– иммунная
– – аборт ранний, привычный 473
– – поддержка лютеиновой фазы 387, 392
– препаратами цитотоксическими
– – защита фертильной функции 458–465
– – кровотечение маточное 103, 115, **130–131**
– эстроген-гестагенная
– – гестаген, дозы 314
– – гигантизм 81
– – кровотечение маточное, аномальное 114
– – непрерывная комбинированная, кровотечение в постклимактерическом периоде 122
– – секвенциальная, постклимактерическое кровотечение 121–122
– – синдром климактерический 314–315

тератозооспермия 394, 399–400
тестостерон 30, 38, 40
– аборт ранний 454
– аменорея 84, 380
– андрогенизация 196–197
– – в период беременности 202–203
– ановуляция 380
– анорексия нервная 90
– бесплодие 361
– – у мужчин 395
– гипертекоз яичников **200**, 217
– диагностика эндокринная 46
– дисфункция половая у женщин 252–256
– задержка полового созревания 78
– менопауза и климактерический синдром 312–313, 316
– нарушения полового развития 58–61
– невынашивание беременности 470
– период беременности, ранний 287
– синдром андрогенной недостаточности у женщин 246, 248
– система терапевтическая, трансдермальная, снижение полового влечения 254–255
– спермограмма, патологические изменения **395–396**, 400
– шансы наступления беременности, лечение бесплодия после 40 лет 454–455
технологии репродуктивные вспомогательные (ВРТ) 402
– риск 439–444
тиболон
– дисфункция половая у женщин 245, **254**, 317
– менопауза и климактерический синдром 305, **313**, 316
– переломы при остеопорозе 317
– риск
– – инсульта 317–318
– – развития рака молочной железы 318
– свойства 39
– эндометриоз 351
тиреоидит 262
– аутоиммунный
– – антитела антитиреоидные 272
– – беременность 277–278
– – недостаточность овариальная, преждевременная (ПОН) 297
– мониторинг 275–277
– послеродовой 262, 269, **279**
– фиброзный 265
– Де Кервена 262, 265
– Риделя 262
– Хашимото 262, 265
– – эутиреоидный 275
тиреотропин (ТТГ), эндокринная диагностика 46
ткань яичника, криоконсервация 462
«триада спортсменок», аменорея 90
трихограмма, алопеция 195
тромбофилия 126
– аборт ранний, привычный 469–472
тромбоэмболия венозная (ВТЭ)
– контрацепция 169–170
– риск, связанный с гормональной терапией 317
– этинилэстрадиол 35
трубы маточные, эндометриоз 361

У

угнетение сперматогенеза, бесплодие у мужчин 397
угри (акне) 178, 190
– андрогенизация 178, 180, 182, 193, 195, 201
– гестагены пероральные 128
– диагностика 180, 201
– Импланон НКСТ® 159
– инверсные 178
– картина клиническая 192–193
– кистозные 185
– комедоны 195
– лечение 180
– обыкновенные 178–179, **214–215**
– – лечение 215
– оценка 195
– папулезно-пустулезные 195
– продукция андрогенов избыточная 193
– синдром
– – адреногенитальный (АГС) 186
– – поликистозных яичников (СПЯ) 182
– сливные (acne conglobata) 195, **216**
улипристал 41–42
– контрацепция экстренная 165
улучшение функции эндометрия 425–426, 428, 432
– IgG 432
– кортикостероиды 432
уровень
– глюкозы натощак повышенный, проба на толерантность к глюкозе 54–56
– ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)
– – аменорея 92
– – ановуляция 380, **382–383**
– – диагностика эндокринная 45
– – лечение бесплодия после 40 лет 453
– – ЭКО 408–409
– – – в естественном цикле, контролируемое, модифицированное 418
– – – с минимальной стимуляцией 416–417

– – период беременности, ранний 286
– – синдром поликистозных яичников (СПЯ) 381, 408–409
– – созревание *in vitro* 423
– – стимуляция гонадотропинами 408–409

Ф

фаза лютеиновая 386–393
– ЛГ пиковой концентрации 388
– недостаточность 386
– – аборт ранний, привычный 470, 472
– – причины 389
– – прутняк обыкновенный (Vitex agnus-castus, Авраамово дерево) 436
– определения 386
– патология 389
– поддержание 386
– – агонисты ГнРГ 392
– – кортикостероиды 392
– – Крайнон® 387, 390
– – лечение бесплодия после 40 лет 453
– – методы 389–393, 410–411
– – прогестерон 389–391
– – СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников) 390
– – созревание *in vitro* 423
– – ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) 390
– – ЭКО в естественном цикле 416–417
– – эстрадиола валерат 387, 392
– уровень прогестерона 388
– физиология 388
факторы риска переломов 328
Ферримана–Голлвея шкала 194
финастерид 42
– алопеция андрогенетическая 214
– гирсутизм 205–207, 209–210
фитотерапия 434
флутамид 42
функция гипоталамо-гипофизарной, нарушение функции ЩЖ 271

