



федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Учебно-методическое пособие по организации внеаудиторной
самостоятельной работы обучающихся
по основной профессиональной образовательной программе
по направлению подготовки кадров высшей квалификации –
программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре
31.06.01 «Клиническая медицина», направленности (профиля)
14.01.01 - «Акушерство и гинекология»**

Кемерово 2019

УДК 618.1:616.43(075.8)(075.4)

ББК 57.1654.15я73

Г 491

Гинекологическая эндокринология : учебно-методическое пособие по организации внеаудиторной самостоятельной подготовки обучающихся по основной профессиональной образовательной программе по направлению подготовки кадров высшей квалификации – программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре 31.06.01 «Клиническая медицина», направленности (профиля) 14.01.01 «Акушерство и гинекология» (заочная форма обучения) / Н. В. Артымук, О. Н. Новикова, Е. А. Шакирова, Т. Ю. Марочко, М. Н. Сурина, В. И. Черняева, О. Б. Карелина. – Кемерово, 2019. – 233 с.

В учебно-методическом пособии освещены вопросы, касающиеся подготовки к самостоятельной внеаудиторной работе обучающихся в аспирантуре.

Учебно-методическое пособие подготовлено в соответствии с действующим Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по направлению подготовки 31.06.01 «Клиническая медицина» (уровень подготовки кадров высшей квалификации), утв. приказом Министерства образования и науки РФ от 3 сентября 2014 г. №1200.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в аспирантуре по направленности (профилю) 14.01.01 «Акушерство и гинекология» (заочная форма обучения).

Коллектив авторов:

Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ;

Новикова Оксана Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ;

Шакирова Елена Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ;

Марочко Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ;

Сурина Мария Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ;

Черняева Валентина Ивановна - канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ;

Карелина Ольга Борисовна - канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ.

Рецензенты:

Ренге Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

Мозес Вадим Гельевич – д-р мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ, декан факультета последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ.

Рекомендовано Центральным методическим советом Кемеровского государственного медицинского университета в качестве учебного издания для обучающихся по направлению подготовки 31.06.01 «Клиническая медицина» (уровень подготовки кадров высшей квалификации), направленности (профиля) 14.01.01 «Акушерство и гинекология» (заочная форма обучения), протокол № 4 от 22 мая 2019 года.

© ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Раздел №1. Физиология репродуктивной системы.....	4
Раздел №2. Нарушение менструальной функции.....	80
Раздел №3. Нарушения функции репродуктивной системы.....	168
Раздел №4. Перименопауза и ее осложнения.....	179
Раздел №5. Гормонально-активные опухоли яичников.....	209

Раздел 1. Физиология репродуктивной системы.

Цель: изучить основные анатомо-физиологические особенности женского организма в основные возрастные периоды, циклические изменения в яичниках, матке, влагалище, основные физикальные и лабораторные методы обследования.

Регуляция функции репродуктивной системы определяется гипоталамо-гипофизарным звеном, которое, в свою очередь, посредством нейромедиаторов и нейротрансмиттеров контролируется корой головного мозга.

Гипоталамус является своеобразными биологическими часами организма, то есть системой саморегулирования и автоматизации нейрорегуляторных процессов, которая реализует информацию, поступающую из внешней и внутренней среды организма, обеспечивая тем самым внутренний гомеостаз, необходимый для нормального течения физиологических процессов. Именно гипоталамус является тем ключевым звеном, координирующим деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса, функция которого регулируется как нейропептидами ЦНС, так и яичниковыми стероидами по механизму обратной связи.

Учитывая достаточно хорошую освещённость в современной литературе периферического звена репродуктивной системы, а также увеличение роли всё возрастающих психоэмоциональных нагрузок в механизмах развития дисгормональных нарушений, мы сочли целесообразным более подробно остановиться на некоторых аспектах участия надгипоталамических структур в регуляции репродуктивной системы.

Как известно, мозг состоит из двух типов клеток: из нейронов, составляющих 10% всех клеток мозга и из глиии — астроцитов и олигодендритов, составляющих, соответственно, остальные 90%.

Развитие нейронов и глиии происходит из нейроэпителиального предшест-

венника — стволовой клетки, в результате развития которой происходит синтез 2-х клеточных линий: нейрональных клеток-предшественников, из которых возникают различные типы нейронов, и глиальных клеток-предшественников, из которых в дальнейшем развиваются астроциты и олигодендроциты.

Нейроны — это высокодифференцированные клетки с четкими размерами, формой и внутриклеточными органеллами. Как и все другие клетки, за исключением эритроцитов, нейроны имеют тело клетки, в центре которого располагается ядро, окруженное различным объемом цитоплазмы.

От поверхности нейронов ответвляются воспринимающие отростки — дендриты и единственный главный передающий отросток — аксон, который простирается к своим специфическим синаптическим клеткам-мишеням и может значительно варьировать по длине.

Ключевой процесс жизнедеятельности нейрона концентрируется в цитоплазме тела клетки (она также называется перикарионом), и затем продукты нейронального синтеза транспортируются в аксоны и дендриты. Двухсторонний транспорт между участками тела клетки и дистальными отростками обеспечивает целостность нейронной функции и является постоянным энергетически-зависимым слаженным процессом.

Клетки глии (от английского слова *glue*— клей) первоначально рассматривали как поддерживающие клетки мозга, но исследования последних лет определили их важную функциональную роль в регуляции жизнедеятельности нейронов. Этот класс ненейронных клеточных элементов, в 9 раз превышающий количество нейронов, фактически обеспечивает взаимодействие между ними.

Наиболее многочисленные глиальные клетки названы *астроцитами*, благодаря их мультиотростковым очертаниям. Эти клетки характеризуются уникальной экспрессией глиального фибриллярного кислотного протеина и расположены между наружной поверхностью сосудов, нейронами и их соединениями (рис. 2). Отростки астроцитов направляются от нейронов к капиллярам, где они формируют периваскулярное основание.

Капиллярное основание астроцитов охватывает около 85% капилляров человеческого мозга и формирует гемато-энцефалический барьер.

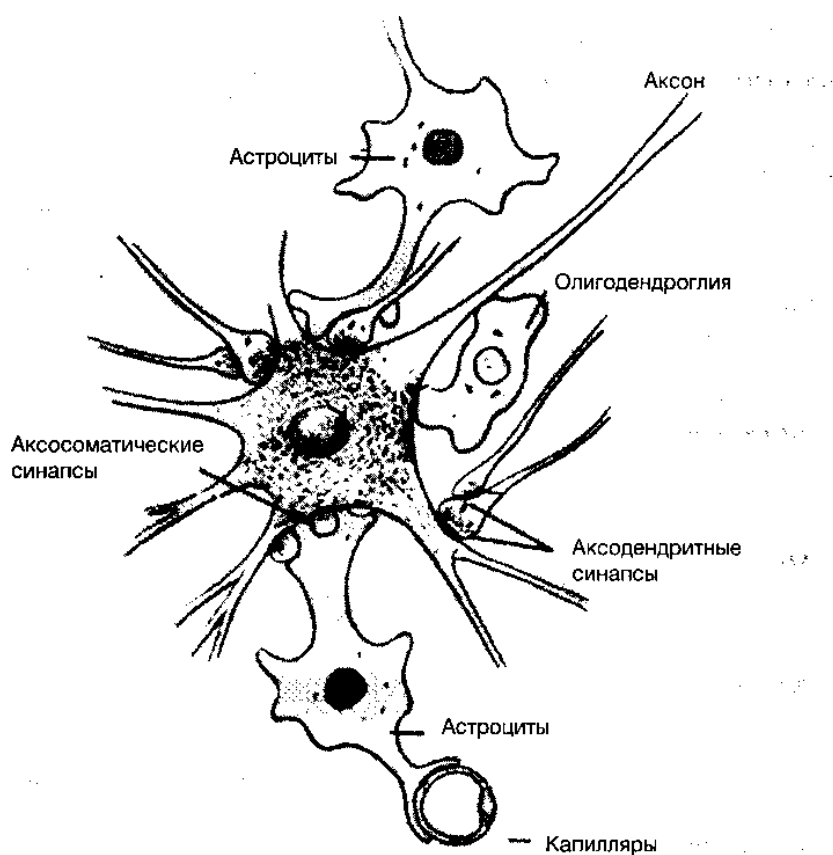


Рисунок 2. Взаимосвязь нейронов, астроцитов и олигодендроцитов .

Другой важный класс клеток глии — *олигодендроциты* (клетки с малым количеством коротких и толстых отростков), которые формируют миелиновую оболочку аксонов, что позволяет нейронам осуществлять свой эффект быстро и без ослабления на длинных расстояниях в пределах нервной системы. Олигодендроциты также содержат ферменты стероидного генеза P450 и продуцируют прегнанолон из холестерина.

Определение в ткани мозга ферментов стероидогенеза явилось одним из открытий, способствующим раскрытию механизмов участия ЦНС в регуляции репродуктивной функции и, что не менее важно, объясняющих изменения в ЦНС под влиянием изменений гормонального гомеостаза.

Секреция нейроактивных стероидов в астроцитах выше, чем в олигоденд-

роцитах и нейронах, в связи с чем следует более детально остановиться на характеристике именно этих клеток.

Свойства астроцитов различны и ещё до конца не изучены, хотя уже сейчас существуют доказательства того, что астроциты являются паракринными клетками для нейронов:

- в астроцитах выявлено наличие инсулиноподобного фактора роста (ИФР), содержание которого увеличивается к периоду полового созревания, а также растёт при лечении эстрогенами;

- питуициты, как тип астроцитов, являются главными ненеуронными клеточными элементами в нейрогипофизе и играют важную роль в контроле выброса окситоцина и вазопрессина из нейросекреторных нервных окончаний;

- присутствие в астроцитах рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) и человеческого хорионического гонадотропина (ХГ) предполагает, что ЛГ и ХГ могут влиять на функцию глиальных клеток и, соответственно, на процессы развития и функционирование мозга;

- астроциты способны продуцировать множество иммуномодулирующих молекул, таких как интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6), туморнекротический фактор α , трансформирующий фактор роста- α , интерферон и простагландин E_2 , при этом пролактин индуцирует митогенез и экспрессию цитокинов в астроцитах;

- астроциты, как и нейроны, способны продуцировать кортикотропин-рилизинг фактор связывающий протеин (КРФ-СП), широко представленный в мозге. Стероиды, такие как дексаметазон, гидрокортизон и, в меньшей степени, дегидроэпиандростерон, угнетают выброс КРФ-СП из астроцитов;

- астроциты гипоталамического происхождения секретируют трансформирующий фактор роста α и β , который стимулирует генную экспрессию гонадотропин-рилизинг гормонов (Гн-РГ) в нейронах, при этом гипоталамические астроциты примерно в 4 раза активнее, чем астроциты коры в отношении синтеза дегидроэпиандростерона (ДГЭА).

Астроциты также могут участвовать в регуляции нейротрансмиттерного уровня глутамата, обеспечивающего возбуждающий эффект, и у-аминомасля-

ной кислоты (ГАМК), играющей ключевую роль в достижении анксиолитического (успокаивающего) эффекта.

В настоящее время выделены 3 главные химические формы трансммиттеров: аминокислоты, моноамины и нейропептиды.

Аминокислоты действуют в качестве трансммиттеров как возбуждающе, так и угнетающе. В возбуждающих соединениях трансммиттерных субстанций ключевыми являются ацетилхолин, а также глутамат и аспарат. Ингибиторные соединения регулируются такими аминокислотами, как ГАМК и глицин.

Моноамины, как трансляторы, состоят из катехоламинергических (адреналин, норадреналин и допамин) и серотонинергических трансммиттеров. Так, тирозин поступает из кровотока внутрь катехоламиновых нейронов и является субстратом, из которого тирозин-гидроксилаза катализирует синтез допа. Трансформация допа в допамин происходит с помощью аминокислоты декартоксиферазы (АКД). Допамин-(3 оксидаза (ДВО) в норадренергических нейронах трансформирует допамин в норадреналин (НА).

ДА и НА высвобождаются в синаптическую щель, где они быстро связываются с постсинаптическими рецепторами. В плазме избыток трансммиттеров претерпевает либо метаболическую инактивацию с помощью катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), либо обратный захват пресинаптическими рецепторами, где они претерпевают метаболическую деградацию с помощью моноаминоксиферазы (МАО), формируя дегидроксифенилэтилгликоль (ДОФЭГ).

Пептидные трасммиттеры. Пептид-содержащие нейроны гипоталамуса были первоначально описаны как нейросекреторные нейроны, но позже стало известно, что практически все гипоталамические нейропептиды проецируются во многие области мозга. Они обеспечивают нейротрансммиттерные функции в регуляции приема пищи, пищевого и сексуального поведения (табл. 1).

Отдельно следует остановиться на роли оксида азота в центральной и периферической нервной системе, открытие которого радикально изменило существовавшие ранее взгляды на синаптическую трансмиссию. Хотя имеются

существенные доказательства того, что оксид азота функционирует как нейротрансмиттер, следует отметить, что это необычный трансмисмиттер, т.к. он является лабильным газом, который не может храниться в синаптических пузырьках. Оксид азота синтезируется из L-аргинина с помощью оксидазот-синтетазы и из нервных окончаний попадает путем простой диффузии, а не путем экзоцитоза как остальные нейротрансмиттеры (рис. 3). Более того, оксид азота не претерпевает обратимых реакций с рецепторами, как все остальные обратимые нейротрансмиттеры, а формирует ковалентные соединения с несколькими потенциальными мишенями, которые включают ферменты, такие как изонилатциклаза и другие молекулы.

: Действие обратимых нейротрансмиттеров ограничено пресинаптическим выбросом или ферментной деградацией, в то время как действие оксида азота обеспечивается диффузией вдали от мишеней или формированием ковалентных соединений с супероксидным анионом.

Формирование оксида азота из аргинина в мозге катализируется с помощью оксидазот-синтетазы в присутствии кислорода с НАДФ как кофермента

Таблица 1. Пептидные трансмисмиттеры в ЦНС

Гипофизотропные гормоны	Гастроинтестинальные I
Тиротропин-рилизинг гормон	Вазоактивный интестинальный
Гонадотропин-рилизинг	Холицистокинин
Кортикотропин-рилизинг	Гастрин
Соматотропин-рилизинг	Субстанция II
Соматостатин	Нейротензин
Нейрогипофизарные	Метионин энкефалин
1 Вазопрессин	Лейцин энкефалин
Окситоцин	Динорфин
Нейрофизин 1 и N	Неоэндорфин
Другие	Инсулин
Нейропептид Y	Глюкагон
Ангиотензин i	Бомбезин
Брадикинин	Секретин
Карнозин	Соматостатин
Кальцитонин ген-зависимый	Мотилин

Интерлейкин-1	Гипофизарные пептиды
Ингибин	Адренкортикотропин
Панкреастатин	р-эндорфин
Амилин	а-меланоцит стимулирующий
Паратгормон-зависимый	Пролактин
Активин	Лютеинизирующий гормон
	Гормон роста
	Тиротропин

и тетрагидробиопропина как кофактора. Относительно роли оксида азота в центральной регуляции репродуктивной системы, следует отметить, что NO является нейротрансмиттером, регулирующим выброс Гн-РГ.

Нейростероиды. Открытие в гипоталамусе локального синтеза эстрогенов (Naftollinetal, 1975) позволило предположить, что мозгу свойственна функция стероидогенеза. В 1981 г. в мозге взрослых крыс-самцов обнаружено наличие прегнанолаона и прегнанолаона-сульфата, а также дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С). Это привело к открытию механизмов биосинтеза стероидов в ЦНС, названных нейростероидами.

В человеческом мозге нейростероиды, как и нейротрансмиттеры, обнаружены у мужчин и у женщин старше 60 лет. ДГЭА, прегнанолон и прогестерон присутствуют во всех участках мозга, при этом их концентрация в мозге в несколько раз выше, чем в плазме.

В мозге выявлено также наличие ДГЭА-сульфаттрансферазы и сульфо-тазы, следовательно можно предположить, что синтез ДГЭА-С происходит непосредственно в мозге.

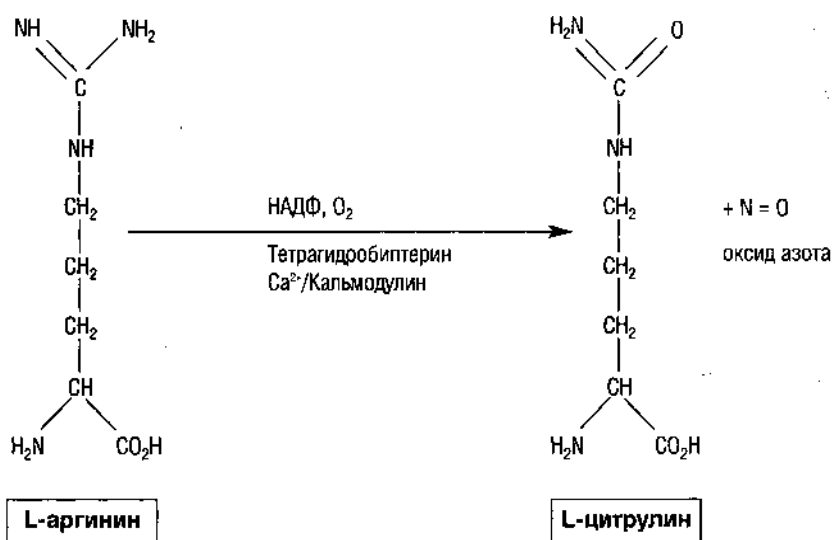


Рисунок 3. Формирование оксида азота.

Стероидогенный фактор-1 (СФ-1) — тканеспецифический ядерный рецептор — регулирует гены нескольких ферментов стероидогенеза и широко представлен в человеческом мозге, включая компоненты лимбической системы.

Нейростероиды играют чрезвычайно важную роль во всех процессах жизнедеятельности организма, они модулируют активность ГАМК-рецепторов, глутамат-рецепторов, влияют на когнитивную функцию, оказывают трофическое действие на нервную ткань (способствуют миелинизации), модулируют выработку релизинг-гормонов в гипоталамусе (YenS.S.C., 1999).

Гипоталамус — это часть диэнцефалон, лежащая под третьим желудочком между зрительным перекрестом и срединным возвышением, которая соединяется

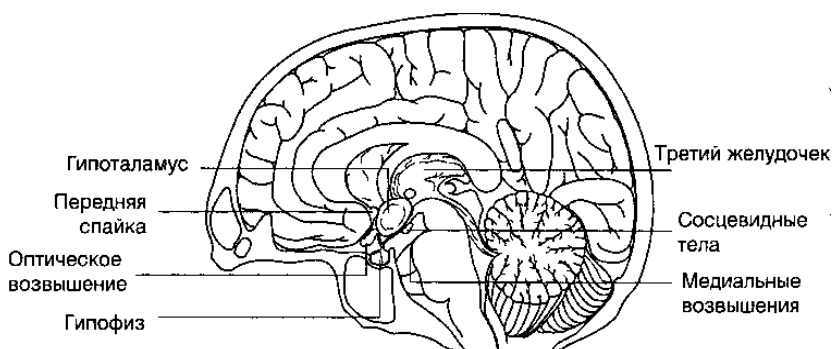


Рисунок 4. Сагиттальный разрез гипоталамо-гипофизарного

с задней долей гипофиза посредством гипофизарного ствола, а также соединяется с парными сосцевидными телами (рис. 4).

Гипоталамус взаимосвязан с ЦНС и гипофизом посредством множества циркуляторных и нейронных связей. Он состоит из нервных клеток, сгруппированных в ядра. Клетки, сгруппированные в паравентрикулярные и супраоптические ядра гипоталамуса, продолжают до задней доли гипофиза, где происходит высвобождение вазопрессина, окситоцина и нейрофизинов. При этом супраоптические и паравентрикулярные ядра имеют прямую нейронную связь с задней долей гипофиза. Супраоптические ядра секретируют главным образом вазопрессин, а паравентрикулярные — окситоцин, который транспортируется по нервным окончаниям в заднюю долю.

Другие ядра продуцируют релизинг- и ингибиторные факторы (Гн-РГ, ТРГ, соматостатин, кортикотропин-релизинг гормон (КРГ)), которые транспортируются в переднюю долю гипофиза по кровеносной портальной системе и контролируют секрецию передней доли гипофиза.

Функциональные связи с передней долей гипофиза представлены системой гипоталамо-гипофизарных кровеносных сосудов. Гипоталамические гормоны попадают в переднюю долю через медиальное возвышение и гипоталамо-портальный кровоток. Гипоталамус также имеет интрагипоталамические нейронные соединения, афферентные волоконные соединения со средним мозгом и лимбической системой, эфферентные волоконные соединения со средним

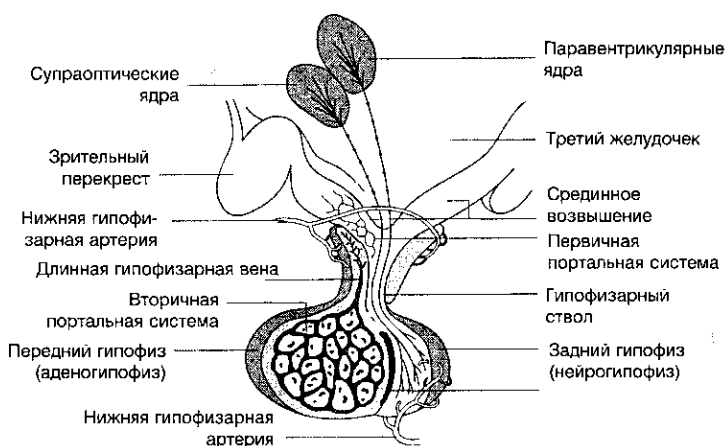


Рисунок 5. Сагиттальный срез гипофиза.

мозгом и лимбической системой, а также с задней долей гипофиза. Гипоталамические факторы транспортируются по нервным волокнам в срединное возвышение, где они проникают через стенки капилляров гипофиза (рис. 5). Эти факторы влияют на эндокринные клетки гипофиза и обеспечивают специфические гормональные ответы.

Говоря о регуляции репродуктивной системы, следует подчеркнуть, что под влиянием релизинг-гормонов гипоталамуса осуществляется синтез гонадотропных гормонов в гипофизе. Местом синтеза гипофизотропных релизинг-гормонов (либеринов), представляющих по химической природе декапептиды, являются именно аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса. Выработка релизинг-гормонов происходит в определенном пульсирующем ритме, названном цирхоральным.

Для обеспечения нормальной секреции гонадотропинов достаточно поддержания стабильной частоты выброса физиологических количеств Гн-РГ. Изменение частоты выброса Гн-РГ меняет не только количество ЛГ и ФСГ, выделяемых гипофизом, но и их соотношение, в то время как даже десятикратное повышение концентрации Гн-РГ ведет только к небольшому повышению выделения ФСГ и никак не меняет секреции ЛГ.

Так, повышение ритма ведет к значительному повышению выброса ФСГ и к снижению выброса ЛГ. В лютеиновую фазу прогестерон через эндогенные опиаты урежает частоту пульсового генератора, причем данное действие определяется не концентрацией прогестерона, а длительностью его воздействия. Эстрадиол, действуя на гипоталамус и на гонадотропы (увеличение плотности рецепторов Гн-РГ), повышает амплитуду волны ЛГ/ФСГ.

Частота выброса Гн-РГ у человека составляет 1 выброс в 70-90 минут и соответствует целому ряду биоритмов (чередованию фаз сна, колебанию скорости клубочковой фильтрации и желудочной секреции, частоте приливов во время

климакса и т.д). Частотная модуляция информации обеспечивает быстроту и надежность регуляции репродуктивной системы и ее устойчивость к помехам.

Пульсовой генератор ритма — аркуатное ядро гипоталамуса в физиологических условиях получает информацию о выделении гонадотропинов гипофизом по системе короткой обратной связи, так как специальные сфинктеры регулируют градиенты давлений в воротной системе кровотока, и часть крови из гипофиза поступает обратно в гипоталамус, что обеспечивает очень высокую местную концентрацию гормонов гипофиза в гипоталамусе.

Синтез и секреция ЛГ и ФСГ в гипофизе осуществляются одними и теми же клетками (Halvorson L.M. et al., 1999). На поверхности гонадотрофов имеются рецепторы к Гн-РГ, плотность которых зависит от уровня стероидных гормонов в крови и от концентрации Гн-РГ. Соединение Гн-РГ с рецептором вызывает массивное поступление ионов кальция внутрь клетки, что через несколько минут ведет к выбросу запаса ЛГ и ФСГ в кровотоки. Кроме того, Гн-РГ вызывает стимуляцию синтеза ЛГ и ФСГ и поддерживает целостность гонадотрофов.

Важная роль в регуляции функции желез внутренней секреции принадлежит *гипофизу*. Он лежит в турецком седле в основании мозга, состоит из передней (аденогипофиз), промежуточной и задней (нейрогипофиз) долей. Промежуточная доля у человека практически отсутствует. Гипофиз соединяется с гипоталамусом через гипофизарный ствол (см. рис. 5).

Передняя доля гипофиза складывается из пяти различных типов клеток, различающихся по иммунологическим и ультраструктурным характеристикам.

Эти клетки в передней доле продуцируют 6 известных гормонов:

- адренкортикотропный гормон (АКТГ), или кортикотропин;
- тиреотропный гормон (ТТГ), или тиреотропин;
- гонадотропные гормоны: фолликулостимулирующий (ФСГ), или фолли-тропин, и лютеинизирующий (ЛГ), или лютропин;
- соматотропный гормон (СТГ), или гормон роста;
- пролактин.

Первые 4 гормона регулируют функции так называемых периферических желез внутренней секреции, а соматотропин и пролактин действуют непосредственно на ткани-мишени.

Гормон роста и пролактин продуцируются двумя типами клеток — соматотрофами и лактотрофами (маммотрофы), принадлежащими к ацидофильной серии. АКТГ и другие фракции молекул проопиомелатокортина, такие как р-липотропин и эндорфины синтезируются тиротрофами, а ЛГ и ФСГ — гонадотрофами, принадлежащими к базофильной серии.

Гонадотрофы составляют 10-15% от клеточного состава передней доли гипофиза и располагаются вблизи лактотрофов. Эта особенность локализации позволяет предположить, что между двумя видами этих клеток имеются пара-*кринные взаимоотношения*.

Как уже упоминалось, секреция этих шести гормонов передней доли контролируется гипоталамическими рилизинговыми и ингибиторными факторами, которые секретируются в гипоталамусе и попадают в гипофиз через гипо-таламо-гипофизарные портальные сосуды. Однако на продукцию тропных гормонов могут влиять и другие субстанции, синтезируемые как в центральных (Р-эндорфины), так и в периферических (эстрадиол) отделах репродуктивной системы.

Нейрогипофиз включает гипофизарный ствол (см. рис. 5), нейральную долю и срединное возвышение (специальная нервная ткань в основании гипоталамуса, формирующая главный регион для переноса гипофиз-регулирующих нейросекретов в переднюю долю гипофиза). Два гормона задней доли гипофиза (вазопрессин и окситоцин) накапливаются в гранулах с соответствующими нейрофизинами, транспортируются по аксонам и собираются в терминальных отделах аксонов, где они хранятся до соответствующих импульсов, которые вызывают их выброс. Нейропептиды освобождаются из секреторных гранул путем экзоцитоза. Этот процесс включает растворение мембран нейросекреторных гранул и небольшого участка клеточной мембраны на

окончании аксона. Содержимое гранул попадает в межклеточное пространство, а оттуда — в кровоток.