Х

хлормадинона ацетат (СМА) 36, 43
– алопеция андрогенетическая 214
– контрацепция гормональная 150, 151
– по убыванию силы антиандрогенного эффекта 151
– свойства 38
– синдром климактерический 314
– эквивалентные (гестагены) 36
холестаз, контрацепция 173
хэтчинг вспомогательный 425, 427, 430

Ц

целекоксиб, экстренная контрацепция 164
цервицит
– бесплодие 364–365
– гнойный 175
– контрацепция внутриматочная, гестагенами, противопоказания 162
– кровотечение
– – из половых путей 104, 109
– – постконтактное **115**, 133–134
– при подозрении на цервицит 117
цикл
– нерегулярный 104
– терминального волосяного фолликула 178
ципротерона ацетат (СРА) 36, 41
– гестагены эквивалентные 36
– гирсутизм 205–206
– контрацепция 150
– по убыванию силы антиандрогенного эффекта 151
– свойства 38
– синдром климактерический 314
цирроз печени, контрацепция 174

Ч

частота менструации, изменение 104
ЧПТ, *см.* таблетки чисто прогестиновые
чувствительность к инсулину, проба на толерантность к глюкозе 54

Э

эквиваленты гирсутизма 178
ЭКО, *см.* оплодотворение экстракорпоральное
экстренная контрацепция, постконтактная 164–165
эктопия шейки матки
– контрацепция 175
– кровотечение
– – маточное 109
– – постконтактное 115
эндокринология юного возраста 64–82
эндометриоз 343–353
– агонисты ГнРГ 349–351, **352**, 369
– акт половой, болезненный 247–248
– бесплодие 344, 349–352, 359, **367–368**
– гестагены 349
– диагностика 345–348
– дисменорея 347
– диспареуния 251
– заболевания психические 369–370
– «замерзший таз» 347
– ингибиторы ароматазы 351

– исследование методами визуализации 347
– классификация ASRM 343, 368
– контрацепция 175
– лечение 345, 348–352
– причины генетические 346, 369
– стадии 343–344
– теория
– – иммунологическая 346
– – имплантационная 344, 346
– терапия «прикрытия», гормональная 348, **351**
– течение 344
– факторы риска 346
– частота (встречаемости) 27
– этиология 344–346
эндометриомы 347
эпизиотомия, диспареуния 251
эпилепсия, контрацепция 172
ЭР, *см.* рецепторы эстрогенные
эстрадиола валерат 30–31, 32–34
– *per vaginam* 33
– – синдром климактерический 318
– андрогенизация 180
– внутрь 33
– вульводиния 258
– выделения мажущие 128–129
– действие 32
– диагностика эндокринная 45
– КОК 35, **149**
– контрацепция 132, 149
– кровотечение маточное, аномальное 124–125
– лечение бесплодия в позднем репродуктивном периоде 452–453
– меноррагия 131
– микронизированный 31–33
– – гигантизм 79
– – действие 32
– – кровотечение маточное, аномальное 125
– период беременности ранний 283
– подавление овуляции 141
– поддержка лютеиновой фазы **391–392, 423**
– проба эстроген-гестагеновая 48
– синдром поликистозных яичников 182
– терапия гормональная 300, 311, 321
– трансдермальный 32–34, 315
– эндометриоз 349, 351
эстриол 30–31, 34
– *per vaginam* 33, **34**
– внутрь 33
эстрогения, аменорея 93–94
эстроген(ы) 29–37
– атрофия урогенитальная 259–260
– гигантизм 80
– дозы 33
– задержка полового созревания 79, 81
– кровотечение маточное, аномальное 125–126
– лошадиный конъюгированный (КЛЭ) 32, **34**
– период беременности ранний 283
– применение клиническое 31–37
– сила действия относительная, в зависимости от органа-мишени 32
– синдром климактерический 311
– синтез ТСГ 276
эстрон 30
этинилэстрадиол (ЭЭ) 31, 35–36
– контрацепция 150
– кровотечение маточное, аномальное 125
эффект частичный 29
эффлювий 178
эякуляция ретроградная 397

Вольфф Михель фон,
Штуте Петра

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Перевод с немецкого

Под общ. ред. докт. мед. наук, проф. ***Е.Н.Андреевой***

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*
Редактор: *В.Ю.Кульбакин*
Корректоры: *К.В.Резаева, Н.А.Виленкина*
Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, А.Ю.Кишканов*

ISBN 978-5-00030-463-1

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 02.05.17. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 32,00.
Заказ №Т-465

Издательство «МЕДпресс-информ».
119048, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
e-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru
www.03book.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного электронного оригинал-макета в типографии филиала АО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2
e-mail: idelpress@mail.ru