Регуляция репродукции и функция гонад осуществляются преимущественно гонадотропными гормонами, секретируемыми аденогипофизом, а именно *ФСГ*, *ЛГ* и *пролактином*. *ФСГ* — вызывает пролиферацию гранулезных клеток, стимулирует рост фолликулов. *ЛГ* — активизирует синтез андрогенов и совместно с *ФСГ* способствует овуляции. Секреция *ФСГ* и *ЛС* регулируется гонадотропин-рилизинг гормоном по механизму обратной связи и зависит также от уровня эстрогенов и андрогенов. Гонадолиберин (люлиберин) секретируется пульсами с частотой от 1 пульса в час до 1-2 пульсов за сутки. Контроль секреции гонадолиберина осуществляется половыми и другими гормонами, многочисленными нейротрансмиттерами ЦНС, включая катехоламины, опиатные гормоны и др. Гонадолиберин взаимодействует с рецепторами, расположенными на мембранах гонадотрофов, и для активации рецептора требуется обязательное наличие трех первых аминокислот. Агонисты гонадолиберина (бузерилин, нафарелин, леупролид и др.) оказывают свой эффект посредством взаимодействия с теми же мембранными рецепторами.

Пролактин угнетает продукцию гонадотропных гормонов. Угнетающее действие на выделение *ЛГ* оказывают также глюкокортикоиды.

По химической структуре *ЛГ* и *ФСГ* — гликопротеиды, состоящие из двух полипептидных субъединиц *а* и *р*. *а*-субъединица этих гормонов является общей для каждого гликопротеида и имеет одинаковую последовательность аминокислот, *Р*-субъединица отличается среди гликопротеидов по последовательности расположения входящих в неё аминокислот. Именно *Р*-субъединица отвечает за гормональную специфичность. Обе субъединицы по отдельности биологически неактивны. Образование гетеродимеров является обязательным условием для проявления биологической активности.

Период полураспада гонадотропинов, циркулирующих в крови, имеет прямое отношение к компоненту сиаловых кислот в молекуле гормона. Доказано, что

десиалирование укорачивает период полураспада и биологическую активность гонадотропинов. ФСГ находится в крови в свободной форме и период его полураспада составляет 55-60 мин, а ЛГ — 25-30 мин. В репродуктивном возрасте ежедневное высвобождение ЛГ составляет 500-1100 мМЕ, в постменопаузе скорость образования ЛГ увеличивается и его количество составляет до 3000-3500 мМЕ в день.

Подобно стероидам, гонадотропины оказывают биологический эффект на ткани-мишени посредством активации специфических рецепторов. Однако в отличие от стероидных гормонов, рецепторы гонадотропинов связаны с мембраной клеток-мишеней. Поверхностные клеточные рецепторы к пептидным гликопротеиновым гормонам являются белками, входящими в структуру клеточной мембраны. После связывания с гонадотропином мембранные рецепторы стимулируют выработку растворимых внутриклеточных мессенджеров, которые, в свою очередь, обеспечивают клеточный ответ.

Регуляторами выработки ФСГ, согласно современным представлениям, помимо гипоталамических либеринов являются *ингибин* и *активин*, которые продуцируются гранулёзными и лютеиновыми клетками яичников, а также клетками цитотрофобласта.

Ингибин состоит из двух субъединиц а и р. ФСГ влияет на синтез и выделение ингибина по принципу обратной связи. Комбинация оссубъединицы с (3-субъединицей приводит к супрессии ФСГ, а комбинация двух (3-субъединиц приводит к образованию *активина* и, таким образом, к стимуляции ФСГ.

Влияние на синтез и выделение ФСГ оказывает также *фоллистатин*, выделенный из фолликулярной жидкости. Фоллистатин является гликопротеидом, который подобно ингибину уменьшает высвобождение ФСГ в культуре гонадотропных клеток гипофиза. Кроме того, он имеет высокую аффинность к связыванию активина и менее выраженную к связыванию ингибина. Установлено, что фоллистатин и активин А являются компонентами аутокринно-паракринной системы фолликула и участвуют в регуляции различных функций клеток

внутренней оболочки граафова пузырька.

Существуют 3 типа секреции гонадотропинов: тонический, циклический и эпизодический, или пульсирующий.

Тоническая, или базальная, секреция гонадотропинов регулируется посредством отрицательной обратной связи, а циклическая — механизмом положительной обратной связи с участием эстрогенов.

Пульсирующая секреция обусловлена активностью гипоталамуса и высвобождением гонадолиберинов.

Развитие фолликула в первой половине цикла осуществляется благодаря тонической секреции ФСГ и ЛГ. Повышение секреции эстрадиола приводит к торможению образования ФСГ. Развитие фолликула зависит от количества рецепторов к ФСГ в клетках гранулезной зоны, причем синтез этих рецепторов, в свою очередь, стимулируется эстрогенами.

Таким образом, *ФСГ* приводит к синтезу в определенном фолликуле эстрогенов, которые, увеличивая количество рецепторов к *ФСГ*, способствуют его накоплению (путем связывания его рецепторами), дальнейшему созреванию фолликула и увеличению секреции эстрадиола. Другие фолликулы в это время подвергаются атрезии. Концентрация эстрадиола в крови достигает максимума в предовуляторный период, что приводит к высвобождению большого количества гонадолиберина и последующего пика высвобождения ЛГ и *ФСГ*. Предовуляторное повышение ЛГ и *ФСГ* стимулирует разрыв граафова пузырька и овуляцию.

ЛГ является основным регулятором синтеза стероидов в яичниках. Рецепторы к ЛГ локализируются на лютеальных клетках, и влияние ЛГ опосредуется через стимуляцию аденилатциклазы и внутриклеточного повышения уровня цАМФ, который непосредственно или через посредников (протеинкиназа и др.) активирует ферменты, участвующие в биосинтезе прогестерона. Под влиянием ЛГ в яичниках увеличивается количество холестерина, необходимого для синтеза гормонов. Одновременно повышается активность ферментов семейства

цитохромов P450, отщепляющего боковую цепь в молекуле холестерина. При более длительном влиянии ЛГ стимулирует экспрессию и синтез других ферментов (3 β -гидроксистероидная дегидрогеназа, 17 α -гидроксилаза), участвующих в синтезе прогестерона и других стероидов. Таким образом, в желтом теле под влиянием ЛГ усиливаются процессы стеро-идогенеза на участке конверсии холестерина в прегнанолон.

Регуляция секреции гонадотропинов обеспечивается за счёт "короткой" и "ультракороткой" цепей обратной связи. Так, повышение уровня ЛГ и ФСГ приводит к торможению их синтеза и высвобождения, а повышенная концентрация гонадолиберина в гипоталамусе угнетает его синтез и высвобождение в портальную систему гипофиза.

На высвобождение гонадолиберина оказывают влияние также катехоламины: *дофамин, адреналин и норадреналин*. Адреналин и норадреналин стимулируют высвобождение гонадолиберина, тогда как дофамин оказывает такое же действие только у животных, которым предварительно вводились стероидные гормоны. Холецистокинин, гастрин, нейротензин, опиоиды и соматостатин угнетают высвобождение гонадолиберина.

Адренокортикотропный гормон оказывает стимулирующее действие на кору надпочечников. За счёт повышения синтеза белка (цАМФ-зависимая активация) происходит гиперплазия коркового вещества надпочечников. АКТГ усиливает синтез холестерина и скорость образования прегнанолона из холестерина. В большей степени его влияние выражено на пучковую зону, что приводит к увеличению образования глюкокортикоидов, в меньшей — на клубочковую и сетчатую зоны, поэтому он не оказывает значительного воздействия на продукцию минералокортикоидов и половых гормонов.

Вненадпочечниковые эффекты АКТГ заключаются в стимуляции липолиза (мобилизует жиры из жировых депо и способствует окислению жиров), увеличении секреции инсулина и соматотропина, накоплении гликогена в клетках мышечной ткани, гипогликемии, что связано с повышенной секрецией инсулина, усилении

пигментации за счет действия на пигментные клетки меланофоры.

Соматотропный гормон принимает участие в регуляции процессов роста и физического развития, оказывая стимулирующее действие на образование белков в организме, синтеза РНК и транспорта аминокислот из крови в клетки.

Основная биологическая роль *пролактина* — рост молочных желез и регуляция лактации. Это осуществляется путём стимуляции синтеза белка — лактальбумина, жиров и углеводов молока. Пролактин регулирует также образование желтого тела и выработку им прогестерона, влияет на водно-солевой обмен организма, задерживая воду и натрий в организме, усиливает эффекты альдостерона и вазопрессина, повышает образование жира из углеводов.

Гормоны задней доли гипофиза образуются в гипоталамусе. В нейрогипо-физе происходит их накопление. В клетках супраоптического и паравентри-кулярного ядер гипоталамуса осуществляется синтез окситоцина и антидиуретического гормона. Синтезированные гормоны путем аксонального транспорта с помощью белка-переносчика нейрофизина по гипоталамо-гипофизар-ному тракту транспортируются в заднюю долю гипофиза. Здесь происходит депонирование гормонов и в дальнейшем их выделение в кровь.

Антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин, осуществляет в организме две основные функции. Антидиуретическое его действие заключается в стимуляции реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона. Это действие осуществляется благодаря взаимодействию гормона со специфическими рецепторами, что приводит к повышению проницаемости стенки канальцев, ее реабсорбции и концентрированию мочи. Повышение реабсорбции воды при этом происходит также за счёт активация гиалуронидазы в клетках канальцев, что приводит к усилению деполимеризации гиалуроновой кислоты, в результате чего и увеличивается объем циркулирующей жидкости.

В больших дозах (фармакологических) АДГ суживает артериолы, в результате чего повышается артериальное давление. Поэтому его также называют вазопрессином. При его физиологических концентрациях в крови это действие не

имеет существенного значения. Увеличение выброса АДГ, которое происходит при кровопотере, болевом шоке, осуществляет сужение сосудов, имеющее в этих случаях адаптивное значение.

Повышение выработки АДГ происходит при уменьшении объема внеклеточной и внутриклеточной жидкости, снижении артериального давления, увеличении осмотического давления крови, при активации ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы.

Окситоцин избирательно действует на гладкую мускулатуру матки, вызывая ее сокращения при родах. Этот процесс осуществляется за счёт связывания со специальными окситоциновыми рецепторами, расположенными на поверхностной мембране клеток. Под влиянием высоких концентраций эстрогенов резко возрастает чувствительность рецепторов к окситоцину, чем и объясняется повышение сократительной активности матки перед родами.

Участие окситоцина в процессе лактации заключается в усилении сокращения миоэпителиальных клеток молочных желез, за счёт чего увеличивается выделение молока. Увеличение секреции окситоцина, в свою очередь, происходит под влиянием импульсов от рецепторов шейки матки, а также механорецепторов сосков грудной железы при кормлении грудью.

Следующий уровень репродуктивной системы — **яичники**, в которых происходит стероидо- и фолликулогенез в ответ на циклическую секрецию гонадотропинов и под влиянием факторов роста (ФР).

Яичник — парный орган женской репродуктивной системы и одновременно железа внутренней секреции. Яичник состоит из двух слоев: коркового вещества, покрытого белочной оболочкой, и мозгового вещества. Отдельно рассматривается участок ворот яичника, лишенный тека-лютеиновых клеток стромы, содержащий зернистые клетки, которые отвечают за выработку яичниковых андрогенов.

Корковое вещество образовано фолликулами различной степени зрелости (от примордиальных до атрезирующих), расположенными в соединительнотканной строме.

Процесс фолликулогенеза происходит в яичнике непрерывно и регулируется гонадотропинами путём взаимодействия с яичниковыми рецепторами (Sopelak V.M., 1997).

Одновременно в каждом яичнике выявляется несколько десятков фолликулов, находящихся в различных стадиях роста и созревания. Общее число фолликулов к рождению составляет около 2 млн. Их число сокращается в 8-10 раз к моменту установления менструального цикла, не превышая 30-40 тыс. Только около 10% фолликулов проходит полный цикл развития от премордиального до овуляторного и превращается в желтое тело. Остальные подвергаются атрезии и обратному развитию (HurkVanDenR. et al., 1994).

В ходе превращения первичного фолликула в зрелый завершается первое деление мейоза, в результате чего высвобождается однонаправительное (полярное) тельце и образуется овоцит. Прозрачная оболочка достигает максимального развития, превращаясь в лучистый венец, покрытый 1-2 слоями хаотично лежащих фолликулярных клеток. В фолликуле образуется полость, которая достигает максимального размера перед овуляцией. Слой фолликулярных клеток под действием факторов роста кровеносных сосудов стромы превращается в два слоя: внутреннюю и наружную теку фолликула. Дальнейшее увеличение количества фолликулярной жидкости ведет к переполнению полости фолликула и его разрыву — овуляции. После овуляции овоцит, окруженный лучистым венцом, попадает из брюшной полости в воронку маточной трубы и далее — в ее просвет. Здесь завершается второе деление мейоза и образуется зрелая яйцеклетка, готовая к оплодотворению (Yen S., 1999).

Овариальный цикл состоит из двух фаз — фолликулярной и лютеино-вой, которые разделены овуляцией и менструацией.

В фолликулярной фазе под влиянием ФСГ, секретлируемым гипофизом, совместно с различными факторами роста происходит стимуляция роста и развития одного или нескольких примордиальных фолликулов, а также дифференцировка и пролиферация клеток гранулезы. ФСГ также потенцирует ак-

тивность 17-(3-гидроксистероидной дегидрогеназы и ароматазы, которые необходимы для образования эстрадиола в клетках гранулезы через активацию цАМФ, и таким образом стимулирует процессы роста и развития первичных фолликулов, выработку эстрогенов клетками фолликулярного эпителия. Эстрадиол же, в свою очередь, повышает чувствительность клеток гранулезы к действию ФСГ. Рецепторы к ФСГ относятся к группе мембранных рецепторов, имеющих 7 трансмембранных фрагментов. Наряду с эстрогенами секретируются небольшие количества прогестерона. Из множества начинающих рост фолликулов окончательной зрелости достигнет только 1, реже — 2-3.

Предовуляторный выброс гонадотропинов определяет сам процесс овуляции. Объем фолликула быстро увеличивается параллельно с истончением стенки фолликула, связанным с повышенной активностью протеолитических ферментов и гиалуронидазы, выделяемых полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Наблюдающееся в течение 2-3 дней, предшествующих овуляции, значительное увеличение уровня эстрогенов обусловлено гибелью большого числа зрелых фолликулов с высвобождением фолликулярной жидкости. Высокие концентрации эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи ингибируют секрецию ФСГ гипофизом. Овуляторный выброс ЛГ и в меньшей степени ФСГ связан с существованием механизма положительной обратной связи сверхвысоких концентраций эстрогенов и уровня ЛГ, а также с резким падением уровня эстрадиола в течение 24 ч, предшествующих овуляции.

Нейрогормональная регуляция менструального цикла схематически представлена на рисунке 6.

I Овуляция

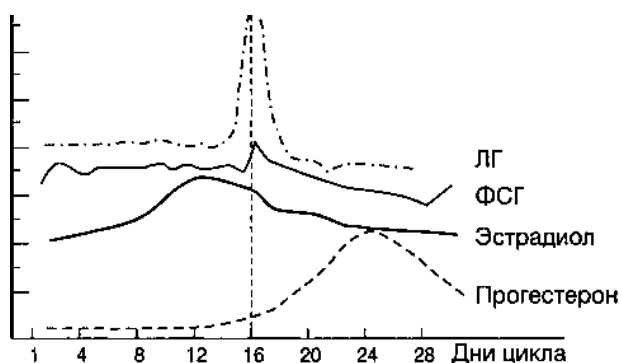


Рисунок 6. Нейрогормональная регуляция менструального цикла

Овуляция яйцеклетки происходит лишь в присутствии ЛГ или хорионического гонадотропина. Более того, ФСГ и ЛГ выступают как синергисты в период развития фолликула, и в это время тека-клетки активно секретируют эстрогены.

Механизм разрушения коллагенового слоя стенки фолликула — гормонально-зависимый процесс, в основе которого лежит адекватность фолликулярной фазы. Предовуляторный выброс ЛГ стимулирует повышение концентрации прогестерона к моменту овуляции. Благодаря первому пику прогестерона повышается эластичность фолликулярной стенки, таким образом ФСГ, ЛГ и прогестерон совместно стимулируют активность протеолитических ферментов: активаторы плазминогена, секретируемые клетками гранулезы, способствуют образованию пламина, плазмин вырабатывает различные коллагеназы, простагландины E и F₂от способствуют вытеснению скопления клеточной массы овоцита. Для того, чтобы не произошла преждевременная лютеинизация неовулирующего фолликула, в яичнике должно вырабатываться определенное количество активина (SperoffL. etal., 1994).

После овуляции отмечается резкое снижение уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке крови. С 12-го дня второй фазы цикла отмечается 2-3-дневное повышение уровня ФСГ в крови, которое инициирует созревание нового фолликула, тогда как концентрация ЛГ в течение всей второй фазы цикла имеет тенденцию к снижению.

Полость совулировавшего фолликула спадается, а стенки его собираются в складки. Вследствие разрыва сосудов в момент овуляции в полость постовуля-

торного фолликула происходит кровоизлияние. В центре будущего желтого тела появляется соединительнотканый рубец — стигма (Speroff L. et al., 1994).

Овуляторный выброс ЛГ и последующее за ним поддержание высокого уровня гормона в течение 5-7 дней активирует процесс пролиферации и железистого метаморфоза клеток зернистой зоны (гранулезы) с образованием лютеиновых клеток, т.е. наступает **лютеиновая фаза** (фаза желтого тела) **овариального цикла** (Erickson G.F., 2000).

Эпителиальные клетки зернистого слоя фолликула интенсивно размножаются и, накапливая липохромы, превращаются в лютеиновые клетки; сама оболочка обильно васкуляризуется. Стадия васкуляризации характеризуется быстрым размножением эпителиальных клеток гранулезы и интенсивным вращением между ними капилляров. Сосуды проникают в полость постовуляторного фолликула со стороны *thecae internaе* в лютеиновую ткань в радиальном направлении. Каждая клетка желтого тела богата снабжена капиллярами. Соединительная ткань и кровеносные сосуды, достигая центральной полости, заполняют ее кровью, окутывают последнюю, ограничивая от слоя лютеиновых клеток. В желтом теле — один из самых высоких уровней кровотока в организме человека. Формирование этой уникальной сети кровеносных сосудов заканчивается в течение 3-4 дней после овуляции и совпадает с периодом расцвета функции желтого тела (Bagavandoss P., 1991).

Ангиогенез состоит из трех фаз: фрагментации существующей базальной мембраны, миграции эндотелиальных клеток и их пролиферации в ответ на митогенный стимул. Ангиогенная активность находится под контролем основных ростовых факторов: фактора роста фибробластов (ФРФ), эпидермального фактора роста (ЭФР), фактора роста тромбоцитов (ФРТ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), а также цитокинов, таких как тумор некротического фактора (ТНФ) и интерлейкинов (ИЛ-1; ИЛ-6) (Bagavandoss P., 1991).

С этого момента желтое тело начинает продуцировать значительные количества прогестерона. Прогестерон временно инактивирует положительный механизм

обратной связи, и секреция гонадотропинов контролируется только негативным влиянием эстрадиола. Это приводит к снижению уровня гонадотропинов в середине фазы желтого тела до минимальных значений (Erickson G.F., 2000).

Прогестерон, синтезируемый клетками желтого тела, ингибирует рост и развитие новых фолликулов, а также участвует в подготовке эндометрия к внедрению оплодотворенной яйцеклетки, снижает возбудимость миометрия, подавляет действие эстрогенов на эндометрий в секреторной фазе цикла, стимулирует развитие децидуальной ткани и рост альвеол в молочные железы. Плато сывороточной концентрации прогестерона соответствует плато ректальной (базальной) температуры (37,2—37,5°C), что лежит в основе одного из методов диагностики произошедшей овуляции и является критерием оценки полноценности лютеиновой фазы. В основе повышения базальной температуры лежит снижение под воздействием прогестерона периферического кровотока, что уменьшает теплопотерю. Увеличение его содержания в крови совпадает с повышением базальной температуры тела, которая является индикатором овуляции (McDonnell D.P., 2000).

Прогестерон, являясь антагонистом эстрогенов, ограничивает их пролиферативный эффект в эндометрии, миометрии и эпителии влагалища, вызывая стимуляцию секреции железами эндометрия секрета, содержащего гликоген, уменьшая строму подслизистого слоя, т.е. вызывает характерные изменения эндометрия, необходимые для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Прогестерон снижает тонус мышц матки, вызывает их расслабление. Кроме того, прогестерон вызывает пролиферацию и развитие молочных желез и в период беременности способствует угнетению процесса овуляции (O'Malley B.W., Strott G.A., 1999).

Продолжительность этой фазы развития фолликула различна: если оплодотворения не произошло, то через 10-12 дней наступает регресс менструального желтого тела, если же оплодотворенная яйцеклетка внедрилась в эндометрий и образующаяся бластула стала синтезировать хорионический гонадотропин (ХГ), то желтое тело становится желтым телом беременности.

Клетками гранулезы желтого тела секретруется полипептидный гормон релаксин, который принимает важное участие в период родов, вызывая релаксацию связок таза и расслабление шейки матки, а также увеличивает синтез гликогена и задержку воды в миометрии, уменьшая при этом его сократительную способность. В период обычного менструального цикла секреция его повышается сразу после пика высвобождения ЛГ и остается определяемым в период менструации. В течение беременности циркулирующий уровень релаксина выше в конце I триместра по сравнению со II и III триместрами.

Если не произошло оплодотворение яйцеклетки, желтое тело переходит в стадию обратного развития, что сопровождается менструацией. Лютеиновые клетки подвергаются дистрофическим изменениям, уменьшаются в размерах, при этом наблюдается пикноз ядер. Соединительная ткань, вставая между распадающимися лютеиновыми клетками, замещает их, и желтое тело постепенно превращается в гиалиновое образование — белое тело (*corpus albicans*) (Sopelak V.M., 1997).

С точки зрения гормональной регуляции, период регресса желтого тела характеризуется выраженным снижением уровней прогестерона, эстрадиола и ингибина А. Падение уровня ингибина А устраняет его блокирующий эффект на гипофиз и секрецию ФСГ. В то же время прогрессирующее снижение концентрации эстрадиола и прогестерона способствует быстрому повышению частоты секреции Гн-РГ, и гипофиз освобождается от торможения отрицательной обратной связи. Снижение уровней ингибина А и эстрадиола, а также возрастание частоты импульсов секреции Гн-РГ обеспечивают преобладание секреции ФСГ над ЛГ. В ответ на повышение уровня ФСГ окончательно формируется пул антральных фолликулов, из которых в дальнейшем будет выбран доминантный фолликул. Простагландин F_{2a}, окситоцин, цитокины, пролактин и радикалы O₂ обладают лютеолитическим эффектом, что может быть основанием для развития недостаточности желтого тела при наличии воспалительного процесса в придатках.

Длительность овариального (менструального) цикла в норме варьирует от 21 до 35 дней.

Менструация происходит на фоне регресса желтого тела. К ее окончанию уровни эстрогенов и прогестерона достигают своего минимума. На этом фоне происходят активация тонического центра гипоталамуса и гипофиза и повышение секреции преимущественно ФСГ, активирующего рост фолликулов. Повышение уровня эстрадиола ведет к стимуляции пролиферативных процессов в базальном слое эндометрия, что обеспечивает адекватную регенерацию эндометрия (рис. 7).

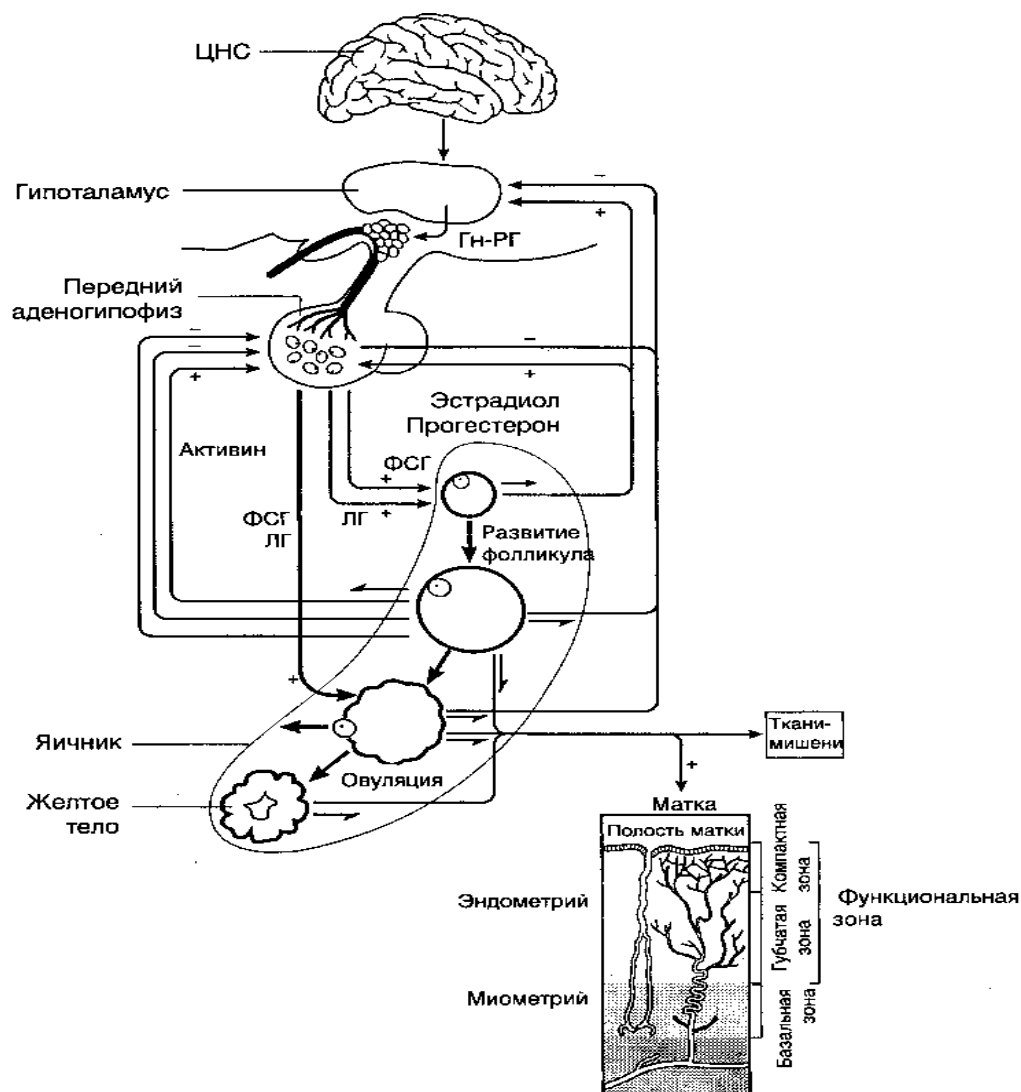


Рисунок 7. Звенья регуляции нормального менструального цикла.

Яичниковый стероидогенез проходит в клетках эпителия, выстилающих полость фолликула, в клетках внутренней теки и значительно меньше в строме.

Фолликулярные эпителиоциты, стромальная и тека-ткань синтезируют прогестерон,

тестостерон, дегидротестостерон, эстрон и эстрадиол (Erickson G.F., 2000).

Эстрогены представлены эстрадиолом, эстроном и эстриолом. Биологически наиболее активен эстрадиол, 95% которого образуется в фолликуле, и уровень его в крови является показателем созревания фолликула. Эстрадиол (E_2) секретируется преимущественно клетками гранулезы, а также, в меньших количествах, желтым телом. Эстрон (E_1) образуется путем периферической ароматизации эстрадиола. Основным источником эстриола (E_3) является гидро-ксилирование эстрадиола и эстрона в печени (O'Malley B.W., Strott G.A., 1999).

Секретируемые в кровь эстрогены конъюгируются сексстероидсвязывающим глобулином (СССГ) и в меньшей степени альбуминами крови. СССРГ иначе называется эстрадиол-тестостерон-связывающим глобулином. Уже само название указывает на повышенное сродство этого белка к андрогенам. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови женщин почти в 2 раза выше по сравнению с его концентрацией в крови мужчин. Эстрогены и их метаболиты конъюгируются в печени с глюкуроновой и серной кислотами и экскретируются с желчью и мочой (McDonnell D.P., 2000).

Кроме уже упомянутого влияния на половые органы, гипофиз и гипоталамус, эстрогены обладают анаболическим свойством, усиливают обмен костной ткани и ускоряют созревание костей скелета, с чем связано прекращение роста при наступлении полового созревания, с одной стороны, и развитие ювенильного остеопороза у девочек при задержке полового развития — с другой.

В больших дозах эстрогены способствуют задержке натрия и воды в организме вплоть до развития отеков. Влияют также на обмен липидов, снижая уровень холестерина в крови.

Прогестерон секретируется желтым телом, а также корой надпочечников и яичками, где используется как предшественник для биосинтеза кортикостероидов и андрогенов. Прогестагены и глюкокортикоиды имеют сходную химическую структуру, поэтому прогестероновые и глюкокортикоидные рецепторы имеют перекрёстно-связывающие свойства. В сыворотке крови прогестерон связывается

транскортином, который, как известно, связывает и глюкокортикоиды. По данным некоторых исследований, способность прогестерона связываться транскортином даже превышает соответствующую у кортикостероидов. В печени прогестерон связывается глюкуроновой кислотой и в конъюгированном состоянии экскретируются с мочой (McDonnellD.P., 2000). Однако более подробно влияние эстрогенов и прогестерона на органы-мишени изложено в разделе "Принципы применения половых стероидных гормонов в клинической практике и их системные эффекты".

Андрогены у женщин секретируются клетками стромы яичников, главным образом в виде андростендиона, причем в надпочечниках его образуется в 3 раза больше, чем в яичниках. Андростендион в периферических тканях конвертируется в тестостерон. В яичниках образуется в незначительных количествах также тестостерон, дигидротестостерон, дегидроэпиандростерон. Приблизительно около 1/4 тестостерона, который секретируются в организме женщины, образуется в яичниках. Остальное его количество секретируются надпочечниками или образуется в тканях на периферии путем конверсии из андростендиона (McDonnellD.P., 2000).

Биологическое действие стероидов в тканях-мишенях связано с наличием в них специфических рецепторов (рис. 8). Стероиды путем диффузии проходят мембрану клетки и в цитоплазме связываются со специфическими рецепторами. Стероидные рецепторы представляют собой относительно большие белки с высокой связывающей способностью к определённым гормонам. Однако возможно связывание этих рецепторов с другими стероидами данной группы (например, с синтетическими агонистами и антагонистами). Цитоплазматические рецепторы присутствуют не во всех, а только в клетках тканей, чувствительных к данному виду гормона. Рецепторно-стероидный комплекс, образование которого зависит от нескольких факторов, включая температуру, перемещается в ядро, где на хроматине имеются специальные участки, связывающие эти комплексы. Комплекс рецептор-стероид становится

активированным, после чего возможно его связывание с акцепторным ядерным белком, расположенным на ДНК. Последнее взаимодействие ведет к синтезу большого количества специфических РНК и соответствующих белков, росту и развитию соответствующих органов (молочные железы, матка и др.) и тканей (O'Malleu B.W., Strott G.A., 1999).

Количество молекул рецепторов для различных стероидных гормонов колеблется

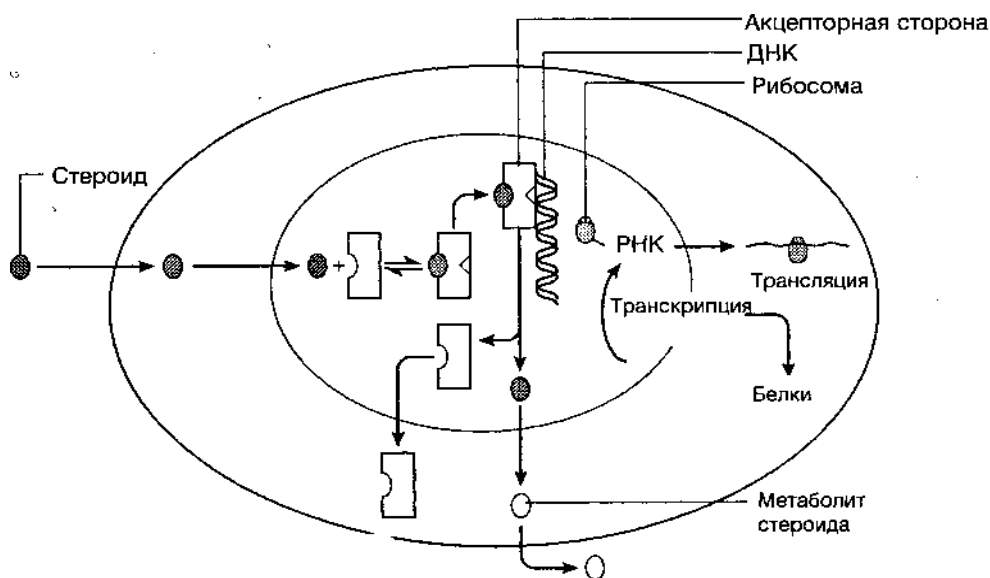


Рисунок 8. Механизм действия стероидных гормонов на ткани-мишени.

от 5000 до 20 000 на клетку. Рецепторы к эстрогенам связывают многие естественные и синтетические эстрогенные стероиды с одинаковой аффинностью. Считается, что рецепторы к эстрогенам и прогестерону представляют собой две субъединицы, каждая из которых связывает молекулу гормона, о чём более подробно изложено в клинической главе "Принципы применения половых стероидных гормонов в клинической практике".

Каждая из субъединиц а и Р взаимодействует с хроматином и обеспечивает дальнейшую активацию специфических генов и РНК-полимераз.

Биологическое действие гормона связано не только с количественными колебаниями его в сыворотке крови, но и с состоянием рецепторного звена, причем количество рецепторов подвержено значительным колебаниям. Экспериментальные исследования показали, что у новорожденных крыс ткани-мишени

содержат незначительное количество рецепторов к эстрогенам. На 10-й день жизни количество рецепторов возрастает, и после этого срока введение экзогенных эстрогенов вызывает их увеличение. Эстрогены стимулируют образование рецепторов не только к эстрогенам, но и к прогестерону. Количество рецепторов не только зависит от уровня циркулирующего в крови гормона, но и находится под генетическим контролем. Так, полное отсутствие рецепторов к андрогенам наблюдается при синдроме тестикулярной феминизации (McDonnell D.P., 1999).

Анализ химической структуры основных половых стероидных гормонов показывает, что все они являются производными прогестерона, причем эстрогены между собой отличаются лишь количеством имеющихся в их структуре гидроксирадикалов (рис. 9).

Субстанцией для всех стероидных гормонов является холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В стероидогенезе участвуют гонадотропины (ФСГ и ЛГ), а также ферментные системы (ароматазы). Вначале образуется прегнанолаон в результате отщепления боковой цепи холестерина. В дальнейшем возможно два пути метаболических превращений прегнанолаона, заканчивающихся образованием тестостерона, получивших по положению двойной ненасыщенной связи в образующихся соединениях названия Δ^4 - и Δ^5 -путей метаболизма. Преимущественное образование половых стероидов происходит по Δ^5 -пути. В его ходе образуются последовательно 17 α -гидроксипрегнанолаон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион. По Δ^4 -пути образуются прогестерон, 17 α -гидроксипрогестерон, андростендион. Замыкает оба пути $\Delta^4,5$ -изомераза. Далее происходит ароматизация тестостерона или андростендиона с образованием, соответственно, эстрадиола или эстрона (рис. 10).

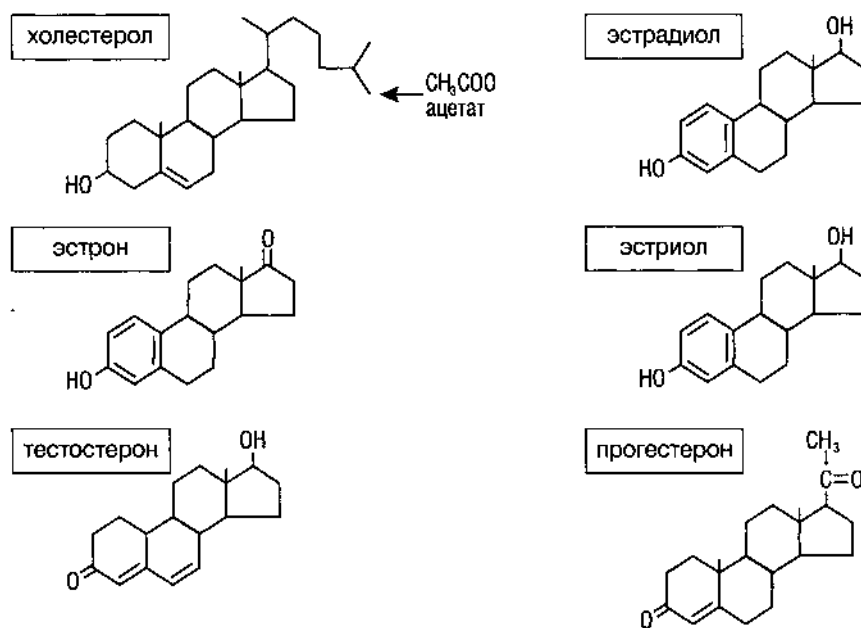
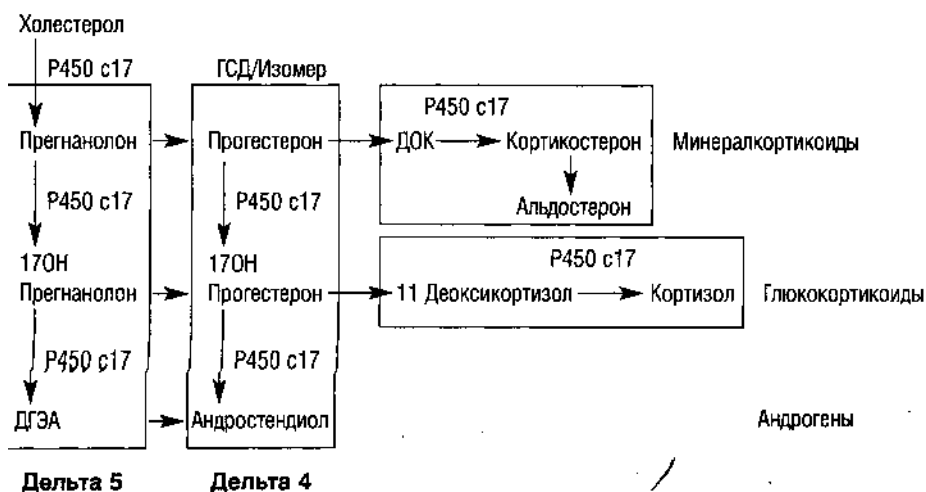


Рисунок 9. Химическая структура стероидных гормонов.



Примечание: ГСД — 3 α -гидроксистероиддегидрогеназа, ДОК — дезоксикортикостерон

Рисунок 10. Биосинтез стероидов (Cowan B.D., 1997)

Большинство стероидогенных ферментов, превращающих холестерол в предшественники и в биологически активные стероиды, входят в группу цитохромов P450. Цитохром P450 — это генерический термин для многих окис-

лительных ферментов (BryanD., 1997). Существует около 200 типов цитохро-мов, из них в процесс стероидогенеза вовлечены пять (табл. 2).

Ферменты P450, участвующие в процессе стероидогенеза

Таблица 2

P450 - новое	Старое название
P450 _{scc}	20:22-десмолаза
P450C/7	17:20-десмолаза
P450C27	21-гидроксилаза
P450C/7	11 (3-гидроксилаза)
P450а _{гот}	Ароматаза

Периферическое звено репродуктивной системы представлено органами-мишенями, к которым относятся половые органы и молочные железы, а также кожа и ее придатки, кости, сосуды, жировая ткань. Клетки названных тканей и органов содержат рецепторы к половым гормонам, которые являются рецепторами цитоплазмы — цитозолрецепторами. Также рецепторы к половым гормонам обнаружены во всех структурах репродуктивной системы и, что особенно важно, в центральной нервной системе (McDonnellD.P., 2000).

Таким образом, репродуктивная система — это единая целостная система, все звенья которой взаимосвязаны как механизмом прямой, так и обратной связи.

Методы исследования в гинекологической эндокринологии.

Определение уровня, на котором произошло нарушение в пятизвеневой системе регуляции репродуктивной функции, приведшее к тому или иному патологическому состоянию, является залогом правильной постановки диагноза и, соответственно, успешного лечения.

Адекватная диагностика возможна только на основании комплексного обследования пациентки. Это, с одной стороны, тщательное изучение жалоб, анамнеза и общего состояния, в котором для клинициста нет и не может быть мелочей, с

другой — определение состояния органов-мишеней с использованием тестов функциональной диагностики и современного диагностического оборудования, а также количественного определения гормонов в биологических жидкостях.

При опросе пациентки выясняют возраст наступления менархе, длительность и характер менструальных выделений, продолжительность менструального цикла, число беременностей и родов, а также особенности их течения.

Время наступления менархе в норме колеблется от 12 до 14 лет. Начало менструаций до 10 лет считается ранним, наступление менархе до 7 лет указывает на преждевременное половое созревание. Позднее менархе (после 15 лет) свидетельствует о задержке полового развития.

Общий осмотр включает оценку роста и массы тела, типа телосложения, развития жировой ткани и особенностей ее распределения. Для определения степени избыточной массы тела используется индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к длине тела (в метрах), возведенной в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). В норме ИМТ у женщины репродуктивного возраста колеблется в пределах от 20 до 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ в зависимости от роста, однако для определения показателя нормы для каждой конкретной пациентки удобнее пользоваться таблицей 1.

Телосложение женщины формируется в зависимости от гормональной функции половых желез. Различают женский, андроидный, вирильный, евну-хоидный и тернероидный типы телосложения.

Андроидный тип характеризуется высоким ростом, увеличением мышечной массы в плечевом поясе и окружности грудной клетки, уменьшением межvertebralного размера. Подобное изменение фигуры может наблюдаться у женщин при гиперандрогении, возникшей в зрелом возрасте.

Определение гормонов. Определение эстрогенов и гестагенов у женщин с регулярным циклом как при наличии гирсутизма, так и без него особой диагностической ценности не имеет. Хотя по укоренившейся традиции, особенно при обследовании по поводу бесплодия, назначают эти исследования на 5-й и 22-й день цикла. О достаточном количестве эстрогенов

свидетельствуют наличие прозрачной слизи в наружном зеве шейки матки (феномен зрачка) и растяжимость слизи более 9 см (до входа во влагалище).

Индексы массы тела в зависимости от роста и массы тела

Масса (кг)	Рост (м)																									
	1,40	1,42	1,44	1,46	1,48	1,50	1,52	1,54	1,56	1,58	1,60	1,62	1,64	1,66	1,68	1,70	1,72	1,74	1,76	1,78	1,80	1,82	1,84	1,86	1,88	1,90
34	17,3	16,9	16,4	16,0	15,5	15,1	14,7	14,3	14,0	13,6	13,3	13,0	12,6	12,3	12,0	11,8	11,5	11,2	11,0	10,7	10,5	10,3	10,0	9,8	9,6	9,4
36	18,4	17,9	17,4	16,9	16,4	16,0	15,6	15,2	14,8	14,4	14,1	13,7	13,4	13,1	12,8	12,5	12,1	11,9	11,6	11,4	11,1	10,9	10,6	10,4	10,2	10,0
38	19,4	18,8	18,3	17,8	17,3	16,9	16,4	16,0	15,6	15,2	14,9	14,5	14,2	13,8	13,5	13,2	12,9	12,6	12,3	12,1	11,7	11,5	11,2	11,0	10,8	10,5
40	20,4	19,8	19,3	18,8	18,3	17,8	17,3	16,9	16,4	16,0	15,6	15,2	14,9	14,5	14,2	13,8	13,5	13,2	12,9	12,6	12,3	12,1	11,8	11,6	11,3	11,1
42	21,4	20,8	20,3	19,7	19,2	18,7	18,2	17,7	17,3	16,8	16,4	16,0	15,6	15,2	14,9	14,5	14,2	13,9	13,6	13,3	13,0	12,7	12,4	12,1	11,9	11,6
44	22,4	21,8	21,2	20,6	20,1	19,6	19,0	18,6	18,3	17,6	17,2	16,8	16,4	16,0	15,6	15,2	14,9	14,5	14,2	13,9	13,6	13,3	13,0	12,7	12,4	12,2
46	23,5	22,8	22,2	21,6	21,0	20,4	19,9	19,4	18,9	18,4	18,0	17,5	17,1	16,7	16,3	15,9	15,5	15,2	14,9	14,5	14,2	13,9	13,6	13,3	13,0	12,7
48	24,5	23,8	23,1	22,5	21,9	21,3	20,8	20,2	19,7	19,2	18,7	18,3	17,8	17,4	17,0	16,6	16,2	15,9	15,5	15,1	14,8	14,5	14,2	13,9	13,6	13,3
50	25,5	24,8	24,1	23,5	22,8	22,2	21,6	21,1	20,5	20,0	19,5	19,1	18,6	18,1	17,7	17,3	16,9	16,5	16,1	15,8	15,4	15,1	14,8	14,5	14,1	13,9
52	26,5	25,8	25,1	24,4	23,7	23,1	22,5	21,9	21,4	20,8	20,3	19,8	19,3	18,9	18,4	18,0	17,6	17,2	16,8	16,4	16,0	15,7	15,4	15,0	14,7	14,4
54	27,6	26,8	26,0	25,3	24,7	24,0	23,4	22,8	22,2	21,6	21,1	20,6	20,1	19,6	19,1	18,7	18,3	17,8	17,4	17,0	16,7	16,3	15,9	15,6	15,3	15,0
56	28,6	27,8	27,0	26,3	25,6	24,9	24,2	23,6	23,0	22,4	21,9	21,3	20,8	20,3	19,8	19,4	18,9	18,5	18,1	17,7	17,3	16,9	16,5	16,2	15,8	15,5
58	29,6	28,8	28,0	27,2	26,5	25,8	25,1	24,5	23,8	23,2	22,7	22,1	21,6	21,0	20,5	20,1	19,6	19,2	18,7	18,3	17,9	17,5	17,1	16,8	16,4	16,1
60	30,6	29,8	28,9	28,1	27,4	26,7	26,0	25,3	24,7	24,0	23,4	22,9	22,3	21,8	21,3	20,8	20,3	19,8	19,4	18,9	18,5	18,1	17,7	17,3	17,0	16,6
62	31,6	30,7	29,9	29,1	28,3	27,6	26,8	26,1	25,5	24,8	24,2	23,6	23,1	22,5	22,0	21,5	21,0	20,5	20,0	19,6	19,1	18,7	18,3	17,9	17,5	17,2
64	32,7	31,7	30,9	30,0	29,2	28,4	27,7	27,0	26,3	25,6	25,0	24,4	23,8	23,2	22,7	22,1	21,6	21,1	20,7	20,2	19,8	19,3	18,9	18,5	18,1	17,7
66	33,7	32,7	31,8	31,0	30,1	29,3	28,6	27,8	27,1	26,4	25,8	25,1	24,5	24,0	23,4	22,8	22,3	21,8	21,3	20,8	20,4	19,9	19,5	19,1	18,7	18,3
68	34,7	33,7	32,8	31,9	31,0	30,2	29,4	28,7	27,9	27,2	26,6	25,9	25,3	24,7	24,1	23,5	23,0	22,5	22,0	21,5	21,0	20,5	20,1	19,7	19,2	18,8
70	35,7	34,7	33,8	32,8	32,0	31,1	30,3	29,5	28,8	28,0	27,3	26,7	26,0	25,4	24,8	24,2	23,7	23,1	22,6	22,1	21,6	21,1	20,7	20,2	19,8	19,4
72	36,7	35,7	34,7	33,8	32,9	32,0	31,2	30,4	29,6	28,8	28,1	27,4	26,8	26,1	25,5	24,9	24,3	23,8	23,2	22,7	22,2	21,7	21,3	20,8	20,4	19,9
74	37,8	36,7	35,7	34,7	33,8	32,9	32,0	31,2	30,4	29,6	28,9	28,2	27,5	26,9	26,2	25,6	25,0	24,4	23,9	23,4	22,8	22,3	21,9	21,4	20,9	20,5
76	38,8	37,7	36,7	35,7	34,7	33,8	32,9	32,1	31,2	30,4	29,7	29,0	28,3	27,6	26,9	26,3	25,7	25,1	24,5	24,0	23,5	22,9	22,4	22,0	21,5	21,1
78	39,8	38,7	37,6	36,6	35,6	34,7	33,8	32,9	32,1	31,2	30,5	29,7	29,0	28,3	27,6	27,0	26,4	25,8	25,2	24,6	24,1	23,5	23,0	22,5	22,1	21,6
80	40,8	39,7	38,6	37,5	36,5	35,6	34,6	33,7	32,9	32,0	31,2	30,5	29,7	29,0	28,3	27,7	27,0	26,4	25,8	25,2	24,7	24,2	23,6	23,1	22,6	22,2
82	41,8	40,7	39,5	38,5	37,4	36,4	35,5	34,6	33,7	32,8	32,0	31,2	30,5	29,8	29,1	28,4	27,7	27,1	26,5	25,9	25,3	24,8	24,2	23,7	23,2	22,7
84	42,9	41,7	40,5	39,4	38,3	37,3	36,4	35,4	34,5	33,6	32,8	32,0	31,2	30,5	29,8	29,1	28,4	27,7	27,1	26,5	25,9	25,4	24,8	24,3	23,8	23,3
86	43,9	42,7	41,5	40,3	39,3	38,2	37,2	36,3	35,3	34,4	33,6	32,8	32,0	31,2	30,5	29,8	29,1	28,4	27,8	27,1	26,5	26,0	25,4	24,9	24,3	23,8
88	44,9	43,6	42,4	41,3	40,2	39,1	38,1	37,1	36,2	35,3	34,4	33,5	32,7	31,9	31,2	30,4	29,7	29,1	28,4	27,8	27,2	26,6	26,0	25,4	24,9	24,4
90	45,9	44,6	43,4	42,2	41,1	40,0	39,0	37,9	37,0	36,1	35,2	34,3	33,5	32,7	31,9	31,1	30,4	29,7	29,1	28,4	27,8	27,2	26,6	26,0	25,5	24,9
92	46,9	45,6	44,4	43,2	42,0	40,9	39,8	38,8	37,8	36,9	35,9	35,1	34,2	33,4	32,6	31,8	31,1	30,4	29,7	29,0	28,4	27,8	27,2	26,6	26,0	25,5
94	48,0	46,6	45,3	44,1	42,9	41,8	40,7	39,6	38,6	37,7	36,7	35,8	34,9	34,1	33,3	32,5	31,8	31,0	30,3	29,7	29,0	28,4	27,8	27,2	26,6	26,0
96	49,0	47,6	46,3	45,0	43,8	42,7	41,6	40,5	39,4	38,5	37,5	36,6	35,7	34,8	34,0	33,2	32,4	31,7	31,0	30,3	29,6	29,0	28,4	27,7	27,2	26,6
98	50,0	48,6	47,3	46,0	44,7	43,6	42,4	41,3	40,3	39,3	38,3	37,3	36,4	35,6	34,7	33,9	33,1	32,4	31,6	30,9	30,2	29,6	28,9	28,3	27,7	27,1
100	51,0	49,6	48,2	46,9	45,7	44,4	43,3	42,2	41,1	40,1	39,1	38,1	37,2	36,3	35,4	34,6	33,8	33,0	32,3	31,6	30,9	30,2	29,5	28,9	28,3	27,7
102	52,0	50,6	49,2	47,9	46,6	45,3	44,3	43,0	41,9	40,9	39,8	38,9	37,9	37,0	36,1	35,3	34,5	33,7	32,9	32,2	31,5	30,8	30,1	29,5	28,9	28,3
104	53,1	51,6	50,2	48,8	47,5	46,2	45,0	43,9	42,7	41,7	40,6	39,6	38,7	37,7	36,8	36,0	35,2	34,4	33,6	32,8	32,1	31,4	30,7	30,1	29,4	28,8
106	54,1	52,6	51,1	49,7	48,4	47,1	45,9	44,7	43,6	42,5	41,4	40,4	39,4	38,5	37,6	36,7	35,8	35,0	34,2	33,5	32,7	32,0	31,3	30,6	30,0	29,4
108	55,1	53,6	52,1	50,7	49,3	48,0	46,7	45,5	44,4	43,3	42,2	41,2	40,2	39,2	38,3	37,4	36,5	35,7	34,9	34,1	33,3	32,6	31,9	31,2	30,6	29,9
110	56,1	54,6	53,0	51,6	50,2	48,9	47,6	46,4	45,7	44,1	43,0	41,9	40,9	39,9	39,0	38,1	37,2	36,3	35,5	34,7	34,0	33,2	32,5	31,8	31,1	30,5
112	57,1	55,5	54,0	52,5	51,1	49,8	48,5	47,2	46,0	44,9	43,7	42,7	41,6	40,6	39,7	38,8	37,9	37,0	36,2	35,3	34,6	33,8	33,1	32,4	31,7	31,0
114	58,2	56,5	55,0	53,5	52,0	50,7	49,3	48,1	46,8	45,7	44,5	43,4	42,4	41,4	40,4	39,4	38,5	37,7	36,8	36,0	35,2	34,4	33,7	33,0	32,3	31,6
116	59,2	57,5	55,9	54,4	53,0	51,6	50,2	48,9	47,7	46,5	45,3	44,2	43,1	42,1	41,1	40,1	39,2	38,3	37,4	36,6	35,8	35,0	34,3	33,5	32,8	32,1
118	60,2	58,5	56,9	55,4	53,9	52,4	51,1	49,8	48,5	47,3	46,1	45,0	43,9	42,8	41,8	40,8	39,9	39,0	38,1	37,2	36,4	35,6	34,9	34,1	33,4	32,7
120	61,2	59,5	57,9	56,3	54,8	53,3	51,9	50,6	49,3	48,1	46,9	45,7	44,6	43,5	42,5	41,5	40,6	39,6	38,7	37,9	37,0	36,2	35,4	34,7	34,0	33,2

Развитие *вирильного* типа телосложения (средний или низкий рост, длинное туловище, короткие руки и ноги, широкие плечи, узкий таз) обычно бывает обусловлено ранним закрытием зон роста, что может наблюдаться у девочек в детском или пубертатном возрасте при вирилизирующих опухолях яичников, а также при врожденной дисфункции коры надпочечников.

Евнухоидный тип телосложения развивается при гипогонадизме и характеризуется высоким ростом, относительным удлинением конечностей по сравнению с показателем роста, равными межакромиальным и межвертельным размерам.

Тернероидный тип телосложения определяется низкорослостью, сочетающейся с диспластичностью фигуры: короткой шеей с крыловидными кожными складками и "бочкообразной" грудной клеткой.

Следует обратить внимание на особенности роста волос, что в определенной степени является отражением гормонального гомеостаза. Для женского типа оволосения характерен умеренный рост волос в подмышечных впадинах с горизонтальной линией верхней границы роста волос на лобке. Гиперандро-гения обуславливает возникновение мужского типа оволосения у женщин: развиваются гирсутизм (избыточный рост волос в андрогензависимых зонах) или гипертрихоз (общее избыточное оволосение).

Обязательной диагностической процедурой является осмотр и пальпаторное исследование молочных желез. Осмотр проводится в положении стоя и лежа. Следует отметить, что отсутствие увеличения молочных желез и пигментации ареол к 13-14 годам следует рассматривать как признак задержки полового развития.

Гинекологическое исследование включает осмотр наружных и внутренних половых органов. В норме у половозрелой женщины длина клитора не превышает 1 см, его головка плоская. Малые половые губы достигают задней спайки. Недоразвитие задних отделов половых губ, слабое развитие девственной плевы, бледность и сухость слизистой оболочки влагалища характерны для

гипоэстрогении. Преддверие влагалища должно в норме представлять собой равномерное углубление полусферической формы. Плоское (отверстие уретры видно снаружи) или воронкообразное преддверие, а также гипоплазия малых губ, увеличение головки клитора могут указывать на андрогенизацию. Следует отметить, что гиперандрогения и в более поздних периодах жизни женщины приводит к увеличению размеров клитора.

Определение гормонов в биологических жидкостях.

Лабораторная диагностика функционального состояния и нарушений репродуктивной системы подразумевает исследование содержания в крови гормонов радиоиммунологическим или иммуноферментным методами, определение их экскреции, а также проведение диагностических фармакологических проб.

Обобщённые данные о месте синтеза, точках приложения и механизмах действия гормонов и биологически активных веществ, имеющие диагностическое значение в практике гинеколога-эндокринолога, приведены в таблице 2.

Учитывая колебания секреции гонадотропных и яичниковых гормонов в различные фазы менструального цикла (МЦ), целесообразно исследование содержания гормонов в биологических жидкостях в динамике. При сохраненном МЦ желательно проводить исследования не менее трех раз в цикле: в раннюю фолликулиновую, в позднюю фолликулиновую (овуляция) и лютеино-вую фазы.

Общие правила для *определения гормонов в крови* заключаются в правильном взятии крови, исключающем гемолиз; немедленном отделении плазмы от форменных элементов и замораживании образцов (если это необходимо) при температуре не выше -20°C . В таких условиях образцы пригодны для анализа в течение нескольких месяцев.

Гормоны эндокринных желез и тканевые гормоны

Место выработки и название гормона	Химическая природа	Точка приложения	Биологический эффект	Патологические состояния, сопровождающиеся повышением (↑), снижением (↓) уровня гормонов
Гипоталамус				
Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) или тиреолиберин	Трипептид	Передний гипофиз	Высвобождение тиреотропина и пролактина (ТТГ и ПРЛ)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Гипотиреоз первичный ↑ Опухоль гипофиза, продуцирующая ТТГ ↓ Гипоталамо-гипофизарная кахексия ↓ Гипертиреоз первичный ↓ При применении больших доз L-тироксина ↓ Гипотиреоз вторичный
Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) или лютеинизирующего гормона релизинг-гормон (ЛГРГ), люлиберин	Декапептид	Передний гипофиз	Высвобождение фолликулостимулирующего гормона и лютропина	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Гипоталамический синдром ↓ Опухоль гипоталамо-гипофизарной области
Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ, кортиколиберин)	Полипептид (41 аминокислота)	Передний гипофиз	Высвобождение кортикотропина (АКТГ) и β-липотропин (β-ЛПГ)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Болезнь Иценко-Кушинга ↑ Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона) ↑ Двусторонняя адреналэктомия ↓ Недостаточность аденогипофиза (с-м Симмондса, с-м Шихана) ↓ Гормонально-активные опухоли коры надпочечников
Соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ, соматолиберин)	Полипептид (40 аминокислот)	Передний гипофиз	Высвобождение соматотропного гормона (гормона роста, СТГ)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Гипоталамо-гипофизарный скачок роста у детей ↑ Акромегалия ↑ Дефект рецепторов СТГ ↓ Гипоталамо-гипофизарная задержка роста
Соматостатин	Пептид (14 аминокислот)	Передний гипофиз	Подавление выработки СТГ и ТТГ; торможение гастрина, VIP, GIP, секретина, мотилина, инсулина	
Пролактин-тормозящий фактор	Дофамин?	Передний гипофиз	Подавление ПРЛ	↓ Гиперпролактинемические состояния
Передний гипофиз				
Соматропин, гормон роста (СТГ)	Белок (191 аминокислота)	Все ткани	Рост костей, мышц, органов	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Акромегалия, гигантизм ↓ Гипофизарный нанизм ↓ Опухоль, облучение, операции на гипофизарно-гипоталамической зоне
Адренкортикотропин (АКТГ)	Полипептид (39 аминокислот)	Кора надпочечников	Стимуляция образования и секреции стероидов коры надпочечников	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Первичная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона) ↑ Болезнь Кушинга, адренопродуцирующая опухоль гипофиза ↓ Синдром Кушинга ↓ Вторичная или третичная недостаточность надпочечников
Тиреотропин (ТТГ)	Гликопротеин (α-89 аминокислоты, β-42 аминокислоты)	Щитовидная железа	Стимуляция образования и секреции гормонов щитовидной железы	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Гипотиреоз первичный ↑ Гипотиреоз вторичный (тиреоидит, зоб) ↓ Гипертиреоз первичный ↓ Гипертиреоз вторичный (тиреотоксикоз, токсическая аденома)
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Гликопротеин (α-89 аминокислот, β-115 аминокислот)	Яичники	Стимуляция роста фолликулов, секреции эстрогенов и овуляции (совместно с ЛГ)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ В пери- и постменопаузе ↑ Дисгенезия гонад ↓ Медиаторно индуцированные состояния (гормональная контрацепция, аналог релизинг-гормона) ↓ Синдром Кальмана ↓ Другие гипоталамо-гипофизарные нарушения (опухоли, гипогонадотропная аменорея)

Таблица 2 (продолжение)

Место выработки и название гормона	Химическая природа	Точка приложения	Биологический эффект	Патологические состояния, сопровождающиеся повышением (↑), снижением (↓) уровня гормонов
Лютеинизирующий гормон лютропин: гормон, стимулирующий интерстициальные клетки (ЛГ или ИКСГ)	Гликопротеин (α-89 аминокислот, β-115 аминокислот)	Яичники	Образование желтого тела	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Первичная овариальная недостаточность ↑ Преовуляторный выброс гонадотропинов ↑ Климакс ↑ Синдром поликистозных яичников ↓ Вторичная овариальная недостаточность вследствие нарушения функции гипофиза ↓ Гипоталамические нарушения (например: синдром Кальмана, массивная потеря массы тела, первичная анорексия и др.)
Пролактин (лактогенный гормон, лютеотропин)	Белок (198 аминокислот)	Молочная железа	Пролиферация молочной железы и стимуляция секреции молока; антагонист инсулина	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Пролактинома ↑ Лактация ↑ Первичный гипотиреоз ↑ Неврогенные и психиатрические нарушения, нарушения менструального цикла
		Желтое тело	Поддержка функциональной активности желтого тела	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Акромегалия ↑ Гирсутизм (гиперандрогения) ↑ Острая порфирия ↑ Острые и хронические физические и психические стрессовые ситуации (депрессия, операция, болезненные месячные) ↑ Гипогликемия
α-меланоцитостимулирующий гормон (МСГ, интермедин)	Полипептид (13 аминокислот)	Кожа	Распределение гранул пигмента, пигментация кожи	↑ Гиперпигментация
β-эндорфин (β-ЭНД)	Полипептид (13 аминокислот)	Мозг	Эндогенный опиат, снижение порога боли и влияние на экстрапиримидную двигательную активность	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Депрессивные состояния ↓ Некоторые формы предменструального синдрома ↓ Климактерическая ангиодения
Задний гипофиз				
Вазопрессин, антидиуретический гормон	Нонапептид	Почечные каналцы, артериолы	Реабсорбция воды, повышение кровяного давления	↓ Несахарный диабет (как одно из проявлений: 6-ни Иценко-Кушинга, адипозогенитальной дистрофии, 6-ни Симмондса)
Окситоцин	Нонапептид	Мышца матки, молочная железа	Стимуляция сократительной активности матки, лактации	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Слабость родовой деятельности ↓ Гипогалактия
Элифиз				
Серотонин или 5-гидроксириптамин (5-ГТ)	Индоламин	Сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная системы; мозг	Нейромедиатор; стимуляция/торможение нервных окончаний и сократимости гладкой мускулатуры; возможна роль в развитии психических заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Аллергические реакции ↓ Депрессия
Мелатонин	Индоламин	Гипоталамус	Подавление секреции гонадотропинов и СТГ; индукция сна	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Синдром хронической усталости ↓ Бессонница
Щитовидная железа				
Тироксин (Т ₄) и трийодтиронин (Т ₃)	Йодсодержащие производные тирозина	Все ткани тела	Стимуляция синтеза белка, метаболизм в тканях, поглощения кислорода	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Гипотиреоз первичный ↓ Гипотиреоз вторичный (тиреоидит, зоб) ↑ Гипертиреоз первичный ↑ Гипертиреоз вторичный (тиреотоксикоз, токсическая аденома)
Кальцитонин (тирокальцитонин)	Полипептид (32 аминокислоты)	Кости, почки	Регуляция метаболизма кальция и фосфора, гипокальциемический фактор	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Множественные эндокринные неоплазии ↑ Медуллярная карцинома щитовидной железы

Таблица 2 (окончание)

Место выработки и название гормона	Химическая природа	Точка приложения	Биологический эффект	Патологические состояния, сопровождающиеся повышением (↑), снижением (↓) уровня гормонов
Паращитовидная железа				
Паратиреоидный гормон (ПТГ, паратгормон)	Пептид интактный (84 аминокислоты, N-концевой фрагмент — 34 аминокислоты)	Кости, почки, желудочно-кишечный тракт	Регуляция метаболизма кальция и фосфора, гиперкальциемический фактор	↑ Мальабсорбция ↑ Псевдогипопаратиреозидизм ↑ Первичный гипертиреозидизм ↑ Вторичный гипертиреозидизм ↑ Аутоиммунный гипопаратиреозидизм ↓ Гипопаратиреозидизм после оперативного лечения патологии щитовидной железы
Кора надпочечников				
Кортизол	Стероиды	Все ткани тела	Стимуляция обмена углеводов, белков и жиров; угнетение воспаления, антиаллергический эффект	↓ Острая недостаточность коры надпочечников (болезнь Уотерхауза-Фридериксена) ↓ Хроническая недостаточность коры надпочечников (Аддисоновая болезнь)
Андростендион	Стероиды	Женские половые органы и другие ткани	Развитие вторичных половых признаков, половое созревание и половая функция	↑ Опухоли надпочечников и яичников ↑ Синдром поликистозных яичников ↑ Гирсутизм, вирилизм ↓ Первичный и вторичный гипогонадизм ↓ Синдром истощения надпочечников
Альдостерон	Стероиды	Почки	Обеспечение водно-солевого равновесия	↑ Первичный гиперальдостеронизм (гиперплазия коры надпочечников, синдром Конна) ↑ Вторичный гиперальдостеронизм (почечная гипертензия, ренин-продуцируемые опухоли, хр. недостаточность надпочечников, Аддисоновая болезнь)
Мозговой слой надпочечников				
Норадреналин и адреналин	Ароматические амины	Сосуды, сердце	Адреномиметические влияния на сосуды, сердце	↑ Феохромоцитома ↓ Синдром истощения надпочечников
		Печень и мышцы	Стимуляция гликогенолиза	
		Жировая ткань	Стимуляция липолиза	
Яичники				
Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол)	Стероиды	Женские половые органы, молочная железа и другие ткани	Стимуляция развития вторичных половых признаков, рост матки, протоковой системы молочной железы и пролиферация эндометрия	↑ Эстрогенпродуцирующие опухоли ↓ — ↑ ановуляторные циклы (персистенция фолликула) ↓ Синдром резистентных яичников ↓ Синдром истощения яичников ↓ Гипофункция яичников в постменопаузе
Прогестерон	Стероид	Женские половые органы, молочная железа и другие ткани	Секреторная трансформация эндометрия, подготовка его к имплантации способствует прогрессированию беременности	↑ Врожденные или приобретенные формы аденогенитального синдрома ↓ Ановуляторный цикл ↓ Недостаточность желтого тела ↓ Олиго- и аменорея ↑ Хорионэпителиома ↑ Опухоль яичников
Релаксин	Полипептид	Симфиз лобковой кости, матка	Релаксация шейки в родах	
Ингибин	Полипептид	Гипоталамус	Регуляция секреции ФСГ	↓ Пременопауза
Андростендион	Стероид	Женские половые органы, молочная железа и другие ткани	Стимуляция развития вторичных половых признаков, половое созревание и половая функция	↑ Опухоли надпочечников и яичников ↑ Синдром поликистозных яичников ↑ Гирсутизм, вирилизм ↓ Первичный и вторичный гипогонадизм
Тестостерон	Стероид	Женские половые органы, молочная железа и другие ткани	Стимуляция развития вторичных половых признаков, половое созревание и половая функция	↑ Опухоли надпочечников и яичников ↑ Синдром поликистозных яичников ↑ Гирсутизм, вирилизм ↓ Первичный и вторичный гипогонадизм

Учитывая наличие биоритмов в секреции гормонов, рекомендуется периферическую венозную кровь у женщин брать в одно и то же время, лучше утром натощак.

Так как параллельные определения гонадотропных и стероидных гормонов в плазме и сыворотке крови дают достаточно близкие значения, допустимо проведение исследований в обеих средах, но все же предпочтительнее пользоваться сывороткой крови, так как из нее легче экстрагируются гормоны, кроме того, в плазме при замораживании и оттаивании могут появляться хлопья фибрина, затрудняющие исследования.

Определяя концентрацию гормонов в крови, следует учитывать, что она зависит от скорости секреции гормонов, связывания их с белками плазмы и величины метаболического клиренса. Почти все гормоны находятся в крови в двух формах — свободной и связанной, причем только свободная фракция обладает биологической активностью. В то же время большинство методов предусматривает определение суммарной концентрации обеих форм гормона. Необходимо также считаться с "сиюминутностью" получаемых результатов определения гормонов в крови: как в норме, так и при патологии всегда возможны внезапные резкие колебания в секреции гормонов, что отражается на показателях их содержания в крови.

Известную сложность представляют и различные ритмы секреции гормонов: так, если стероидные гормоны выделяются в циркадном ритме, то гонадотропные — в пульсирующем, с максимумом каждые 90 минут.

Так как на результаты определения экскреции гормонов могут оказывать влияние различные вещества как гормональной, так и негормональной природы, выделяющиеся через почки, из рациона обследуемых следует исключить продукты и лекарственные препараты, являющиеся источником пигментов. Резко сниженные цифры экскреции эстрогенов бывают при приеме кортикостероидных препаратов, слабительных, а также при наличии сахара в моче.

Следует также учитывать значительные индивидуальные колебания в содержании гормонов, в результате чего возможны существенные отклонения

полученного результата от средних показателей у здоровых женщин, что, однако, является нормой для данной пациентки. Важную роль в интерпретации показателей играет используемый в каждом конкретном случае метод определения того или иного гормона. При использовании коммерческих наборов КИТ (радиоиммунологический или иммуноферментный методы) в инструкциях к наборам указываются средние количества того или иного гормона, которые содержатся в крови здоровых людей. Однако некоторые лаборатории, исходя из этических соображений, не указывают в результатах показатели нормы, в связи с чем для клиницистов важно иметь сводную таблицу нормальных показателей, а также коэффициент пересчета различных единиц для тех случаев, когда нужно оценить динамику показателей, а пациентка обследовалась в различных лабораториях (табл. 3).

Таблица 3

Нормальные уровни основных гормонов и некоторых биохимических показателей в сыворотке крови у женщин.

Исследуемые	СИ	С	Коэффицие
Легилпроэпианпростерон	7.0-52.0	2.0-15.0 мг/л	3.467
Легилпроэпианпростерона			
женщины в	2.2-9.2	820-3380	0.002714
женщины в	0.3-1.7	110-610 нг/мл	0.002714
17-кетостероиды	14-52 ммоль/л	4-15 мг/дл	3.467
Кальций:			
ионизированный	1-1.5 ммоль/л	4-4.6 мг/дл	0.2495
общий	2.2-2.6	9-10.5 мг/дл	0.2495
Общий холестерол	<5.20 ммоль/л	<200 мг/дл	0.02586
Липопротеиды высокой	>1.29 ммоль/л	>50 мг/дл	0.02586
Липопротеиды низкой	<3.36 ммоль/л	<130 мг/дл	0.02586
С-пептиды в плазме	0.5-2 мг/л	0.5-2 нг/л	1.0
Глюкоза в плазме	50-100 нг/л	50-100 мг/мл	1.0
Эстрадиол	70-220	20-60 пг/мл	3.671
Эстрадиол в овуляторную	>740 пмоль/л	> 200 пг/мл	3.671
Прогестерон:			
лютеиновая фаза	6-64 нмоль/л	2-20 нг/мл	3.180
фолликулярная фаза	< 6 нмоль/л	< 2 нг/мл	3.180
Тестостерон	<3.5 нмоль/л	< 1 нг/мл	3.467
Гонадотропины в плазме:			
Базальный уровень			
ФСГ	5-20 МЕ/л	5-20 мМЕ/л	1.0

ЛГ	5-25 МЕ/л	5-25 мМЕ/мл	1.0
Овуляторный пик:			
ФСГ	12-30 МЕ/л	12-30 мМЕ/мл	1.0
ЛГ	25-100 МЕ/л	25-100	1.0
Показатели в пубертате:			
ФСГ	< 5 МЕ/л	< 5 мМЕ/мл	1.0
ЛГ	< 5 МЕ/л	< 5 мМЕ/мл	1.0
ХГЧ у небеременных	< 3 МЕ/л	< 3 мМЕ/мл	1.0
Пролактин	2-15 мЕ/л	2-15 нг/мл	1.0
Тироксин (Т ₄)	51-42 нмоль/л	4-11 мкг/дл	12.87
I Трийодтиронин (Т ₃)	1,2-3,4	75-220 нг/дл	0,01536

Учитывая колебания содержания в крови гормонов гипофиза и яичников у женщин репродуктивного возраста с нормальным МЦ в зависимости от фазы менструального цикла, мы считаем целесообразным представить также ориентировочные нормативы в различные дни цикла (табл. 4).

Таблица 4

Содержание эстрадиола (пмоль/л), прогестерона (нмоль/л), тестостерона (нмоль/л), ФСГ и ЛГ (мМЕ/л) и пролактина (мкМЕ/мл) в крови женщин в динамике МЦ (n=136)*

Дни	Эстради	Прогесте	Тестосте	ЛГ	ФСГ	Пролакт
6-8	380,1±29,	3,0+0,5	1,5+0,5	3,7+0,3	2,3+0,2	
9-11	550,6±26,	5,1+1,8	1,7+0,6	4,2+0,2	3,6+0,3	280,5+29,
12-15	1340,2+1	6,5+1,6	1,7+0,4	19,5+3,6	16,5+1,4	
16-18	900,5+44,	10,7+0,9	1,8+0,3	12,1+2,8	6,4+1,0	
19-21	710,1±52,	27,6+5,8	1,6+0,4	5,4+0,4	5,6+0,4	328,7+40,
22-	620,4±61,	21,0+6,1	1,5+0,4	5,2+0,3	4,4+0,2	
25-	518,2+70,	12,4+3,5	1,7+0,5	3,9+0,2	2,9+0,1	

Примечание: * — длительность МЦ у обследованных составляла 26-28 дней

Современные методы обследования больных женщин с нарушениями репродуктивной функции основываются не только на определении содержания тех или иных гормонов в крови, но и на исследовании их экскреции. Показатели содержания гормонов или их метаболитов в суточном количестве мочи представлены в таблице 5.

Таблица 5

Содержание эстрогенов (нмоль/сут), прегнандиола (мкмоль/сут) и 17-кетостероидов (мкмоль/сут) в моче во время МЦ (n=244)

Фазы цикла	Эстрон	Эстрадиол	Эстриол	Прегнандиол	17-КС
Ранняя	18,5±3,9	9,2±1,8	15,2±4,0	2,4±0,4	24,5±2,9
Поздняя	74,9±9,1	33,0±4,9	90,2±12,0	3,1 ±0,9	27,1±3,2
Лютеиновая (20-21)	51,8±4,7	18,3±3,8	76,3±8,1	14,0±2,7	26,5±3,0

Тесты функциональной диагностики.

Однако определение содержания гормонов в сыворотке крови само по себе далеко не всегда обеспечивает адекватную оценку функционального состояния эндокринной системы, ибо при этом не учитывается содержание сексостероидсвязывающих глобулинов и альбуминов и, соответственно, удельный вес гормонов, находящихся в свободном и связанном состоянии, а также состояние рецепторного звена репродуктивной системы, т.е. способность органов-мишеней воспринимать те или иные содержания гормонов.

В этом свете не теряет своей актуальности применение тестов функциональной диагностики, отражающих суммарный эффект — гормональную насыщенность организма и реакцию органов-мишеней на имеющиеся содержания гормонов.

Эти тесты основаны на учете воздействия гормонов яичника на органы-мишени. Так как во время МЦ изменяется секреция эстрогенов и прогестерона, специфический "ответ" тканей гормонально-зависимых органов представляет собой реакцию на суммарное воздействие этих гормонов.

В диагностических целях рекомендуется изучение следующих тестов:

- 1) цитологическое исследование влагалищных мазков;
- 2) изучение свойств цервикальной слизи (количество, кристаллизация ("феномен папоротника"), физико-химические ее свойства ("феномен зрачка"))

и тягучесть);

3) измерение базальной температуры.

Невозможно переоценить диагностическую ценность в практике гинеколога-эндокринолога ультразвукового исследования (УЗИ) матки и яичников, а также оценки гистологического исследования соскоба эндометрия.

Цитологическое исследование влагалищных мазков (кольпоцитология).

Метод основан на изучении циклических изменений эпителия влагалища во время МЦ (влагалищные циклы).

Стенка влагалища состоит из стромы и функционального слоя; последний содержит три слоя клеток слизистой: поверхностный, промежуточный и парабазальный.

Соответственно трем слоям влагалищного эпителия в мазках, взятых с передне-боковой стенки влагалища, различают три вида клеток: поверхностные, происходящие из внешнего слоя, промежуточные — из среднего слоя и парабазальные — из внутреннего слоя эпителия. Количественно соотношение клеток в мазке и их морфологическая характеристика являются основой гормональной цитодиагностики (Арсеньева М.Г., 1977; Novak E.R., Woodruff J.D., 1979).

Степень созревания влагалищного эпителия регулируется гормонами яичника. При низкой продукции половых гормонов влагалищный эпителий теряет свою многослойность и состоит из нескольких рядов парабазальных клеток (в норме — у детей до 4-6 лет и у женщин в менопаузе). При умеренной гормональной стимуляции разрастается промежуточный слой эпителия, при максимальной эстрогенной насыщенности, соответствующей овуляции, отчетливо различаются все три слоя эпителия слизистой влагалища и утолщается поверхностный слой, клетки которого начинают отторгаться. После образования и функционирования желтого тела происходит разрастание и отторжение клеток промежуточного слоя, а во время менструации вместе с отторжением функционального слоя эндометрия происходит и отторжение клеток влагалищного эпителия, относящегося к промежуточным и, отчасти, парабазальным слоям.

Таким образом, влагалищные мазки имеют следующий клеточный состав:

- поверхностные клетки — полигональные, диаметром до 60 мкм, иногда с пикнотичным (бесструктурным) ядром, диаметр последнего превышает 6 мкм. Появляются в мазках при максимальной толщине эпителия;
- промежуточные клетки — овальной или вытянутой, веретенообразной формы, диаметром в пределах 25-30 мкм, с везикулярным ядром (диаметром меньше 6 мкм);
- парабазальные клетки — самые мелкие, диаметром в пределах 15-20 мкм, с крупным ядром, в котором виден четкий хроматиновый рисунок.

Оценка гормонального воздействия производится после микроскопического исследования мазка сначала при малом увеличении (10x10), что дает возможность определить расположение клеток, а затем — при большом (10x20 или 10x40), при котором оцениваются морфологические особенности клеток.

Для интерпретации кольпоцитогамм выводятся индексы созревания, карипикноза и эозинофилии. Кроме того, оценивается морфологическая характеристика клеток — наличие или отсутствие складчатости цитоплазмы, включения и т.д., а также бактериальная флора, лейкоциты, эритроциты, слизь.

Индекс созревания (ИС, числовой индекс) представляет собой процентное соотношение поверхностных, промежуточных и парабазальных клеток. Он записывается в виде трех чисел, из которых первое — процент парабазальных, второе — промежуточных и третье — поверхностных клеток.

Кариопикнотический индекс (КИ) — процентное соотношение поверхностных клеток с пикнотичными ядрами к клеткам, имеющим везикулярные ядра. Этот индекс характеризует эстрогенную насыщенность организма, так как только эстрогенные гормоны вызывают пролиферативные изменения слизистой оболочки влагалища, приводящие к конденсации хроматиновой структуры ядра эпителиальных клеток.

Эозинофильный индекс (ЭИ) — процентное отношение поверхностных клеток с эозинофильно окрашенной цитоплазмой к клеткам с базофильной

цитоплазмой (может быть вычислен только при полихромном методе окрашивания) и также характеризует исключительно эстрогенное воздействие на эпителий влагалища.

В норме показатели индексов кариопикноза и эозинофилии совпадают с кривыми содержания эстрогенов в крови, резко возрастая в период овуляции. Прогестероновая стимуляция оценивается по трехбалльной системе в зависимости от количества скрученных клеток: 3 балла (+++) — большое количество, превышающее 50%; 2 балла (++) — умеренное, в пределах 20-40%, 1 балл (+) — незначительное, меньше 15%; 0 баллов (-) — скрученные клетки не обнаруживаются.

Так же (в баллах) обозначается скученность клеток (количество клеток, образующих скопления по 5 и более).

Цитологическая картина мазков при гормональных расстройствах.

- **Анэстрогенный тип мазка** (атрофический). Обнаруживаются клетки глубоких слоев влагалища — базальные, парабазальные. В мазках встречается обычно много лейкоцитов, так как в связи с отсутствием эстрогенов снижается реактивность слизистой влагалища. За счет ранимости слизистой влагалища обнаруживаются и эритроциты. Физиологически такие мазки характерны для препубертатного периода и для поздней постменопаузы.

- **Гипоэстрогенный тип мазка.** Нет стабильной кольпоцитологической картины. В зависимости от степени снижения эстрогенной насыщенности мазки могут состоять из различного количества поверхностных, промежуточных, базально-парабазальных клеток. Критерием для гипоэстрогенного типа мазка является то, что в процессе динамического обследования женщины эозинофильный индекс не превышает 15%, кариопикнотический — 50%. Чем ниже уровень эстрогенов, тем меньше в мазках поверхностных клеток, увеличивается число клеток глубоко лежащих слоев слизистой влагалища.

В зависимости от данных морфологии клеток различают 4 степени эстрогенной стимуляции по Шмитту (Schmitt).

- I степень — влагалищный мазок состоит исключительно из базальных клеток;
- II степень — только из парабазальных клеток;
- III степень — из промежуточных клеток;
- IV степень — из поверхностных клеток.

По этой схеме легко обозначаются отдельные переходные и промежуточные состояния. Например, если в кольпоцитологическом заключении указывается II-III степень эстрогенной насыщенности, то мазок состоит из парабазальных и промежуточных клеток, с преобладанием парабазальных.

Гипоэстрогения может быть циклической и ациклической, что можно выявить на основании динамического исследования мазков. При этом циклическая гипоэстрогения сопровождается определенными колебаниями ЭИ и КПИ. Следовательно, несмотря на снижение уровня эстрогенов, ритм изменения клеток даже в ответ на небольшие циклические колебания гормонов сохранен.

При ациклической гипоэстрогении указанных колебаний показателей не наблюдается.

- **Гиперэстрогенный тип мазка.** Мазок состоит исключительно из плоских поверхностных клеток, с резким истончением цитоплазмы, вакуолизацией и складчатостью ее. Некоторые клетки могут быть фрагментированы, вследствие чего наблюдаются обрывки клеток, голые ядра. Почти во всех клетках ядра пикнотические, ЭИ составляет 70-80%, КПИ — до 100%.

Описанный выше мазок иногда называют чистым гиперэстрогенным. При сохранении двухфазного цикла на фоне гиперэстрогении во II фазе цикла может наблюдаться смешанный гиперэстрогенный тип мазка. Особенностью этого мазка является то, что во время прогестероновой фазы, наряду с признаками выраженного прогестеронного действия (сгруппированность и складчатость клеток, появление лейкоцитов), отмечаются признаки повышенной эстрогенной активности: ЭИ и КПИ сохраняют высокие величины, как и в I фазе.

- **Гиполютеиновый тип мазка.** Следует указать, что нет так называемых

"алютеиновых" типов мазков. Даже если не происходит овуляция и не образуется желтое тело (т.е. при ановуляторных циклах) выявляются мазки с различной степенью эстрогенной и прогестероновой стимуляции.

При гиполютеинизме, который может наблюдаться во II фазе цикла, наряду с признаками прогестероновой стимуляции (складчатость, скрученность и сгруппирование клеток, появление лейкоцитов), сохраняется высокий КПИ при снижении ЭИ. Кроме того, может укорачиваться прогестероновая фаза цикла. В связи со скудными цитологическими данными, характеризующими недостаточность желтого тела, для диагностики этого состояния важное значение имеют данные ректальной температуры и определения прогестерона в сыворотке крови в эту фазу.

- **Гиперлютеиновый тип мазка** напоминает мазки при беременности: клетки расположены группами, складчатые, удлиненные, напоминают ладьи, поэтому их называют ладьевидными клетками. Нередко наблюдается большое количество палочек Додерлейна, что приводит к цитолизу. ЭИ составляет 30%, КПИ — 40%.

- **Андрогенный тип мазка.** Выделяют мазки "чистого" андрогенного типа и комбинированного (или смешанного) андрогенного воздействия.

При *чистом андрогенном воздействии* (атрофический андрогенный тип мазка) встречаются, главным образом, базальные и парабазальные клетки. В отличие от обычных клеток, они несколько крупнее, протоплазма их окрашивается бледно, как бы "вымытая", часто содержит одну или несколько вакуолей, которые достигают иногда значительных размеров. Клеточные ядра пузырьковидные, светлые, бедные хроматином, хроматиновая субстанция располагается неравномерно. Обнаруживаются также клетки с двумя ядрами. Лейкоциты в мазках отсутствуют или число их значительно уменьшено. Мазки чистые, имеют вид промытых водой. Подобные мазки чистого андрогенного воздействия при гинекологической патологии не наблюдаются.

При *смешанном андрогенно-эстрогенном воздействии* (андрогенный пролиферативный тип мазка) характер мазков зависит от соотношения эстроге-

нов и андрогенов, так как андрогены оказывают определенное антиэстрогенное воздействие на эпителий. Под влиянием андрогенов снижаются ЭИ и КПИ, уменьшаются клетки поверхностных слоев, увеличиваются клетки глубоких слоев влагалищного эпителия (парабазальные и промежуточные). Клетки промежуточного типа становятся складчатыми, загнутыми, появляются клетки навиккулярного типа. Расположение клеток изолированное, мазок выглядит чистым. Цитоплазма клеток равномерно бледная, встречаются вакуоли. Хроматиновая сеть неясная, расположение хроматина неравномерное. Усиление андрогенного воздействия приводит к пролиферации клеток промежуточного слоя, богатых гликогеном. Вследствие усиленного выделения молочной кислоты пролиферирующими влагалищными эпителиальными клетками развивается большое количество палочек Дедерлейна, которые вызывают сильный цитолиз. От мазков прогестеронового типа такие мазки отличаются незначительной десквамацией эпителия и чистотой мазка. Большие дозы прогестерона способны также вызывать препикноз ядер промежуточных клеток, чего не наблюдается при андрогенном воздействии.

•**Смешанный андрогенно-прогестероновый тип мазка** наблюдается довольно редко. Андрогены усиливают влияние прогестерона. При слабом и умеренном андрогенном воздействии мазки прогестеронового вида остаются неизменными. При усилении андрогенного влияния проявляются характерные цитологические признаки: чистая, бледно окрашенная цитоплазма, бледное, пузырьковидное ядро с сетчатой структурой хроматина. Неизменными остаются лейкоцитоз и цитолиз.

Базальная температура.

Базальная (ректальная) температура также является одним из тестов функциональной диагностики яичников. Тест основан на гипертермическом влиянии прогестерона на терморегулирующий центр гипоталамуса.

Нормальная ректальная температура имеет две хорошо различимые фазы: фазу относительной гипотермии (ниже 37° в пределах $36,3-36,8^{\circ}$) после менструации и фазу относительной гипертермии ($37-37,4^{\circ}$) во II половине менст-

руального цикла, что соответствует функции желтого тела (влиянию прогестерона). Разница между гипотермической и гипертермической температурами в норме составляет 0,4-0,6°. Резкое снижение температуры к концу I фазы соответствует самому высокому уровню выделения эстрогенов в организме женщины, и считают, что это связано с процессом овуляции. Овуляторный процесс является соединяющим звеном между гипотермической и гипертермической фазами базальной температуры. За 1-2 дня до наступления менструации базальная температура обычно падает.

Различают 5 типов кривых базальной температуры:

- **Первый тип** температурной кривой — с хорошо выраженным повышением температуры во II половине цикла, во многих случаях с заметным "овуляторным" падением температуры и снижением ее перед менструацией. Такая кривая характерна для нормального двухфазного цикла.

- **Второй тип** — со слабо выраженным повышением температуры (до 0,3°) во II половине цикла. Такая кривая также встречается чаще при двухфазном цикле. Иногда она может указывать на недостаточность функции желтого тела.

- **Третий тип** — с повышением температуры незадолго до начала менструации и без снижения ее перед менструацией. Такая кривая характерна для двухфазного цикла с укорочением и недостаточностью лютеиновой фазы.

- **Четвертый тип** — "монотонная гипотермическая" температурная кривая, характерная для ановуляторного цикла. Иногда может наблюдаться и при других нарушениях менструального цикла.

- **Пятый тип** — атипичная температурная кривая, с большими размахами температуры, без заметного подъема во II фазу цикла.

Симптом кристаллизации шеечной слизи (симптом "папоротника").

Феномен папоротника обуславливается кристаллизацией солей цервикальной слизи. Феномен подвергается изменениям в зависимости от фазы цикла. Степень выраженности этого феномена прямо пропорциональна эстрогенной активности.

С 1-го по 5-6-й день двухфазного менструального цикла слизь имеет аморфный вид, кристаллизация отсутствует.

На 7-8-й день цикла появляются слабые следы кристаллизации.

С 9-го дня цикла степень выраженности кристаллизации постепенно усиливается, достигая максимума к моменту овуляции.

После овуляции начинается разрушение листа папоротника на отдельные "фрагменты" и в период расцвета желтого тела (на 21-й день) он приобретает аморфный вид.

Техника получения цервикальной слизи: после предварительного удаления ватным тампоном влагалищного содержимого из цервикального канала пинцетом производится забор слизи на предметное стекло, высушивается на воздухе и исследуется под микроскопом.

Степень выраженности симптома папоротника определяется показателями:

(-) — кристаллизация отсутствует, слизь аморфная;

(+) — кристаллизация со смазанным нечетким рисунком в виде отдельных стеблей и игл кристаллов;

(++) — четко выраженная структура листа папоротника с тонким и ясным рисунком;

(+++) — крупные кристаллы, массивные стебли, ветви расходятся под углом 90°.

Симптом "зрачка".

В течение менструального цикла под действием половых гормонов происходят изменения шейки матки и цервикальной слизи. Эстрогены стимулируют секрецию цервикальной слизи, а прогестерон угнетает и вызывает сгущение слизи. Эти изменения могут служить в качестве ориентировочного теста функциональной деятельности яичников.

На 8-9-й день двухфазного менструального цикла наружное отверстие цервикального канала начинает расширяться, в нем появляется стекловидная прозрачная слизь. Расширение достигает максимума (в диаметре 0,25-0,3 см) к моменту овуляции. Форма зева в это время бывает овальная или округлая и напоминает зрачок, откуда и произошло наименование симптома "зрачка".

На 15-16-й день цикла просвет цервикального канала начинает сужаться, а на

20-21-й день — закрывается.

Степень выраженности феномена зрачка обозначают следующим образом:

(+) — раскрытие цервикального канала в виде узкой полоски или точки, выполненной прозрачной стекловидной слизью;

(++) — раскрытие цервикального канала до 0,2 см в диаметре;

(+++) — раскрытие цервикального канала до 0,3 см в диаметре, с обильным отделением прозрачной стекловидной слизи и по времени совпадает с овуляцией.

Сохранение симптома "зрачка" в течение всего менструального цикла следует трактовать как ановуляцию.

Функциональные тесты с гормонами при эндокринных

нарушениях. Важной задачей диагностики эндокринных нарушений является установление уровня патологического процесса нейроэндокринных расстройств менструальной функции. При этом следует отметить, что заболевания яичников, коры надпочечников и гипофиза часто имеют сходную клиническую картину.

Функциональные тесты с гормонами, в том числе с половыми стероидными и гонадотропными, могут служить достаточно надежным методом дифференциальной диагностики на

этапе постановки диагноза и, в некоторых случаях, исключить необходимость более сложных и трудоемких клинико-лабораторных исследований.

Тесты с гормонами основаны на учете специфических реакций, вызываемых в организме, и по механизму действия их можно разделить на 3 группы: тесты на стимуляцию, на подавление и на избирательность действия гормона, основанные на учете воздействия гормонов яичника на органы-мишени.

Тесты на стимуляцию.

1. Прогестероновая проба.

Цель. Для дифференциальной диагностики маточной и яичниковой форм аменореи и для выяснения эстрогенной активности яичников. Проба основана на способности прогестерона вызывать секреторные изменения эндометрия с последующим менструальноподобным кровотечением в случае, если эн-

дометрий достаточно подготовлен эстрогенами и имеет нормальную чувствительность к прогестерону.

Методика. Ежедневно в течение 6 дней микронизированный прогестерон 100-200 мг (утрожестан) или синтетические гестагены — 6 дней (дуфастон по 10-20 мг).

Положительная проба — появление менструальноподобного кровотечения через 2-3-4 дня после отмены препарата исключает маточный генез аменореи, свидетельствует о достаточной эстрогенной активности яичников и указывает на недостаточность желтого тела. Но эта проба не раскрывает причину: является ли абсолютная или относительная недостаточность следствием поражения самих яичников или же отсутствия стимуляции со стороны гипофиза.

Отрицательная проба может быть при эстрогенной недостаточности или при маточной форме аменореи. Эта проба по мере совершенствования диагностической техники теряет свою значимость. Так, определяя при ультразвуковом исследовании состояние эндометрия, следует учитывать, что при атрофичном эндометрии (толщина до 8 мм) проведение пробы нецелесообразно, ибо она заведомо будет отрицательной.

2. Эстрогенная проба (самостоятельно редко применяется).

Цель. Повысить рецептивность эндометрия.

Методика. Применяют эстрогенные гормоны: чаще всего пероральные эстрогены — эстрадиола-валерат 2 мг (прогинова) или трансдермальный 17 β -эстрадиол 1,5-2 мг (эстрожель, дивигель).

Положительная проба — появление кровянистых выделений не позже 8-10 дней после отмены препарата.

3. Эстрогенно-прогестероновая проба.

Цель. Для дифференциальной диагностики яичниковой и маточной форм аменореи.

Методика. Применяют эстрогенные гормоны (дозы и препараты см. выше), под контролем тестов функциональной диагностики, до появления феномена "зрачка", кристаллизации шеечной слизи и увеличения КПИ до 60-70%, но не

менее 14 дней. Затем назначают прогестагены в указанных выше дозах в течение 6 дней.

Положительная проба — появление менструальной реакции указывает на отсутствие маточной формы аменореи, свидетельствует о первичной яичниковой или вторичной (гипоталамо-гипофизарной) недостаточности.

Отрицательная проба — отсутствие менструальной реакции указывает на маточную форму аменореи (туберкулезный эндометрит, атрофия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития матки).

4. Проба с хорионическим гонадотропином.

Цель. Выяснить, является ли ановуляторный цикл первично-яичниковым или связан с недостаточностью ЛГ гипофиза. Проба основана на способности ХГ стимулировать активность функционально полноценных яичников, что приводит к усиленному образованию половых гормонов. Для исключения отрицательной реакции, связанной с недостаточностью ФСГ, эту пробу рекомендуют проводить при наличии достаточной эстрогенной активности яичников.

Методика. Применяют хорионический гонадотропин по 1000-2000 ед. внутримышечно ежедневно в течение 4-5 дней. При наличии ритмичных менструаций пробу начинают с 11 -12-го дня цикла, при аменорее или опсоменорее — независимо от времени.

Результаты проверяются: по повышению базальной температуры на 0,4-0,7°, появлению "прогестеронового" типа влагалищного мазка, исчезновению феномена кристаллизации шеечной слизи, а также по появлению менструальноподобного кровотечения через 10-14 дней после отмены препарата.

Положительная проба указывает на недостаточность ЛГ гипофиза и нормальную чувствительность к нему яичников. Появление кровотечения указывает также на нормальное состояние эндометрия.

Отрицательная проба указывает на первичное поражение яичников.

5. Проба с фолликулостимулирующим гормоном.

Цель. Выяснить, имеется ли первичное или вторичное, вследствие отсутствия

гипофизарной стимуляции, поражение яичников.

Эта проба обычно проводится при аменореях на фоне выраженного снижения или отсутствия эстрогенной активности яичников, на что указывает атрофический тип реакции влагалищного мазка и отсутствие феномена кристаллизации шейечной слизи.

Методика. Применяют сывороточный гонадотропин по 500-1000 ед. в течение 7 дней или пергонал-500 по 500-1000 ед. в течение 10 дней внутримышечно ежедневно.

Результаты проверяют по увеличению КПИ до 60-70%, появлению феномена кристаллизации шейечной слизи, симптома "зрачка" и растяжению слизи до 12-15 см.

Положительная проба указывает на аменорею гипофизарного характера, т.е. на вторичную недостаточность яичников.

Отрицательная проба указывает на аменорею яичникового происхождения.

Тесты на избирательность действия гормонов.

1. Проба с хорионическим гонадотропином (ХГ).

Цель. Для выяснения генеза гиперандрогении. Проба основана на непосредственной стимуляции функции яичников и, соответственно, увеличении продукции яичниковых андрогенов.

Методика. Определяют исходную экскрецию 17-КС и назначают ХГ по 1500-2000 ед. внутримышечно в течение 4-5 дней.

Положительная проба — увеличение экскреции 17-КС на 50% и более наблюдается при яичниковом генезе (гиперандрогении).

Отрицательная проба — отсутствие изменения экскреции андрогенов позволяет допустить надпочечниковое происхождение гиперандрогении.

2. Проба с эстроген-гестагенными препаратами и АКТГ.

Цель. Для выяснения генеза гиперандрогении.

Методика. Определяют исходную экскрецию 17-КС и 17-ОКС и назначают в течение 10 дней один из монофазных эстроген-гестагенных препаратов по 2

таблетки, затем одновременно вводят по 25-40 ед. АКТГ в течение 3 дней.

При яичниковом генезе заболевания после приема эстроген-гестагенных препаратов экскреция 17-КС снижается на 50% и более, после добавления АКТГ экскреция 17-КС увеличивается в 2 раза, а 17-ОКС — в 3 раза.

При надпочечниковой гиперандрогении после приема эстроген-гестагенных препаратов экскреция 17-КС снижается незначительно и после добавления АКТГ резко возрастает при незначительном повышении экскреции 17-ОКС.

Метод ультразвуковой диагностики.

В связи с высокой информативностью и доступностью в повседневную клиническую практику гинекологов-эндокринологов прочно вошел метод ультразвуковой диагностики. Одним из важных достижений последнего десятилетия стало внедрение трансвагинального ультразвукового сканирования, применение которого значительно расширило возможности диагностики не только анатомических особенностей, но и дисгормональных состояний матки и придатков.

При сравнительном анализе трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии очевидны существенные преимущества последней, обусловленные возможностью ее использования при ожирении, спаечном процессе, отсутствии необходимости наполнения мочевого пузыря, а также большей информативностью. Применение трансвагинальной эхографии позволяет не только более точно определять размеры анатомических образований, но и более тщательно исследовать их структуру.

В норме при ультразвуковом исследовании матка имеет грушевидную форму, уплощенную в передне-заднем размере. Эхоплотность миометрия оценивается как низкая и не меняется в разные фазы МЦ. Размеры матки широко варьируют в зависимости от возраста и состояния репродуктивной системы. Для правильного определения длины, передне-заднего размера матки и толщины эндометрия используют продольное сечение матки, при котором отражение от эндометрия и слизистой цервикального канала должно визуализироваться на всем протяжении. В репродуктивном периоде размеры матки мак-

симальны и составляют: длина — 3,6-5,9 см, передне-задний размер — 2,8-4,5 см, ширина — 4,6-6,2 см.

При исследовании матки обязательно оценивается состояние эндометрия (толщина, структура, соответствие фазе и дню менструального цикла). Наиболее информативно измерение толщины эндометрия (передне-задний размер М-эхо), максимальное значение которого к концу секреторной фазы составляет 13-15 мм. К моменту овуляции (поздней пролиферации) толщина эндометрия соответствует 8-9 мм. При исследовании эндометрия в постменопаузе необходимо применение только трансвагинальной эхографии, так как при незначительной толщине инволютивного эндометрия (до 5 мм) трансабдоминальное УЗИ является недостаточно информативным и не дает возможности оценить его структуру.

В качестве как скринингового, так и мониторингового метода оценки эндометрия хорошо зарекомендовало себя определение эндометриально-маточного коэффициента (ЭМК) с использованием трансвагинального датчика. Этот коэффициент представляет собой отношение толщины эндометрия (ТЭ) к величине передне-заднего размера матки и дает возможность более объективно оценивать состояние эндометрия, особенно в постменопаузе, учитывая особенности инволютивных процессов в эндо- и миометрии (табл. 6).

У женщин репродуктивного возраста ЭМК в норме составляет $0,24 \pm 0,06$, а при гиперпластических процессах — превышает 0,3.

Таблица 6

Эндометриально-маточный коэффициент у женщин в разные фазы климактерического периода (M±T)

Фазы, их продолжительность (годы)	ЭМК
Пременопауза	
От 1 до 2	$0,22 \pm 0,04$
От 0,5 до 1	$0,23 \pm 0,05$
До 0,5	$0,25 \pm 0,02$
Постменопауза	
До 0,5	$0,23 \pm 0,03$

От 0,5 до 1	0,20±0,03
От 1 до 2	0,11±0,02
От 2 до 5	0,08±0,02
От 5 до 10	0,07±0,01

Изменение структуры и утолщение слизистой матки более 5 мм в постменопаузе при ЭМК, превышающем нормальные величины (см. табл. 6), служит признаком патологии эндометрия и является показанием для отдельного кюретажа матки с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Для изучения яичников используются продольное и поперечное сканирование полости малого таза. При этом измеряются максимальные размеры яичников (длина, ширина, толщина), определяется их объем (длина × ширина × толщина × 0,523), состояние стромы и фолликулярного аппарата (количество и размер фолликулов), а также фолликулярно-стромальное соотношение.

Для определения объемных образований яичника зачастую достаточно применения трансабдоминальной эхографии, в то время как для более подробного исследования структуры яичников (определения степени выраженности фолликулярного аппарата, соотношения стромы и фолликулов, толщины капсулы) предпочтительно использование вагинального трансдьюсера.

Размеры и структура яичников подвержены изменениям в зависимости от возраста, фазы менструального цикла и гормонального гомеостаза женщины. В связи с этим, их эхографическое изображение является переменным.

У женщин детородного возраста нормальные яичники на эхограммах выглядят как образования овальной формы, имеющие среднюю эхогенность. В центре ткань яичника акустически однородна, а по периферии представлена несколькими (обычно от 5 до 15), анэхогенными структурами, которые представляют собой фолликулярный аппарат — созревающие (граафовы) или атрезирующиеся фолликулы. Именно фолликулярный аппарат является эхографическим маркером яичника.

В репродуктивном возрасте эхографические размеры яичников составляют в среднем 30 мм в длину, 25 мм — в ширину и 15 мм — в толщину. Однако в

зависимости от фазы МЦ их размеры могут варьировать в следующих пределах: от 25 до 40 мм — в длину, от 15 до 30 мм — в ширину и от 10 до 20 мм — в толщину.

Наибольшие размеры и, соответственно, объем яичников наблюдаются у женщин в возрастной группе от 30 до 49 лет. В норме объем яичника составляет 1/3 объема матки и не превышает 8 см³, причем в фолликулярной фазе он составляет 4-6 см³, после овуляции — в среднем 3 см³.

Эхография дает уникальную возможность проследить за физиологическими изменениями, протекающими в яичниках во время МЦ, а именно, за созреванием фолликула, овуляцией, возникновением, развитием и регрессом желтого тела.

Тем не менее, несмотря на ряд имеющихся эхографических признаков овуляции, точно предсказать момент ее наступления невозможно, так как все перечисленные признаки свидетельствуют лишь о том, что время овуляции приближается.

Прогностическими признаками овуляции являются:

- наличие доминантного фолликула диаметром более 17 мм;
- выявление в доминантном фолликуле яйценосного бугорка;
- двойной контур вокруг доминантного фолликула;
- фрагментарное утолщение, неровность внутреннего контура доминантного фолликула.

Эхографически овуляция сопровождается либо полным исчезновением доминантного фолликула, либо уменьшением его размера с деформацией структуры стенок и резким изменением внутреннего содержимого — оно превращается из анэхогенного в структуру средней эхогенности. Достаточно характерным признаком овуляции является появление жидкости в дугласовом пространстве.

Если беременность не наступает, возможны несколько вариантов дальнейшего развития желтого тела:

- регресс в белое тело

- увеличение в размерах, обычно до 30 мм, и персистенция в течение 4-8 недель в виде кистозного желтого тела (данный вариант рассматривается как физиологический);

- формирование кисты желтого тела.

Два последних варианта (рис. 2) требуют динамического наблюдения в течение 2-3 последующих МЦ.

К сказанному следует добавить, что желтое тело может существенно увеличить размер яичника, изменить его экоструктуру и кровоток вплоть до имитации эктопической беременности, опухоли или другой патологии. В таких случаях лишь точное знание анамнеза и повторное исследование в первой фазе МЦ помогают избежать диагностических ошибок.

В постменопаузе в связи с угасанием репродуктивной функции размеры яичников уменьшаются. Наряду с этим происходят выраженные морфологические изменения в фолликулярном аппарате, поэтому обнаружение яичников существенно затрудняется.

При трансабдоминальном исследовании примерно на 30-50% снижается возможность визуализации постменопаузальных яичников. Использование трансвагинального датчика позволяет визуализировать яичники в 80-90% случаев. Если же это исследование проводить при частично наполненном мочевом пузыре, то точность выявления возрастает до 93,5%.

Актуальность вопроса о частоте выявления яичников при ультразвуковом исследовании определяется тем, что у женщин старше 40 лет возрастает частота возникновения рака яичников, а раннее выявление рака непосредственно связано с самой возможностью обнаружения яичников.

По мере увеличения продолжительности постменопаузы размеры яичников уменьшаются. Так, к концу первого года аменореи объем яичника составляет около $4,5 \text{ см}^3$, после 5 лет менопаузы — около $2,5 \text{ см}^3$, свыше 10 лет — около $1,5 \text{ см}^3$. Следует подчеркнуть, что выявление у женщин в постменопаузе яичников объемом более 5 см^3 является признаком патологии. Разница в объеме правого и

левого яичников не должна превышать $1,5 \text{ см}^3$. Во время исследования следует обращать внимание на асимметричное увеличение одного из яичников более чем в 2 раза, так как, по мнению N. Campbell (1991), у женщин в постменопаузе это является одним из признаков малигнизации.

В связи с постепенным угасанием гормональной функции яичников наличие единичных мелких фолликулов в течение первых 5 лет постменопаузы не должно расцениваться как патологический процесс. После 5 лет постменопаузы фолликулы не выявляются, а их персистенция должна вызывать определенную настороженность.

Вычисление яичниково-маточного коэффициента (ЯМК) в постменопаузе позволяет определять особенности инволютивных изменений внутренних половых органов и диагностировать патологические процессы. По нашим данным в норме у женщин в пременопаузе ЯМК составляет $0,13 \pm 0,05$, в постменопаузе до 2 лет — $0,2 \pm 0,01$ и после 5 лет менопаузы — $0,24 \pm 0,03$ (табл. 7).

Таблица 7

Яичниково-маточный коэффициент у женщин в разные фазы климактерического периода ($M \pm t$)

Фазы, их продолжительность (годы)	ЯМК
Пременопауза	
От 1 до 2	$0,13 \pm 0,03$
От 0,5 до 1	$0,14 \pm 0,01$
До 0,5	$0,14 \pm 0,01$
Постменопауза	
До 0,5	$0,16 \pm 0,01$
От 0,5 до 1	$0,19 \pm 0,01$
От 1 до 2	$0,22 \pm 0,02$
От 2 до 5	$0,20 \pm 0,04$
От 5 до 10	$0,22 \pm 0,04$

Ультразвуковая диагностика дисгормональной патологии репродуктивной

системы у женщин разных возрастных групп имеет свои особенности. Так, у женщин репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом необходимо проведение не менее двух ультразвуковых исследований, соответственно в I и II фазы менструального цикла. На наш взгляд, наиболее информативно исследование, проводимое на 11-13-й день менструального цикла, т.е. в предовуляторный период и за неделю до предполагаемой менструации. Проведение исследований именно в эти сроки способствует максимальной выявляемости патологии матки и придатков.

При подозрении на внутриматочную патологию ультразвуковое исследование проводят накануне и сразу после окончания менструации, а при патологических выделениях из матки — независимо от дня менструального цикла.

При подозрении на полипоз эндометрия, с целью дифференциальной диагностики с фибромиомой подслизистой локализации рекомендуется применение гидроэхографии. Этот метод также информативен при очаговых изменениях в атрофичном эндометрии, так как позволяет визуализировать рельеф полости матки.

Ультразвуковая эхография является не только одним из основных методов диагностики патологии репродуктивной системы, но и незаменима для проведения мониторинга и определения эффективности проводимой терапии.

Выявление на скрининге утолщение эндометрия более 15-16 мм, ЭМК $>0,3$ в репродуктивном возрасте и более 5 мм, ЭМК $> 0,15$ в постменопаузе, а также изменение его структуры и звукопроводимости являются ультразвуковыми признаками бессимптомной патологии эндометрия и наряду с кровянистыми выделениями из матки у женщин разных возрастных групп являются показанием для применения инвазивных методов исследования эндометрия.

Гистологическое исследование эндометрия.

Наиболее достоверным является гистологический метод исследования эндометрия, ибо морфофункциональное состояние эндометрия определяется действием стероидных гормонов, в частности, эстрогены вызывают пролиферацию, а прогестерон — его секреторные преобразования.

Поскольку эндометрий является наиболее специализированной тканью с особой, биологически обусловленной чувствительностью к стероидным гормонам, то исследование его чрезвычайно важно для оценки эндокринного статуса женщины.

Гистологическое исследование эндометрия, как и других патологически измененных тканей при гинекологических заболеваниях, возможно только при умелом взятии материала для исследования, с учетом особенностей менструального цикла и клинической картины заболевания.

При полном диагностическом выскабливании матки необходимо проводить соскобы отдельно: сначала — цервикального канала, а затем — полости матки, и материал фиксировать в двух различных емкостях. Соскоб лучше всего собирать на чашку Петри, дно которой увлажнено физиологическим раствором, а затем фиксировать в 10% формалине.

При кровотечении, особенно в климактерическом периоде или менопаузе, желательно иметь для исследования соскоб из трубных углов матки, так как именно там чаще локализуются полипозные разрастания эндометрия, которые имеют высокий риск малигнизации. Несмотря на обилие соскоба, он должен быть отправлен на исследование весь.

Хорошо зарекомендовал себя также метод аспирационной биопсии эндометрия с применением пипелей, как менее травматичный и позволяющий получать для гистологического исследования минимально поврежденный эндометрий. Однако, учитывая несколько меньшую диагностическую ценность этого метода по сравнению с отдельным кюретажем матки, он реже используется в скрининговых программах, а чаще для мониторинга состояния эндометрия на фоне гормональной терапии.

При необходимости изучения влияния на эндометрий гормонов яичников, в том числе при выяснении причин бесплодия у женщин, или для контроля результатов гормонотерапии берутся также штриховые соскобы, или цуги. Необходимо, чтобы в полоску штрихового соскоба попала слизистая сверху донизу. Для исследования достаточно иметь 1-2 полоски эндометрия. При маточных

кровотечениях эндометрий должен быть взят с поверхности всех стенок матки. Для формирования правильного гистологического заключения патологоанатом должен быть обязательно информирован о времени выскабливания. Соскоб берется на 5-10-й либо на 21-25-й день (при 28-дневном менструальном цикле), т.е. перед месячными, при подозрении на недостаточность функции желтого тела или ановуляцию. При маточном кровотечении целесообразно проводить выскабливание в самом начале кровотечения, когда эндометрий практически полностью сохранен, или, если это не было сделано, то обязательно указывать в направлении на гистологическое исследование длительность кровотечения. При аменорее (если исключена беременность) показаны повторные штриховые соскобы на протяжении 3-4 недель с промежутками через 1 неделю.

Для оценки функционального состояния эндокринного статуса женщин необходимо учитывать морфологические критерии (параметры), позволяющие установить функцию эндометрия в динамике менструального цикла, т.е. в фолликулиновой (табл. 8) и лютеиновой (табл. 9) фазах. К ним относятся, митозы эпителия желез эндометрия и стромы, вакуолизация эпителия желез эндометрия, секреция желез эндометрия, диаметр просвета железы эндометрия, псевдостратификация и особенность эпителия желез эндометрия, наличие клубочков спиралевидных артерий, прецидуальная реакция, отек стромы эндометрия, наличие апоптозных телец, лимфоцитов, нейтрофилов.

Таблица 8 Морфологические особенности эндометрия в пролиферативной фазе

Признаки	Дни менструального цикла											
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Митозы - эпителий			>1	>1	>1-	<2			2	2	2	
Митозы - строма		>1	2	2	<2	<2	<2	<2	2	2	2	
Вакуоли	0	0	0	0	0	0	0	0	0-1	0-1	1	
Секреция	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Полость (просвет желез)			<50	<50	<50	<50	50	50	50	50	50	
Псевдостратификация	<1	<1	1	<2	<2	<2	2	2	3	3	3	
Эпителий желез	II	II	II	II	II	II	II	ВП	ВП	ВП	ВП	
Спиралевидные сосуды								1-2	1-2	1-2	2	

Пропорция желез в			1/4	1/4								
Предцидуальная	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Отек	0>1	>1	1	1	2	2	1	<1	<1	0	0	0
Апоптозные тельца	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Лимфоциты	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: Ц — цилиндрический эпителий; ВП — высокий призматический эпителий

Таблица 9 Морфологические особенности эндометрия в лютеиновой фазе

Признаки	Дни менструального цикла											
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Митозы - эпителий	1-2	1-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Митозы - строма	2	2	1	1	1	<1	0	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
Вакуоли	1	2	3	2	1-2	0-1	0	0	0	0	0	0
Секреция	0	0	1	1	1-2	2	2	3	>3	3	3	3
Полость (просвет желез - Д), ц	>50	>50	>50	>10	>15	>18	>18	200	200	200	200	200
Псевдостратификация	3	2	0-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Эпителий желез	к,ц	ц	П	к	К	К	К	К	К	К	К	К
Спиралевидные сосуды эндометрия						еди	увеличиваю	клубочки				
Пропорция желез в	<1/	<1/	<1/	<1/	1/4	1/4	1/4	«1/	1/3			
Предцидуальная реакция	0	0	0	0	0	0	0	0-1	1-2	2	>2-3	3
Отек	0	0	0	0	0	1	3	3	2	<2	1	0

Апоптозные тельца	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	>4
Лимфоциты	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3

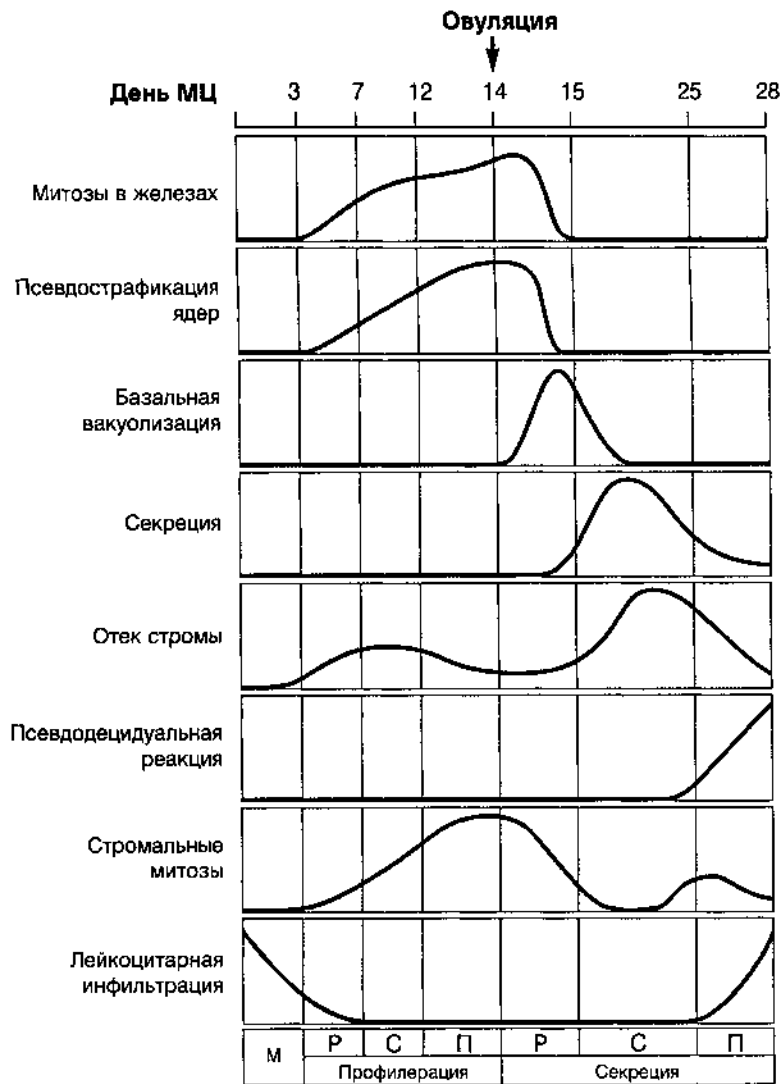
Примечание: П—призматический эпителий; К—кубический эпителий; Ц—цилиндрический эпителий

При этом в фолликулиновой фазе важно учитывать динамику таких критериев, как митозы эпителия желез и стромальных клеток, псевдостратификация эпителия желез, отек стромы, обусловленные эстрогенным влиянием.

Для оценки полноценности лютеиновой фазы важную роль играют изменения и рост желез, наличие секрета желез эндометрия; рост клубочков спиралевидных артерий, прецидуальная реакция стромы эндометрия, появление апоптозных телец, которые учитываются ранговым методом по балльной системе от 0 до 3-х, где 0 — нет изменений, 1 — начальные изменения, 2 — изменения, захватывающие до 50% ткани эндометрия, 3 — > 50% ткани эндометрия (см. табл. 9).

Циклические изменения, вызываемые половыми гормонами яичников, наиболее выражены в функциональном слое эндометрия. Базальный же слой эндометрия существенных изменений в цикле не претерпевает и в норме не отторгается во время менструации: в базальном слое локализуются стволовые клетки, которые обеспечивают регенерацию эпителиальных структур эндометрия после каждого менструального кровотечения.

Циклические превращения функционального слоя эндометрия протекают соответственно яичниковому циклу в несколько последовательных стадий (рис. 4).



Примечание: Р — ранняя, С — средняя, П — поздняя.

Рисунок 4. Гистологические изменения в зависимости от фазы менструального цикла.

Как известно, различают I фазу — фазу пролиферации (ранняя стадия — 5-7-й день, средняя — 8-10-й день, поздняя — 10-14-й день) и II фазу, фазу секреции (ранняя — 15-18-й день, первые признаки секреторных превращений; средняя — 19-23-й день, наиболее выраженная секреция; поздняя — 24-26-й день, начинающийся регресс, регресс с ишемией — 26-27-й день), III фазу, фазу кровотечения или менструации (десквамация — 28-2-й день и регенерация — 3-4-й день). В норме фаза пролиферации продолжается 14 дней. Возникающие в эту фазу изменения в эндометрии обусловлены действием нарастающего количества

эстрогенов, секретируемых растущим и созревающим фолликулом.

В ранней стадии фазы пролиферации (5-7-й день цикла) эндометрий тонкий, деление функционального слоя на зоны отсутствует, поверхность его выстлана уплощенным цилиндрическим эпителием, имеющим кубическую форму. Железистые крипты в виде прямых или слегка извитых трубочек с узким просветом, на поперечных срезах имеют круглую или овальную форму. Эпителий железистых крипт призматический, ядра овальные, расположены у основания, хорошо окрашиваются, апикальный край эпителиальных клеток в световом микроскопе представляется ровным, четко очерченным.

В средней стадии фазы пролиферации нарастает активность щелочной фосфатазы в эндометрии. В строме отмечаются явления отека, разрыхления. Цитоплазма стромальных клеток становится более различима, ядра их выявляются довольно отчетливо, по сравнению с ранней стадией нарастает число митозов. Сосуды стромы по-прежнему единичны, с тонкими стенками.

В поздней стадии фазы пролиферации (11-14-й день цикла) отмечается некоторое утолщение функционального слоя, однако деление на зоны еще отсутствует. Поверхность эндометрия выстлана высоким цилиндрическим эпителием. Железистые структуры приобретают более извитую, штопорообразную форму, более тесно прилегают друг к другу, чем в предыдущих стадиях. Эпителий железистых крипт — высокий цилиндрический. Апикальные края его представляются при световой микроскопии ровными, четкими. При электронной же микроскопии обнаруживаются микроворсинки, представляющие собой плотные цитоплазматические отростки, покрытые плазматической мембраной. Увеличиваясь в размерах, они создают дополнительную площадь для распределения ферментов. Как раз в эту стадию активность щелочной фосфатазы достигает своего максимума.

В конце фазы пролиферации при светооптическом исследовании обнаруживаются мелкие субнуклеарные вакуоли, в которых определяются мелкие гранулы гликогена. Гликоген в этой стадии образуется в связи с

предовуляторной секрецией гестагенов в достигшем зрелости фолликуле. Спиральные артерии стромы, которые подрастают из базального слоя в среднюю стадию фазы пролиферации, еще не сильно извиты, поэтому в гистологических срезах обнаруживаются лишь один-два перерезанных поперек сосуда с тонкими стенками.

Таким образом, эстрогены одновременно с пролиферацией клеток эпителия стимулируют в течение фазы пролиферации развитие секреторного аппарата клетки, подготавливая его для дальнейшей полноценной функции в фазе секреции. Этим и объясняется последовательность событий, имеющая глубокий биологический смысл. Вот почему без предварительного воздействия эстрогенов на эндометрий прогестерон практически не действует. На сегодня выявлено, что рецепторы прогестерона, обеспечивающие чувствительность к этому гормону, активируются предшествующим действием эстрогенов.

Фаза секреции, непосредственно связанная с гормональной активностью желтого тела и соответствующей секрецией прогестерона, длится 14 дней. Укорочение или удлинение фазы секреции более чем на два дня у женщин, находящихся в репродуктивном возрасте, следует рассматривать как патологическое состояние, поскольку такие циклы, как правило, оказываются ановуляторными. Колебания секреторной фазы от 9 до 16 дней могут иметь место в начале или в конце репродуктивного периода, т.е. при становлении или угасании маточно-овариального цикла.

В диагностике 1-ой недели секреторной фазы особое значение приобретают изменения в эпителии, позволяющие говорить о произошедшей овуляции. Характерные изменения 1-ой недели в эпителии связаны с нарастающей функцией желтого тела.

На 2-ой неделе день прошедшей овуляции наиболее точно может быть определен по состоянию клеток стромы. Изменения 2-ой недели в строме связаны с наивысшей функцией желтого тела и наступающего затем его регресса и снижения концентрации прогестерона.

В раннюю стадию фазы секреции (на 15-18-й день цикла) толщина эндометрия

заметно нарастает по сравнению с фазой пролиферации. Самым характерным признаком наступления фазы секреции — ее ранней стадии — является появление в эпителии желез субнуклеарных вакуолей. При обычном светооптическом исследовании проявление секреции в виде субнуклеарных вакуолей наблюдается обычно на 16-й день цикла, что свидетельствует о свершившейся овуляции и выраженной гормональной функции менструального желтого тела. К 17-му дню цикла (3-й день после овуляции) гранулы гликогена содержатся в большинстве желез и располагаются на одном уровне в базальных отделах клеток под ядром. В результате этого и ядра, находящиеся над вакуолями, также располагаются в ряд, на одном уровне. Затем на 18-й день (4-й день после овуляции) гранулы гликогена перемещаются в апикальные отделы клеток, как бы обходя ядро. В результате этого ядра вновь словно опускаются вниз к основанию клетки. Нередко к этому сроку ядра в различных клетках оказываются на разных уровнях. Изменяется и их форма — они становятся более округлыми, митозы исчезают. Цитоплазма клеток становится базофильной, в апикальной части их выявляются кислые мукополисахариды.

Наличие субнуклеарных вакуолей является признаком свершившейся овуляции. Однако надо помнить, что они отчетливо выявляются при световой микроскопии спустя 36-48 часов после овуляции. Следует учитывать, что субнуклеарные вакуоли могут наблюдаться и при других ситуациях, характеризующихся действием прогестерона. При этом, однако, они не будут выявляться однотипно во всех железах, и форма и величина их будут различны. Так, нередко субнуклеарные вакуоли обнаруживаются в отдельных железах в ткани "смешанного" гипопластического и гиперпластического эндометрия.

Наряду с субнуклеарной вакуолизацией для ранней стадии фазы секреции характерно изменение конфигурации железистых крипт: они извилисты, расширены, однотипны и правильно расположены в рыхлой, несколько отечной строме, что свидетельствует о действии прогестерона на стромальные элементы. Спиральные артерии в раннюю стадию фазы секреции приобретают более

извитой вид, однако "клубков", характерных для последующих стадий секреции, еще не наблюдается.

В средней стадии фазы секреции (19-23-й день цикла) в эндометрии отмечаются наиболее выраженные секреторные превращения, которые происходят в результате наивысшей концентрации гормонов желтого тела. Функциональный слой при этом утолщен. В нем отчетливо прослеживается подразделение на спонгиозный (губчатый) или глубокий и компактный или поверхностный слой. В компактном слое железистые крипты менее извиты, преобладают клетки стромы, эпителий, выстилающий поверхность компактного слоя, высокий призматический, не секреторирующий. Железистые крипты штопорообразной формы довольно тесно прилежат друг к другу, просветы их все более расширяются, особенно к 21-22-му дню цикла (то есть к 7-8-му дню после овуляции) и становятся более складчатыми. Процесс выделения гликогена путем апокриновой секреции в просвет желез заканчивается к 22-му дню цикла (8-й день после овуляции), что приводит к образованию больших, растянутых желез, заполненных хорошо различимыми при окраске на гликоген мелкодисперсными гранулами.

В строме в среднюю стадию фазы секреции возникает децидуальноподобная реакция, отмечаемая главным образом вокруг сосудов. Затем децидуальная реакция из островкового типа приобретает диффузный характер, в особенности в поверхностных отделах компактного слоя. Соединительнотканые клетки становятся крупными, округлой или полигональной формы, напоминают вид торцовой мостовой, на 8-й день после овуляции в них обнаруживается гликоген.

Самым точным индикатором средней стадии фазы секреции, свидетельствующим о высокой концентрации прогестерона, являются изменения спиральных артерий, которые в среднюю стадию секреции резко извиты и образуют "клубки". Они обнаруживаются не только в спонгиозном, но и в самых поверхностных отделах компактного слоя, поскольку с 9-го дня после овуляции отек стромы уменьшается, то к 23-му дню цикла клубки спиральных

артерий уже выражены наиболее четко. Наличие развитых спиральных сосудов в функциональном слое эндометрия считается одним из наиболее достоверных признаков, определяющих полноценное прогестероновое воздействие. Слабое же развитие "клубков" спиральных сосудов в эндометрии секреторной фазы расценивается как проявление недостаточности функции желтого тела и недостаточной подготовленности эндометрия к имплантации.

Структура эндометрия секреторной фазы средней стадии на 22-23-й день цикла может наблюдаться при длительной и повышенной гормональной функции менструального желтого тела, т.е. при персистенции желтого тела (в подобных случаях бывает особенно сильно выражена сочность и децидуальноподобное превращение стромы, а также секреторная функция желез), или в ранние сроки беременности в течение первых дней после имплантации — при маточной беременности за пределами зоны имплантации; а также равномерно во всех участках слизистой оболочки тела матки при прогрессирующей внематочной беременности.

Поздняя стадия фазы секреции (24-27-й день цикла) наступает в том случае, если оплодотворение яйцеклетки не произошло и беременность не наступила. В этом случае на 24-й день цикла (10-й день после овуляции) трофика эндометрия в связи с началом регресса желтого тела и, соответственно, снижением концентрации прогестерона нарушается, и в нем развивается целый ряд дистрофических процессов, т.е. в эндометрии возникают изменения регрессивного характера.

При обычной светооптической микроскопии за 3-4 дня до ожидаемой менструации (на 24-25-й день цикла) отмечается уменьшение сочности эндометрия вследствие потери им жидкости, наблюдается сморщивание стромы функционального слоя. Железы вследствие сморщивания стромы эндометрия становятся еще более складчатыми, тесно располагаются друг к другу и приобретают на продольных срезах пилообразные, а на поперечных — звездчатые очертания. Наряду с железами, в которых секреторная функция уже пре-

кратилась, всегда имеется некоторое количество желез со структурой, соответствующей более ранним стадиям секреторной фазы. Эпителий железистых крипт характеризуется неравномерной окраской ядер, часть из которых пикнотична, в цитоплазме появляются мелкие капли липидов.

В этот период в строме предецидуальные клетки сближаются друг с другом и выявляются не только в виде островков вокруг клубков спиральных сосудов, но и диффузно по всему компактному слою. Среди предецидуальных клеток обнаруживаются мелкие клетки с темными ядрами — эндометриальные зернистые клетки, которые, как показали электронно-микроскопические исследования, трансформируются из соединительнотканых клеток, т.е. более крупных предецидуальных клеток, которые располагаются преимущественно в компактном слое. При этом отмечается обеднение клеток гликогеном, ядра их становятся пикнотичными.

На 26-27-й день цикла в строме можно обнаружить расширение капилляров згубные кровоизлияния в поверхностных слоях. Это связано с тем, что по мере развития цикла спиральные артериолы удлиняются быстрее, чем увеличивается толщина эндометрия, так что сосуды приспособляются к эндометрию за счет повышения извилистости. В предменструальный период спирализация становится такой выраженной, что замедляет кровоток и вызывает стаз и тромбоз. Этот момент, наряду с рядом других биохимических процессов, объясняет эндометриальный некроз и дистрофические изменения кровеносных сосудов, которые приводят к менструальному кровотечению. Незадолго до начала менструации расширение сосудов сменяется спазмом, который объясняют действием различных типов токсических продуктов распада белка или других биологически активных веществ на фоне падения уровня прогестерона. Фаза кровотечения, менструация (28-4-й день цикла), характеризуется сочетанием процессов десквамации и регенерации.

Чрезвычайно важным в отношении тактики ведения пациенток является отмечаемое гистологически наличие лейкоцитарной инфильтрации в сочетании с другими признаками воспалительного процесса, который достаточно часто

остаётся незамеченным клиницистом. Именно нелеченный воспалительный процесс, особенно неспецифической этиологии, является частой причиной нечувствительности гиперплазированного эндометрия к гестагенам.

Таким образом, как видно из представленных данных, гистологическое исследование эндометрия необходимо для оценки эндокринного статуса женщины, и изменения в эндометрии необходимо учитывать для адекватного определения механизмов развития той или иной патологии в репродуктивной системе.

Контрольные вопросы:

1. Какова последовательность сбора анамнеза у гинекологических больных?
2. Каковы особенности специального анамнеза?
3. Что подразумевается под репродуктивной функцией?
4. Как проводят специальное гинекологическое исследование?
5. Какие лабораторные методы диагностики применяют в гинекологии? Каково назначение каждого из них?
6. Как и когда проводят УЗИ?
7. Что представляют собой эндоскопические методы диагностики, применяемые в гинекологии? Каковы их особенности и показания к ним?
8. Какие рентгенологические методы наиболее распространены в практике гинеколога? Каковы показания к ним?
9. Что такое проба с пулевыми щипцами?
10. Как и с какой целью проводят кульдоцентез?
11. Какие методы применяются для исследования молочных желез? Какова диагностическая ценность каждого?

12. Перечислите уровни регуляции репродуктивной системы. Что происходит в течение цикла на каждом из них?
13. Какие нейротрансмиттеры вы знаете?
14. Чем цирхоральный ритм отличается от циркадного? В каком ритме выделяется ГнРГ? Что зависит от этого ритма?
15. Что такое гонадотропины? Перечислите их и назовите основную функцию каждого.
16. Как изменяется выработка гонадотропинов в течение цикла?
17. Зачем необходимо пиковое увеличение концентрации ФСГ и ЛГ? Когда, почему и зачем оно происходит?
18. Что происходит в яичнике в течение цикла? Какие гормоны вырабатывает яичник?
19. Что такое атрезия фолликулов?
20. Что происходит с доминантным фолликулом в середине нормального менструального цикла?
21. Что такое желтое тело? Какова его функция? Как долго оно существует?
22. Что такое ХГЧ? Какова его функция? Какой структурой вырабатывается ХГЧ?
23. Какие органы-мишени вы знаете?
24. Перечислите фазы маточного цикла. Что происходит в каждую из них в эндометрии?
25. Какие клинические характеристики имеет нормальный менструальный цикл?

Раздел 2. Нарушение менструальной функции.

Цель: изучить классификацию нарушений менструального цикла, причины, клинические формы, методы профилактики.

Регуляция менструального цикла осуществляется по принципу обратной связи, которая обеспечивается правильным синхронным взаимодействием всех уровней репродуктивной системы. Различные по характеру и тяжести расстройства менструации могут возникать при повреждении одного или нескольких звеньев репродуктивной системы, как центральных, так и периферических, а также при нарушении нейроэндокринной регуляции ее функции на фоне различных хронических заболеваний.

Менструальный цикл - сложный биологический процесс, сопровождающийся циклическими изменениями в организме женщины, наиболее выраженными в половой сфере, целью которых является подготовка организма женщины к беременности. Менструальный цикл принято считать нормальным, если менструации появляются регулярно, с одинаковой продолжительностью, которая может колебаться от 21 до 35 дней.

Понятие «нормы» для менструального кровотечения предусматривает длительность не менее 2 и не более 7 дней, количество теряемой крови около 80 мл, а также отсутствие болевых ощущений, нарушающих образ жизни и трудоспособность или требующих приема лекарственных средств.

В зависимости от характера нарушений менструального цикла выделяют:

- отсутствие менструаций (аменорея);
- гипоменструальный синдром (редкие, короткие, скудные менструации);
- гиперменструальный синдром (частые, длительные, обильные менструации);
- болезненные менструации (дисменорея).

Расстройства менструаций могут развиваться на фоне регулярного цикла (меноррагия) или при нарушенном цикле (метроррагия). В случае сочетания обильных продолжительных менструаций и межменструальных кровотечений говорят о менометроррагии.

В клинической практике выделяют 3 основные группы нарушений менструального цикла: аменорею (англ. - *amenorrhoea*), ДМК (англ. - *dysfunctional uterine bleeding, DUB*), дисменорею (англ. - *dysmenorrhoea*).

Аменорея - отсутствие менструации в течение 3-6 мес и более.

Олигоменорея - скудные менструации, при объеме ежемесячной кровопотери менее 50 мл или продолжительности менее 2 дней.

Опсоменорея - редкие менструации, с интервалом более 35 дней.

Пройоменорея - частые менструации, возникающие с регулярными короткими интервалами менее 21 дня.

Гиперменорея - обильные менструации с ежемесячной кровопотерей более 100-150 мл.

Полименорея - маточное кровотечение продолжительностью более 7 сут.

Меноррагия - обильные менструации с ежемесячной кровопотерей более 100-150 мл без нарушения менструального цикла.

Метроррагия - маточное кровотечение, возникающее вне менструального цикла (межменструальное ациклическое кровотечение).

Менометроррагия - обильные менструации в сочетании с ациклическими маточными кровотечениями.

Дисменорея - болезненные менструации, нарушающие образ жизни и трудоспособность и/или требующие приема лекарственных средств.

Аменорея. Код по МКБ-10.

№91. Отсутствие менструации, скудные и редкие менструации.

№91.0. Первичная аменорея.

№91.1. Вторичная аменорея.

№91.2. Аменорея неуточненная.

№91.3. Первичная олигоменорея.

№91.4. Вторичная олигоменорея.

№91.5. Олигоменорея неуточненная.

Эпидемиология. Наличие регулярных менструаций является показателем здоровья женщины репродуктивного возраста, поэтому развитие аменореи должно быть расценено как сигнал тревоги со стороны женского организма. Ее частота в популяции женщин репродуктивного возраста составляет 3,5%, а доля в структуре нарушений менструального цикла и репродуктивной функции достигает 10-15%.

Классификация. Выделяют физиологическую и патологическую аменорею. Физиологическая аменорея - отсутствие менструаций до менархе, во время беременности и лактации, а также после менопаузы. Во всех остальных случаях аменорея является патологической.

Принципиально важно деление аменореи на первичную и вторичную. Первичной называют аменорею при отсутствии в анамнезе самопроизвольных менструаций по достижении возраста 16 лет. Если в анамнезе есть указание хотя бы на одну менструацию в жизни - аменорея считается вторичной.

Существуют понятия «истинная» (англ. - true amenorrhoea) и «ложная» (англ. - false amenorrhoea) аменорея. Термин «истинная» подразумевает отсутствие менструаций как клинический симптом и/или следствие нарушений на различных уровнях репродуктивной системы. «Ложная» - отсутствие менструаций, которое не связано с нарушениями в репродуктивной системе и, как правило, обусловлено анатомическими причинами.

Существует классификация аменореи на основе оценки состояния функции гипофиза:

- гипергонадотропная (англ. - hypergonadotropic amenorrhoea);
- нормогонадотропная (англ. - eugonadotropic amenorrhoea); гипогонадотропная (англ. - hypogonadotropic amenorrhoea).

Гипергонадотропная аменорея сопровождается повышением уровня гонадотропинов в крови (преимущественно ФСГ), что свидетельствует о нарушении обратной связи в цепи «гипоталамус-гипофиз-яичники» в ответ на первично возникшую яичниковую недостаточность.

Нормогонадотропная аменорея наблюдается при отсутствии отклонений в референсных значениях со стороны гонадотропинов крови, она обусловлена патологическими процессами на уровне органов-мишеней (матка, цервикальный канал, влагалище) и зачастую бывает ложной.

Гипогонадотропная аменорея сопровождается снижением уровня гонадотропинов в крови. При этом первичным является нарушение функции гипофиза с развитием вторичной недостаточности яичников.

Недостатком этой классификации является затруднение в трактовке данных гормональных исследований (например, при получении уровня гормонов, соответствующего верхней или нижней границе нормы), особенно когда результаты других диагностических тестов им противоречат. Вместе с тем ее удобно использовать в качестве промежуточного диагноза при уточнении направления дальнейшего диагностического поиска.

Наиболее проста классификация аменореи по уровням поражения репродуктивной системы:

- корково-гипоталамическая;
- гипофизарная;

- яичниковая;
- маточно-влагалищная.

Выделяют также аменорею при заболеваниях щитовидной железы и при заболеваниях надпочечников. По сути, диагностика аменореи должна быть направлена на выяснение уровня поражения РС, при которой она развилась, и уточнения конкретных нарушений этого звена.

Диагностика. Наиболее информативны следующие методы диагностики (см. гл. 5):

- опрос пациентки;
- объективный осмотр и клиническая антропометрия;
- специальное гинекологическое исследование;
- тест на β -субъединицу ХГЧ;
- УЗИ;
- проба с прогестероном;
- определение концентрации гипофизарных, яичниковых и надпочечниковых гормонов;
- электроэнцефалография;
- МРТ головного мозга, желательно с дополнительным контрастированием сосудистой сети;
- генетическое исследование;
- гистероскопия (при маточной форме аменореи);
- лапароскопия.

О причинах аменореи, не связанных с поражением половых желез, свидетельствуют нормостенический тип телосложения, выраженные вторичные половые признаки.

После исключения с помощью осмотра и УЗИ пороков развития половых органов в пубертатном периоде и беременности в репродуктивном периоде проводят диагностику нейроэндокринных причин аменореи, в том числе уровня первичного поражения репродуктивной системы с определением уровня гормонов аденогипофиза (ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, АКТГ) и половых гормонов (эстрадиол, прогестерон); рентгенографию черепа, турецкого седла и/или МРТ головного мозга с дополнительным контрастированием сосудистой сети, что позволяет выявлять опухоли размером более 5 мм, гипоплазию или аплазию гипофиза и гипоталамуса, аномалии сосудов мозга, эктопию нейрогипофиза.

По показаниям проводят УЗИ молочных желез, щитовидной железы, надпочечников с определением трийодтиронина (T_3), тироксина (тетрайодтиронин, T_4), кортизола, 17-оксипрогестерона, ДЭА-С, ДЭА, глобулина, связывающего половые стероиды; гистеросальпингографию и/или гистероскопию с биопсией эндометрия - при маточной форме; маммографию; а также лапароскопию и биопсию яичников и др.

По необходимости к исследованию привлекают других специалистов - невропатолога, психиатра, эндокринолога, офтальмолога и др.

Дифференциальную диагностику проводят между патологической и физиологической аменореей. Принципиально важно как можно быстрее выявить наличие у пациентки маточной и эктопической беременности и опухолевых процессов, требующих хирургического или комбинированного лечения.

Лечение зависит от возраста пациентки, уровня поражения и причин аменореи.

Цели лечения:

- устранение причины аменореи;

- нормализация менструального цикла;
- лечение основного заболевания для профилактики рецидива.

Прогноз зависит от формы аменореи и цели лечения. Многообразие этиологических факторов и сложный патогенез аменореи определяют необходимость ее рассмотрения для каждого уровня в отдельности.

Аменорея, обусловленная заболеваниями матки, шейки матки и влагалища.

Этиология. Причинами отсутствия менструаций при наличии поражения на уровне органов-мишеней («ложная» нормогонадотропная аменорея) могут являться заращение девственной плевы, аномалии развития влагалища, цервикального канала и матки (стриктура, атрезия или аплазия), а также заболевания, сопровождающиеся дистрофией и/или фиброзом эндометрия (синдром Ашермана, внутриматочные синехии). К этой же группе относится аменорея после гистерэктомии или абляции эндометрия.

Патогенез. Отсутствие менструаций связано с механическим нарушением оттока менструальной крови или отсутствием органа (его части).

Клиническая картина. При нарушении оттока менструальной крови в клинической картине доминирует циклический болевой синдром, который нарастает в динамике от месяца к месяцу. Боли обусловлены растяжением стенок влагалища с формированием гематокольпоса. Без восстановления оттока кровь, скапливаясь в полостях влагалища, а затем матки и маточных труб (гематометра, гематосальпинксы), помимо болей, приводит к развитию пирогенной реакции и интоксикационного синдрома, вплоть до развития симптомокомплекса «острого живота».

У женщин с удаленной маткой или аплазией органа специфические симптомы отсутствуют. Ввиду общности происхождения аплазия матки часто сочетается с аплазией влагалища (синдром Рокитанского-Кюстнера-Майера-Хаузера).

Диагностика основана на выявлении:

- первичной аменореи у девушек-подростков, имеющих циклический нарастающий со временем болевой синдром с присоединением нарушения функции мочевого пузыря и кишечника, субфебрилитета, признаков интоксикации, появлением симптомов раздражения брюшины;
- наличия в проекции влагалища (труб - возможно, с обеих сторон) тестоватого болезненного образования;
- увеличенной болезненной матки (гематометра);
- анатомических изменений наружных половых органов, соответствующих локализации аномалии (плотная девственная плева без отверстия, частичная или полная атрезия/аплазия влагалища, непроходимость цервикального канала при его зондировании, отсутствие матки);
- туберкулеза половых органов в анамнезе (туберкулезный эндометрит);
- первичной аменореи в сочетании с аплазией матки и влагалища при нормальном развитии вторичных половых признаков и женском кариотипе влагалища (синдром Рокитанского-Кюстнера-Майера-Хаузера);
- первичной аменореи в сочетании с аплазией матки и различной степени гипоплазии влагалища при отсутствии полового оволосения и мужском кариотипе при гиперфункции гипофиза (синдром тестикулярной феминизации);
- вторичной аменореи при указании в анамнезе на многократные или травматичные внутриматочные вмешательства (выскабливание стенок полости матки, абляция эндометрия, введение в полость матки раствора йода);
- первичного или вторичного бесплодия.

Дифференциальную диагностику проводят с аменореей, обусловленной поражением вышележащих уровней репродуктивной системы.

Лечение. При нарушении оттока менструальной крови необходимо его восстановление путем рассечения девственной плевы с последующей профилактикой слипчивого процесса в цервикальном канале и лечение развившихся осложнений.

Лечение внутриматочных синехий проводят хирургическим путем: зондирование, гистерорезектоскопия в предполагаемые дни менструации с иссечением синехий, каутеризация или воздействие лазером с последующим назначением циклической гормонотерапии в течение 3 мес. и более.

Восстановление менструаций и вынашивание беременности при аплазии матки или утрате органа (его части) невозможно. Необходимость и характер лечения обусловлены наличием основного заболевания.

Лечение бесплодия ограничено возможностями суррогатного материнства.

Прогноз при аплазии матки или утрате органа прогноз неблагоприятный. При наличии внутриматочных синехий - сомнительный.

Аменорея, обусловленная заболеваниями яичников.

Этиология. Причины отсутствия менструаций при наличии поражения на уровне яичников («истинная» гипергонадотропная аменорея): преждевременная недостаточность яичников (постовариэктомический синдром, синдром истощения яичников), синдром резистентных яичников, вирилизирующие опухоли яичников, поликистоз яичников и дисгенезия гонад.

Патогенез. Отсутствие менструаций может быть обусловлено:

- отсутствием яичников (овариальная агенезия, овариэктомия, синдром тестикулярной феминизации);
- отсутствием в яичниках фолликулярного аппарата (генетическая предрасположенность, хромосомные аномалии, последствия пиовара);

- поражением рецепторного аппарата яичников с утратой механизма обратной связи по оси «гипофиз-яичники» (синдром резистентных яичников);
- резким угнетением функциональной активности гонад (нарушение внутрияичникового кровотока, вирилизующая опухоль, поликистоз яичников).

Клиническая картина обусловлена основным заболеванием. Синдром истощения яичников следует заподозрить при наличии вторичной олигоменореи с последующим развитием аменореи и типичными для климактерия

вегетососудистыми проявлениями - «приливами», потливостью, слабостью, мигренями с нарушением трудоспособности и др. На фоне аменореи развиваются прогрессирующие атрофические процессы в молочных железах и половых органах.

Синдром резистентных яичников отличает отсутствие специфической клинической симптоматики - кроме аменореи, которая может быть как первичной, так и вторичной (но всегда «истинная»), и бесплодия, которое также может быть первичным и вторичным.

Ведущим в клинической картине вирилизующей опухоли яичников является обратное развитие вторичных половых признаков, определяемое как «дефеминизация» - гипотрофия молочных желез, матки и наружных половых органов. Это сопровождается изменением характера отложения подкожной жировой клетчатки по мужскому типу и появлением симптомов грубой вирилизации («маскулинизация» - гипертрофия клитора, залысины и алопеция, «кадык», чрезмерная потливость с неприятным запахом). В зависимости от периода жизни, в котором развилось заболевание, аменорея может быть как первичной, так и вторичной. Дополняет клиническую картину наличие объемного образования в области придатков.

Для поликистоза яичников характерна первичная олигоменорея, аменорея развивается вторично и сопровождается симптомами андрогенизации (гипертрихоз или гирсутизм, акне, себорея), у 50% женщин развивается ожирение.

Клиническая картина дисгенезии гонад характеризуется специфическим внешним видом - низкий рост (не более 150-155 см), диспластичное телосложение, короткая шея («шея сфинкса»), вальгусная деформация локтевых (лат. valgus - искривленный) и коленных суставов, наличие крыловидных складок на шее, низкое расположение ушных раковин, бочкообразная грудная клетка, широко расставленные соски молочных желез, отсутствие или резкое недоразвитие вторичных половых признаков, множественные пигментные пятна. Характерны дефекты развития сердечно-сосудистой, костной, мочевыделительной и других систем. Аменорея при чистой форме дисгенезии гонад (синдром Шершевского-Тернера) всегда первичная.

Постовариоэктомический синдром характеризуется указанием в анамнезе на оперативное вмешательство на матке и придатках. Следует отметить, что причиной выключения функции яичников с развитием у молодой женщины вторичной аменореи может послужить ятрогенное нарушение (вплоть до прекращения) кровотока в яичниках, обусловленное оперативным вмешательством. Клиническая картина аналогична климактерическим расстройствам, однако у большинства пациенток она более выражена.

Диагностика. Отличительная черта этой формы аменореи - повышение уровня гонадотропинов, особенно ФСГ. Преимущественное повышение ЛГ с формированием типичного индекса ЛГ/ФСГ $\geq 2,5$ типично только для поликистоза яичников. Повышение ЛГ при нормальных значениях ФСГ характерно для тестикулярной феминизации.

Наиболее информативны следующие методы диагностики:

- указание в анамнезе на оперативное вмешательство;
- указание на наличие хронических аутоиммунных заболеваний (галактоземия, вирусные инфекции, актиномикоз и др.), характерные для пациенток с синдромом резистентных яичников;
- гормональный (определение уровня и соотношения гонадотропинов, выявление гипоэстрогении, увеличения концентрации тестостерона, кроме дисгенезии гонад и постовариэктомического синдрома);
- УЗИ (отсутствие или гипоплазия яичников - яичники в виде тяжей; отсутствие фолликулярного аппарата при дисгенезии гонад или синдроме истощения яичников; типичные критерии поликистоза яичников);
- доплерометрическое исследование кровотока (резкое нарушение вплоть до полного отсутствия, постовариэктомический синдром, синдром истощения яичников);
- кариотипирование (аномальный кариотип при дисгенезии гонад - типичная форма синдрома Шерешевского-Тернера - 45,X0, возможны различные варианты мозаики - 45,X0/46,XX, при смешанной форме дисгенезии гонад в кариотипе выявляется Y-хромосома);
- лапароскопия, биопсия гонад.

Дифференциальную диагностику проводят с аменореей, обусловленной поражением вышележащих уровней репродуктивной системы.

Лечение при аменорее, обусловленной гистерэктомией или врожденным отсутствием гонад, восстановление менструаций невозможно, лечение сводится к устранению сопутствующих нейроэндокринных расстройств.

У пациенток с сохраненной маткой восстановление менструального цикла проводится посредством циклической гормонотерапии, имитирующей утраченную функцию яичников. Лечение носит заместительный характер и проводится до возраста естественной менопаузы (50-51 год).

При выборе тактики лечения пациенток с дисгенезией гонад одной из целей лечения является формирование женского фенотипа и конечного роста больных. Все эти пациентки наблюдаются у эндокринолога. При наличии доказанной недостаточности гормона роста проводят заместительное лечение его аналогами. Заместительное лечение препаратами женских половых гормонов проводят, начиная с 15 лет и до возраста естественной менопаузы.

Цели лечения:

- устранение причины аменореи;
- нормализация менструального цикла;
- коррекция массы тела;
- формирование женского фенотипа;
- лечение основного заболевания.

Особое внимание следует уделять пациенткам, имеющим в кариотипе Y-хромосому. Наличие Y-хромосомы свидетельствует о возможном наличии в аномальной гонаде клеток, характерных для тестикула. Их расположение в брюшной полости создает риск злокачественного роста, поэтому гонады у таких больных принято удалять после окончания пубертатного периода с последующей ЗГТ до возраста естественной менопаузы.

Все пациентки с первичной недостаточностью яичников входят в группу высокого риска развития остеопенического синдрома, что требует динамического контроля за состоянием минеральной плотности костной ткани (денситометрия, уровень ионизированного кальция). В случае выявления остеопороза пациентки нуждаются в консультации остеопатолога. Меры профилактики развития остеопороза и патологических переломов заключаются в адекватном возмещении уровня эстрогенов, коррекции рациона с полноценным потреблением кальция, витамина D₃ и животных белков. При необходимости в комплекс лечения добавляют бифосфонаты.

Прогноз в случае адекватного проведения ЗГТ прогноз для жизни благоприятный. При настоятельном желании женщины иметь детей показано использование современных репродуктивных технологий - донация ооцитов.

Аменорея, обусловленная заболеваниями гипофиза.

Аменорея, причиной которой являются заболевания или нарушения со стороны гипофиза, всегда «истинная», носит гипогонадотропный характер и, как правило, развивается вторично.

Причины гипогонадотропной аменореи:

- врожденная гипоплазия гипофиза («малое» турецкое седло);
- гипоплазия гипофиза, возникшая постнатально вследствие нарушения кровообращения передней доли (синдром Шихена);
- синдром «пустого» турецкого седла (сдавление гипофиза);
- биохимические дефекты строения молекул гонадотропных гормонов;
- синдром гиперторможения гипоталамо-гипофизарной системы;
- опухоли (аденомы) гипофиза;
- гиперпролактинемия, функциональная или органическая (микрои макропролактинома).

Патогенез. При наличии заболеваний или нарушений на уровне гипофиза аменорея обусловлена первичной недостаточностью функции гипофиза и уже вторично возникшей яичниковой недостаточностью (гипофизарный гипогонадизм). Снижение функции гипофиза может быть вызвано:

- врожденной гипоплазией с уменьшением диаметра костного ложа турецкого седла;
- сдавлением гипофиза опухолью (в случае ее супраили интраселлярного роста);

- некрозом доли гипофиза;
 - внутричерепной гипертензией (провисание дна III желудочка мозга) и другими анатомическими нарушениями (отрыв ножки гипофиза, грыжа твердой мозговой оболочки и пр.);
 - биохимическим дефектом строения гонадотропинов. В случае нарушения синтеза α -цепи молекулы наблюдается изолированная недостаточность гонадотропинов, при нарушении синтеза β -цепи страдает избирательное нарушение синтеза молекул гонадотропинов и ТТГ, что вызывает вторичный гипогонадизм и вторичный гипотиреоз вследствие отсутствия адекватной регуляции в системах «гипофиз-яичники» и «гипофиз-щитовидная железа»;
 - синдромом гиперторможения гипоталамо-гипофизарной системы - угнетением функции гипофиза вследствие длительного лечения препаратами, обладающими антигонадотропным действием (даназол, аналоги гонадолиберина). Аналогичные изменения происходят при развитии посттаблеточной аменореи, обусловленной приемом комбинированных оральных контрацептивов (КОК);
 - гиперпролактинемией (синдром «аменореи-галактореи»). Развитие гиперпролактинемического гипогонадизма всегда сопровождается гипогонадотропной «истинной» аменореей вследствие резкого угнетения всех уровней репродуктивной системы на фоне высокого уровня пролактина.
- Клиническая картина. Наряду с отсутствием менструаций, гипоплазией молочных желез, наружных и внутренних половых органов и бесплодием, клиническая картина дополняется характерными симптомами основного заболевания:
- при врожденной гипоплазии гипофиза типична задержка полового развития в пубертатном периоде, аменорея носит первичный характер;

- при синдроме Шихена жалобы и симптомы возникают при указании в анамнезе на массивное кровотечение или септическое осложнение после родов или аборта, аменорея и бесплодие всегда вторичны;
- при наличии акромегалии, обусловленной ацидофильной аденомой гипофиза, наблюдается типичный симптомокомплекс, в который входят скачок роста, непропорциональное увеличение костей лица и конечностей, быстрая утомляемость, явления маскулинизации, головные боли, нарушения зрения, огрубение голоса и др.;
- при наличии аденомы гипофиза, секретирующей АКТГ, наряду с вирилизацией наблюдается клиническая картина гиперкортицизма (мраморная окраска кожи, лунообразное лицо, ожирение, сахарный диабет, «матронизм», артериальная гипертензия, багровые стрии);
- гиперпролактинемия проявляется синдромом галактореи.

Основными методами в диагностике причин гипофизарной аменореи являются гормональные исследования (уровень тропных гормонов гипофиза) и методики, позволяющие визуализировать анатомические изменения в турецком седле (рентгенография черепа, КТ, МРТ головного мозга). Анамнез, объективный осмотр и специальное гинекологическое обследование, УЗИ позволяют выявить признаки яичниковой недостаточности (гипоплазию наружных половых органов, матки и яичников), объективный осмотр и гормональные исследования - недостаточную эстрогенную насыщенность.

Выявление типичных признаков нейроэндокринных синдромов или опухолей гипофиза требует дополнительных методов исследования (функциональные пробы, исследование уровня гормонов, инсулиноподобного фактора роста). Все пациентки с подозрением на заболевания гипофиза должны быть проконсультированы эндокринологом, с подозрением на опухоль гипофиза - нейрохирургом.

Дифференциальная диагностика. Проводится с гипоталамической (третичной) аменореей.

Лечение гипофизарной аменореи предполагает установление ее точной причины, которая определяет цель лечения у конкретной больной.

Цели лечения:

- устранение причины аменореи;
- нормализация менструального цикла;
- коррекция массы тела;
- формирование женского фенотипа;
- лечение основного заболевания.

Если причина может быть устранена (например, опухоль гипофиза, гиперпролактинемия), проводят лечение основного заболевания, что приводит к самопроизвольному восстановлению менструального цикла. Если причина не может быть устранена (например, врожденная аномалия гипофиза, некроз гипофиза), проводят замещение утраченной функции яичников (ЗГТ до возраста естественной менопаузы), направленное на коррекцию фенотипа и профилактику метаболических нарушений, обусловленных последствиями эстрогенного дефицита. При синдроме гиперторможения гипоталамогипофизарной системы применяют антиэстрогены (кломифен, кlostилбегит), стимулирующие выработку гонадотропинов гипофизом. При синдроме гиперпролактинемии проводят лечение агонистами дофамина, направленное на нормализацию уровня пролактина и восстановление регуляции репродуктивной системы на уровне «гипоталамус-гипофиз-яичники».

Прогноз обусловлен основным заболеванием и возможностью восстановления фертильности. При устранении причины аменореи и бесплодия - благоприятный. Перспективы восстановления детородной

функции у пациенток с гипофизарными формами аменореи связаны с возможностями заместительного лечения препаратами гонадотропинов.

Аменорея, обусловленная заболеваниями и нарушениями гипоталамуса, экстрагипоталамических структур и коры головного мозга.

Аменорея, причиной которой являются заболевания или нарушения гипоталамуса, экстрагипоталамических структур и коры головного мозга, всегда «истинная» вторичная и носит гипогонадотропный характер.

В основе развития корково-гипоталамической аменореи лежат:

- генетические заболевания (синдром Каллманна);
- острый и хронический истощающий психоэмоциональный стресс;
- чрезмерные физические нагрузки;
- голодание (резкое снижение количества жировой ткани на периферии);
- дисфункция гипоталамических структур (гипоталамический синдром).

В основе патогенеза корково-гипоталамических форм аменореи лежат врожденные аномалии, опухоли головного мозга или приобретенные нарушения нейромедиаторного обмена, приводящие к нарушению цирхорального ритма выделения гонадолиберина и блокаде функциональной активности репродуктивной системы на уровне «гипоталамус-гипофиз-яичники».

Яичниковая недостаточность, проявлением которой является аменорея, носит уже третичный характер. Первичный механизм - нарушение нейромедиаторного обмена (эндогенных опиоидных пептидов, дофамина и др.) в ответ на внешние или внутренние раздражители, опосредуемые корой головного мозга, что приводит к нарушению цирхорального ритма гонадолиберина в гипоталамусе. В ответ на это вторично снижается функция гипофиза, и только потом развивается гипогонадизм.

При недостаточном питании с целью снижения массы тела (косметическая аменорея, аменорея после потери массы тела) аменорея развивается при быстрой потере 10-15% исходной массы, у девушек-подростков иногда достаточно потери 5-10% массы.

Клиническая картина. Аменорея, вызванная острым или хроническим психоэмоциональным стрессом («психогенная» аменорея), характеризуется общей слабостью, утомляемостью, головной болью, потливостью, ухудшением памяти, плаксивостью, раздражительностью или апатией, потерей массы тела. Снижение массы тела характерно и для пациенток с косметической аменореей. При переходе заболевания в стадию нервной анорексии присоединяется отсутствие аппетита, прогрессирующая потеря массы тела, гипотермия, артериальная гипотензия, брадикардия, акроцианоз, сухость кожи, слабость, запор. При этом внешне психика больных не нарушена, физическая активность сохранена. Несмотря на это, пациентки с нервной анорексией требуют лечения у психиатра и срочной компенсации развивающихся метаболических нарушений, чреватых развитием полиорганной недостаточности и гибели больной.

Особенности клинической картины синдрома Каллманна - врожденное отсутствие обоняния за счет аплазии обонятельных луковиц мозга.

Клиническая картина гипоталамического синдрома характеризуется характерным ожирением (верхняя треть плеча, верхняя треть бедер, «фартук» на животе, «климактерический горбик»), наличием стрий на коже от розового до синюшного или красного цвета, выраженным спектром вегетоневротических и психоэмоциональных расстройств, нарушениями сна, пищевого поведения, терморегуляции.

Диагностика гипоталамического уровня поражения при нарушениях менструального цикла затруднена. Наиболее информативно наличие характерной клинической картины и типичного анамнеза. Методами, верифицирующими центральный уровень поражения, являются

электроэнцефалография, доплерометрия головного мозга или реоэнцефалография, МРТ и функциональные пробы.

Главной задачей клинициста является подтверждение центрального уровня поражения и выявление органических причин аменореи, требующих специализированной помощи.

Цели лечения:

- устранение причины аменореи;
- коррекция метаболических нарушений;
- нормализация менструального цикла;
- лечение основного заболевания.

Если причина аменореи может быть нивелирована (например, психогенная аменорея), проводят мероприятия по ее устранению. Однако, учитывая уровень поражения (системность метаболических нарушений), восстановление всегда проводится поэтапно: приоритетна ликвидация нарушений нейромедиаторного обмена и вызванных ими метаболических нарушений, и только потом - восстановление менструального цикла. Если причина неустранима (например, синдром Каллмана), лечение носит симптоматический заместительный характер - ЗГТ до возраста естественной менопаузы.

При аменорее на фоне потери массы тела важную роль играет беседа с больной и объяснение ей причины аменореи. Учитывая мотивацию пациентки на поддержание низкой массы тела, следует помнить, что масса тела к моменту менархе является биологическим минимумом для организма, при котором способна функционировать репродуктивная система. Следовательно, восстановление массы до этого уровня является обязательным. Приоритетны нормализация питания, лечение у

психоневролога, коррекция метаболических нарушений. После прибавки массы следует этап симптоматической ЗГТ.

При психогенной аменорее лечение в первую очередь направлено на ликвидацию стрессового фактора и снижение реакции на него с помощью психотерапии и «малых» транквилизаторов, пациентки наблюдаются у психотерапевта или психоневролога. При улучшении состояния больной показано применение ЗГТ.

Прогноз определяется степенью метаболических нарушений и возможностью восстановления фертильности.

Нейроэндокринными синдромами в гинекологии называют заболевания, обусловленные нарушением или врожденным дефектом любого из уровней регуляции функции репродуктивной системы. Нейроэндокринные синдромы всегда сопровождаются клиническим симптомокомплексом психоэмоциональных, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений в различных вариантах.

Это поражение может быть первичным или вторичным. При этом могут возникать нарушения электрической активности различных отделов головного мозга, мозгового кровообращения, повышение внутричерепного давления, дисфункция нейромедиаторного обмена, нарушение секреции гипоталамических релизинг-гормонов (прежде всего гонадолиберина), гормонов аденогипофиза (прежде всего гонадотропинов), а также сочетание указанных нарушений.

Спектр и интенсивность клинических проявлений нейроэндокринных синдромов обусловлена локализацией поражения и характером нарушений со стороны головного мозга. Например, при вовлечении лимбических структур преобладают психоэмоциональные расстройства, при поражении

гипоталамуса и диэнцефальных отделов мозга выражены вегетативно-сосудистые и обменно-эндокринные нарушения. Характер и интенсивность клинических проявлений в репродуктивной системе определяются степенью выраженности расстройств ее регуляции и длительностью заболевания.

Лечение любого нейроэндокринного синдрома предусматривает:

- симптоматическую терапию;
- посиндромную негормональную терапию;
- патогенетически обоснованную гормональную терапию.

Дисфункция надгипоталамических структур.

Может возникать первично - в случае органических поражений головного мозга (нарушения кровообращения, опухоли, травмы и др.), а может быть реакцией на стресс любого генеза - психического (невроз, депрессия), физического (переутомление, острое соматическое заболевание с тяжелым течением), алиментарного (истощение). Независимо от причины нарушается выработка нейромедиаторов, что влечет дисфункцию всех нижележащих звеньев репродуктивной системы. Конечное звено этой дисфункции - органы-мишени, все симптомы будут проявляться именно в них, причем в связи с менструальным циклом, т.е. ежемесячно.

Синдром предменструального напряжения. Код по МКБ-10.

№94.3. Синдром предменструального напряжения.

Это сложный патологический симптомокомплекс, возникающий за несколько дней до менструации и проявляющийся нейропсихическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Симптомы ПМС обычно возникают за 2-10 сут до менструации и исчезают сразу после начала менструации или в первые ее дни.

Эпидемиология. Какие-либо симптомы накануне менструации отмечают 75% женщин, но только 25% из них действительно страдают ПМС. Частота ПМС

в популяции варьирует от 5 до 40% (в среднем 8-12%). Распространенность ПМС не зависит от социально-экономических, культурных и этнических различий, но увеличивается в более старших возрастных группах менструирующих женщин. Например, среди женщин 19-29 лет ПМС встречается у 20%, в возрасте 30-40 лет - у 47%, а у женщин 40-47 лет распространенность ПМС достигает 55%.

Этиология и патогенез до конца не изучены. Предпосылки к развитию ПМС создают:

- нарушение обмена половых стероидных гормонов;
- дисфункция центральных звеньев регуляции репродуктивной системы;
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- гиперпролактинемия;
- нарушение обмена минералокортикоидов;
- увеличение выработки простагландинов;
- снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
- нарушение обмена биогенных аминов и/или расстройство хронобиологических ритмов в организме;
- нейробиологическая и генетическая предрасположенность к психовегетативным нарушениям;
- дисфункция иммунной системы.

Половые стероидные гормоны (эстрогены, тестостерон и прогестерон) оказывают значительное воздействие на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение.

Эстрогены преимущественно воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы, оказывают возбуждающее

действие и положительно влияют на настроение. Прогестерон посредством своих активных метаболитов воздействует на ГАМК-эргические механизмы, оказывает седативное действие, что создает риск депрессии в лютеиновую фазу цикла.

Большинство симптомов ПМС можно объяснить задержкой жидкости, однако механизм циклической активации ренин-ангиотензиальдостероновой системы точно не установлен. Известно, что прогестерон способен вызывать задержку натрия, что приводит к развитию отеков, но при недостаточности прогестерона тоже возникает задержка жидкости в организме. Возможно, эстрогены стимулируют выработку альдостерона и феномен нарушения натриево-водного обмена связан с этим.

Большую роль в патогенезе ПМС отводят пролактину. Полагают, что пролактин, являясь модулятором действия многих гормонов, способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина.

Стрессовые ситуации, сопровождающиеся нарушением обмена эндогенных опиоидных пептидов, изменяют выработку простагландинов. Нарушение синтеза простагландинов в мозге, молочных железах, пищеварительном тракте, почках и в репродуктивной системе может способствовать развитию депрессии, раздражительности, нервозности, масталгии, болей внизу живота, метеоризма, повышению температуры тела. Известно, что дефицит простагландина E_1 может привести к аффективным расстройствам. К нарушению синтеза простагландинов может приводить и нехватка ненасыщенных жирных кислот в продуктах питания.

Наиболее распространена теория психосоматических нарушений - первостепенная роль в патогенезе ПМС соматических факторов и гормонального статуса; возникшие биохимические изменения вторично приводят к психическим расстройствам.

В результате этой реакции во второй фазе менструального цикла нарушается выработка нейротрансмиттеров: активация или угнетение серотонинергической, катехоламинергической, ГАМК-эргической и опиатергической систем головного мозга. Так возникают циклические психоэмоциональные и соматические расстройства, усугубляющиеся под влиянием неблагоприятных внешних воздействий.

Факторы риска ПМС:

- хронический стресс;
- эмоциональное, умственное перенапряжение;
- физические травмы;
- психовегетативные нарушения в пубертатном и послеродовом периодах (нервная анорексия, булимия, депрессия);
- дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы (межполушарная асимметрия, пароксизмальная активность и др.);
- нарушения регулярности менструального цикла;
- гиперпролактинемия;
- субклиническая гипогликемия;
- нарушения питания (дефицит железа, магния, цинка, витаминов группы В, ненасыщенных жирных кислот в пище).

Возникновение различных форм ПМС объясняется вовлечением в патологический процесс разных структур гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса, а также нарушениями различных биохимических процессов в этих областях.

Различают следующие клинические формы ПМС:

- эмоционально-аффективную;
- отечную;

- цефалгическую;

кризовую;

- атипичную.

Степень тяжести клинических проявлений может быть различной. При легкой степени за 2-10 сут до начала менструации появляется не более 5 клинических симптомов, причем значительно выражены не более 2 из них. При тяжелой - за 3-14 дней до менструации беспокоят одновременно 5-12 симптомов, резко выражены более 5 из них.

В последние годы среди классических форм ПМС выделяют особую, тяжело протекающую, форму - предменструальное дисфорическое расстройство. Это циклическое изменение настроения и физического состояния женщины, наступающее за несколько дней до менструации и значительно нарушающее привычный образ жизни и работоспособность. Предменструальное дисфорическое расстройство встречается у 4% женщин, этот синдром относят к заболеваниям «малой» психиатрии.

Учитывая дезадаптационный механизм развития ПМС, различают стадии:

- компенсации: симптомы с годами не прогрессируют и с наступлением менструации сразу прекращаются;
- субкомпенсации: тяжесть ПМС с годами усугубляется, симптомы исчезают только после окончания менструации;
- декомпенсации: симптомы ПМС продолжаются еще в течение нескольких дней после прекращения менструации, продолжительность интервалов между исчезновением и развитием симптомов постепенно сокращается.

Клиническая картина ПМС очень разнообразна.

Для эмоционально-аффективной формы типичны раздражительность, агрессивность, депрессия, плаксивость, общая слабость, сонливость, забывчивость.

У молодых женщин при ПМС преобладает депрессия и плаксивость, в позднем репродуктивном периоде преимущественно встречается агрессивность и раздражительность. Среди частых жалоб следует отметить повышенную чувствительность к звукам и запахам, онемение рук, метеоризм, нагрубание молочных желез.

При отеочной форме в клинической картине преобладают резко выраженное нагрубание и болезненность молочных желез, отеочность лица, голеней, пальцев рук, увеличение массы тела на 4-8 кг накануне менструации, вздутие живота, кожный зуд, повышенная чувствительность к запахам. Задержка жидкости во вторую фазу может достигать 500-700 мл в день, водный баланс положительный. При отеочной форме могут быть незначительно выражены раздражительность, слабость, потливость.

Цефалгическая форма ПМС манифестирует головной болью, тошнотой и рвотой центрального генеза, головокружением, повышенной чувствительностью к звукам и запахам. Эти симптомы могут сочетаться с менее выраженными депрессией, болью в области сердца, потливостью, онемением рук, нагрубанием молочных желез, отеками.

Кризовая форма проявляется в виде тяжелых пароксизмальных нарушений, определяемых как «панические атаки» (син.: «симпатоадреналовые кризы»). Пациенток беспокоят внезапно возникающие приступы паники, страха. Как правило, приступ панической атаки сопровождается ощущениями сдавления за грудиной, «замиранием» сердца или тахикардией, сердцебиением и кардиалгией, парестезиями, онемением конечностей, повышением АД, ознобом, чувством «нехватки воздуха», а его окончание - учащенным и длительным мочеиспусканием. Среди атипичных форм встречаются:

- гипертермическая (циклический субфебрилитет при отсутствии признаков воспалительного процесса в организме);

- гиперсомническая (циклическая дневная сонливость);
- циклические аллергические реакции (вплоть до отека Квинке);
- язвенный гингивит и стоматит;
- циклический иридоциклит (воспаление радужки и цилиарного тела).

Эмоционально-аффективная форма чаще встречается в возрасте 16-19

и 25-34 лет, отечная - в 20-24 и 35-39 лет, кризовая и цефалгическая - в 40-47 лет.

Диагностика основана на тщательном изучении симптомов и сопоставлении их возникновения с фазами менструального цикла при исключенных эндогенных психических расстройствах. Для постановки диагноза ПМС обязательно должен быть выявлен хотя бы один из следующих выраженных симптомов:

- снижение настроения;
- беспокойство или напряженность;
- эмоциональная лабильность;
- озлобленность или раздражительность;
- снижение интереса к обычной деятельности.

Общее число симптомов для верификации диагноза должно быть не менее 5.

Дополнительно учитывают: снижение концентрации, сонливость, усталость, изменения аппетита, ощущение разбитости, напряженность молочных желез, отеки, головную боль и др.

Симптомы должны повторяться не менее чем в двух последовательных менструальных циклах и проявляться в степени, нарушающей привычный образ жизни.

Для уточнения цикличности и спектра клинической симптоматики обязательно ведение пациенткой дневника-опросника в течение 2-3

последовательных менструальных циклов. В этих опросниках ежедневно отражаются симптомы заболевания, а степень их оценивается пациенткой субъективно по 3-балльной шкале.

Объем дополнительных исследований определяется формой заболевания.

При *эмоционально-аффективной форме* обязательны:

- рентгенография черепа;
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- консультации смежных специалистов (невролог, психиатр, эндокринолог);
- исследование функции щитовидной железы.

Отечная форма предусматривает:

измерение суточного диуреза в течение 3-4 сут в обе фазы цикла;

- маммографию в I фазу цикла (7-10 сут от начала менструации);
- оценку выделительной функции почек (определение уровня в сыворотке крови азота, мочевины, креатинина и др.).

При *цефалгической форме* проводят:

- рентгенографию черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника;
- оценку состояния глазного дна и периферических полей зрения;
- электроэнцефалографию и реоэнцефалографию;
- МРТ или КТ головного мозга;
- исследование уровня эстрогенов, прогестерона и пролактина в обе фазы цикла;
- консультации у смежных специалистов (невролог, окулист).

При *кризовой форме* необходимы:

- измерение суточного диуреза в течение 5-8-х и 20-22-х суток от начала менструации;
- динамическое измерение уровня АД;
- исследование уровня эстрогенов, прогестерона и пролактина в обе фазы менструального цикла;
- электроэнцефалограмма и реоэнцефалограмма;
- МРТ или КТ головного мозга;
- определение уровня катехоламинов в крови и моче (дифференциальная диагностика с феохромоцитомой);
- УЗИ, МРТ или КТ надпочечников;
- консультации смежных специалистов (невролог, терапевт).

ПМС необходимо дифференцировать от психических заболеваний, органических поражений головного мозга (опухоли, аденомы гипофиза, арахноидит), хронических заболеваний почек и надпочечников (феохромоцитома), гипотиреоза, кризовой формы гипертонической болезни и менструальной мигрени.

Лечение может быть немедикаментозным, медикаментозным негормональным и патогенетическим гормональным.

Применяют следующие группы гормональных препаратов:

- монофазные КОК;
- гестагены (при подтвержденной недостаточности лютеиновой фазы или в форме внутриматочной рилизинг-системы);
- антиэстрогены (тамоксифен) при циклической масталгии;
- агонисты ГнРГ (только при тяжелых формах ПМС).

Комбинированная гормональная контрацепция может быть применена в виде таблетированной формы или релизинг-форм (влагалищное кольцо, накожный пластырь) в классическом режиме использования «21+7» (21 день использования и 7 дней перерыва). Следует выбирать микродозированные монофазные препараты, гестагенный компонент может иметь дополнительный антиминералкортикоидный эффект (дроспиренон). Классический режим приема КОК можно изменить на схему «24+4» (24 дня приема таблеток и 4 дня перерыва), как, например, предполагает препарат джес[®] (дроспиренон + этинилэстрадиол).

Гормональное лечение неконтрацептивными средствами проводят курсами, продолжительностью 3-6 мес. Длительность использования гормональных контрацептивов при ПМС определяется необходимостью применения контрацепции как таковой. Эта тактика принципиально важна, поскольку при ПМС, несмотря на диссоциативные нарушения регуляции менструального цикла, сохраняются овуляции. Незапланированная беременность, закончившаяся абортom, может стать дополнительным толчком к усугублению ПМС, не говоря о риске самого аборта и его последствий.

Медикаментозное негормональное лечение - симптоматическое. С этой целью применяют:

- психотропные лекарственные средства (анксиолитики, антидепрессанты);
- НПВС;
- растительные (фитоэстрогены) и гомеопатические лекарственные средства;
- мочегонные препараты;
- агонисты дофамина (гиперпролактинемия). Немедикаментозное лечение включает:
- иглорефлексотерапию (2-3 курса);

- физиотерапевтические процедуры (гальванизация воротниковой зоны, эндоназальная гальванизация, бальнеотерапия, синусоидальные модулированные токи и т.д.);
- массаж воротниковой зоны;
- психотерапию.

Эффективность лечения оценивают по сохранившимся жалобам и данным дневников-опросников.

E28.2. Синдром поликистоза яичников.

E28.8. Другие виды яичниковой дисфункции.

Возникает вследствие ацирхорального ритма выработки ГнРГ, вторично проявляясь нарушением регулярности менструального цикла, поликистозными яичниками и проявлениями гиперандрогении.

Начало заболевания обычно связано со стрессовыми факторами:

- тяжелые инфекционные процессы в препубертатном или пубертатном периоде - ангины, аденовирусные инфекции и пр.;
- интоксикации;
- эмоционально-психические травмы;
- начало половой жизни;
- роды, самопроизвольные или искусственные аборты.

Вследствие воздействия стрессового фактора происходит нарушение образования и выделения дофамина и эндогенных опиоидных пептидов в надгипоталамических и/или медиобазальных структурах гипоталамуса. Это изменяет цирхоральный ритм выброса ГнРГ, следовательно, нарушает и выделение гонадотропинов (особенно ЛГ) гипофизом. В ответ на изменение выработки гонадотропинов нарушается процесс фолликулогенеза,

развивается ановуляторная дисфункция яичников. С каждой несостоявшейся овуляцией происходит кистозная атрезия все новых фолликулов, в яичниках возникает множество мелких кист.

К ним относится метаболический синдром, болезнь поликистозных яичников (БПКЯ; первичная ароматазная недостаточность яичников), адреногенитальный синдром (врожденная дисфункция коры надпочечников), может быть проявлением гиперпролактинемии, андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников или яичников.

Отсутствие нормального фолликулогенеза, сопровождающее все эти синдромы, потенцирует увеличение синтеза андрогенов, закрепляет нарушение выработки ЛГ и ФСГ, формируя порочный круг патогенеза и усугубление клинических проявлений.

Обязательно проявляется дизэнцефальными (гипоталамическими) нарушениями: вегетативно-сосудистой астенией (обычно по гипертоническому типу), нарушением сна и бодрствования, эмоциональными нарушениями (раздражительность, плаксивость). Механизм развития синдрома обуславливает и возникновение ряда других симптомов:

- повышение аппетита и жажду (проявления нарушения толерантности к глюкозе); ожирение (нарушение липидного обмена);
- гипертрихоз (вторичная яичниковая гиперандрогения);
- нарушение менструальной функции (ановуляция, олигоменорея);
- бесплодие (ановуляция);
- гиперпластические процессы эндометрия (относительная гиперэстрогения).

Ожирение имеет специфический характер: жировая ткань локализуется в верхней трети плеча и в нижней половине живота («фартук»), характерен «климактерический горбик» - скопление жира в области VII шейного позвонка. Молочные железы даже у молодых нерожавших женщин отвислые

за счет большого содержания жировой ткани. На животе и молочных железах могут появляться стрии. На фоне олигоменореи со временем развивается вторичная ароматазная недостаточность яичников и гиперандрогения, проявляющаяся гипертрихозом.

Менархе наступает раньше, чем в популяции (9-12 лет). Это обусловлено ранней активацией гипоталамических структур. В пубертатном периоде менструальный цикл имеет неустойчивый характер, интервалы между менструациями составляют 21-70 дней; летом интервалы увеличиваются. Ановуляция формируется через стадию недостаточности желтого тела, постепенно развивается олигоменорея и ановуляторное бесплодие.

Возникает риск гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез. Он обусловлен увеличением внегонадного синтеза эстрогенов в жировой ткани (поддерживается ожирением, нарушением стероидогенеза в яичниках, дополнительной ароматизацией надпочечниковых андрогенов в жировой ткани) и длительным воздействием этих эстрогенов на эндометрий и ткань молочной железы при пролонгированном цикле.

Патогномоничные признаки СПКЯ гипоталамического генеза выявляют уже при сборе жалоб и анамнеза: жалобы имеют четкую временную границу - после психического стресса, нейроинфекции, интоксикации, осложненной беременности или родов. Нарушения менструального цикла возникают первично (при стрессовом факторе в период препубертата или пубертата) или вторично после менархе, усугубляются от ациклических кровотечений до аменореи, часто сопровождаются бесплодием.

Синдром включает множественные вегетативно-сосудистые, обменноэндокринные нарушения, подтверждаемые изменениями электроэнцефалограммы и исследованием гормонального профиля.

Нарушения метаболизма глюкозы и липидов, в том числе ожирение - необязательный признак. При возникновении ожирения подкожная жировая

клетчатка распределяется преимущественно на плечевом поясе и внизу живота. Возможны гипертрихоз, гирсутизм, акне, стрии на коже живота и молочных желез.

При гинекологическом осмотре отклонений от нормы не обнаруживают.

УЗИ выявляет увеличение объема яичников и не менее 8-10 периферических гипоэхогенных структур - фолликулов диаметром 6-10 мм, доминантный фолликул обычно отсутствует. Следует помнить, что подобная картина при УЗИ визуализируется у 25% фертильных женщин без жалоб и клинических симптомов, имеющих нормальные овуляторные менструальные циклы.

Диагноз любого из синдромов, сопровождающихся поликистозными изменениями яичников, должен быть обязательно подтвержден рядом других специфических признаков. Анализ этих признаков устанавливает наличие нейроэндокринного синдрома. Верификация любого из нейроэндокринных синдромов означает определение первичного уровня поражения регуляции репродуктивной системой.

Лечение следует начинать с коррекции метаболических нарушений, снижения массы тела. После снижения массы тела на 12-15% у женщин восстанавливается регулярный менструальный цикл, причем у 2/3 из них - овуляторный. После коррекции инсулинорезистентности для лечения гипертрихоза назначают микродозированные КОК с гестагеном, имеющим антиандрогенное действие (ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон, хлормадинона ацетат). При противопоказаниях к КОК назначают монотерапию верошпироном, имеющим антиандрогенное действие.

При рецидивирующих гиперпластических процессах эндометрия показана клиновидная резекция яичников.

Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Симмондса-Шихена). Код по МКБ-10

Е23.0. Гипопитуитаризм.

Сведения о гипопитуитаризме известны с конца XIX в., но только в 1937 г. Н. Sheehan (в русскоязычной литературе встречаются варианты транскрипции фамилии - Шихен, Шихан, Шиен) научно обосновал связь массивного кровотечения во время родов с последующей гипофункцией передней доли гипофиза. М. Симмондс (M.Simmonds) в 1914 г. описал точно такой же синдром, но в связи с септическим шоком.

Частота возникновения синдрома Шихена после массивной кровопотери в родах или в результате осложнения аборта достигает 40%. Заболевание развивается у 25% женщин, перенесших во время родов кровопотерю 700-800 мл, у 50% - после кровопотери 800-900 мл и у 75-80% женщин с массивной кровопотерей до 4000 мл.

В последние десятилетия риск развития некроза гипофиза, обусловленного септическим шоком, значительно уменьшился. Это связано в первую очередь со снижением септических осложнений после родов и успешной борьбой с послеродовой инфекцией. Тем не менее акушерский сепсис все еще остается причиной материнской смертности и заболеваемости в экономически слабо развитых странах.

Гипофиз имеет анатомические особенности кровоснабжения. В его кровотоке отсутствуют коллатерали и какой-либо альтернативный кровоток, т.е. механизмов защиты тканей от ишемии нет.

Массивное кровотечение или септический шок, сопровождающие роды или аборт, могут привести к стойкому спазму или тромбозу в сосудах передней доли гипофиза. Вследствие нарушения трофики аденогипофиза возникают его ишемия и некроз. Риск таких тяжелых последствий для аденогипофиза особенно высок во время беременности, поскольку появляется гестационная компенсаторная гиперплазия клеток передней доли гипофиза, масса которого

увеличивается в 2 раза. Кроме того, после родов происходит физиологический выброс АКТГ, что также способствует ишемии.

Риск некроза аденогипофиза дополнительно увеличивается у женщин:

- с развившимися до беременности заболеваниями периферических эндокринных желез;
- страдающих заболеваниями с аутоиммунным компонентом (хроническим тонзиллитом, ревматизмом, ревматоидным артритом, эндокардитом и др.);
- имеющих анатомические особенности гипофиза («малое» турецкое седло, аномалии сосудов головного мозга);
- беременность которых осложнилась анемией, гестозом;
- которым во время родов применялись утеротоники;
- с интергенетическим интервалом менее двух лет.

Риск возникновения синдрома Симмондса-Шихена после осложненного аборта повышается при прерывании беременности в поздние сроки.

Как правило, клинические проявления заболевания возникают при поражении более 50% тканей аденогипофиза. Некротизированные ткани аденогипофиза не секретируют гормонов, что проявляется нарушениями менструального цикла (выпадает гонадотропная функция), агалактией (гипопрولاктинемия). При поражении более 90% ткани гипофиза развиваются манифестные формы вторичного гипотиреоза и гипокортицизма.

Наряду с некротическими изменениями в гипофизе также нарушается кровоснабжение почек, печени, других отделов головного мозга.

Клинически различают 3 степени тяжести синдрома: легкую, средней тяжести и тяжелую.

- Легкая форма характеризуется проявлениями гипофункции щитовидной железы: слабостью, утомляемостью, головной болью, снижением памяти, сонливостью, нарушением внимания и концентрации, снижением либидо, неврастенией, гипотензией, зябкостью, сухостью кожи, ломкостью ногтей, усиленным выпадением волос, пастозностью и отечностью (увеличение массы тела за счет отеков), склонностью к запору.
- Заболевание средней тяжести наряду с проявлениями вторичного гипотиреоза отличается симптомами гипофункции молочных желез (гипогалактией) и яичников: олигоменореей, ановуляторным бесплодием, гипотрофией половых органов и молочных желез.
- При тяжелой форме отмечается симптоматика тотальной гипофункции щитовидной железы, яичников и надпочечников (пангипопитуитаризм):
 - недостаточность ТТГ проявляется развитием микседемы, облысения, сонливости, снижением памяти, плохо купирующейся анемией;
 - недостаточность гонадотропинов манифестирует стойкой аменореей, бесплодием, атрофией половых органов и молочных желез, агалактией;
 - нехватка АКТГ выражается появлением гипотензии, адинамии, общей слабости, гиперпигментации кожи, потерей подмышечного и лобкового оволосения, снижением массы тела.

Для пациенток с синдромом Симмондса-Шихена обязательно указание на массивное кровотечение или септический шок на фоне беременности, закончившейся родами или абортом (особенно в поздние сроки). Жалобы возникают сразу после этих событий или через непродолжительное время после них.

Характерный прогностический признак - отсутствие у родильницы нагрубания молочных желез и агалактия, а впоследствии - развитие нарушений менструального цикла (олиго-аменорея) в течение первого года после родов (аборта).

У женщин, перенесших массивное акушерское кровотечение или послеродовый сепсис, необходимо исследовать концентрации в сыворотке крови гормонов гипофиза и периферических желез:

- ТТГ, общего и свободного T_4 (функция щитовидной железы);
- ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона (функция яичников);
- АКТГ, 17-ОН-прогестерона, кортизола, ДЭА-С (функция надпочечников).

Для подтверждения центрального генеза гипофункции периферических эндокринных желез проводят функциональные пробы. Исходя из патогенеза заболевания яичники, щитовидная железа и надпочечники при синдроме Симмондса-Шихена остаются интактными. Значит, при искусственном введении фармакологических аналогов тропных гормонов гипофиза функция периферических желез должна возобновляться. Это проявляется после проведения пробы повышением концентрации эстрогенов, T_4 , тестостерона, кортизола.

Косвенным признаком органического поражения гипофиза является феномен «пустого турецкого седла» (англ. - *empty sella turcica*) на рентгенограмме (рис. 5). Для уточнения результатов дополнительно проводят КТ или МРТ гипофиза.

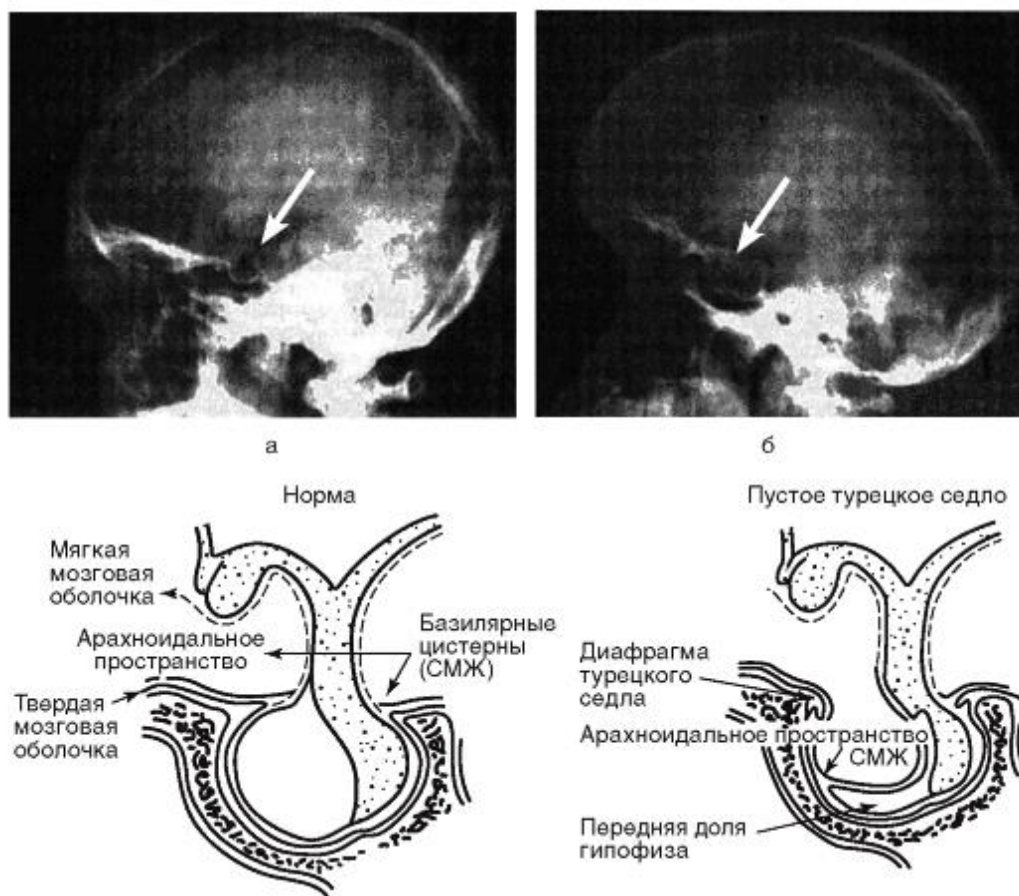


Рис. 5. Рентгенограмма «пустого турецкого седла»: а - норма; б - опухоль гипофиза. В норме спинномозговая жидкость не попадает в область турецкого седла, при патологических состояниях гипофиза это может случиться. Спинномозговая жидкость и ткань гипофиза имеют разные физические характеристики, следовательно, по-разному визуализируются при рентгенологическом исследовании (плотная ткань гипофиза - более светлая, жидкость - более темная); заполнение турецкого седла жидкостью при уменьшенных размерах ткани гипофиза создает иллюзию пустоты этой области.

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями щитовидной железы, надпочечников и центральной нервной системы, протекающими с развитием первичного гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности, невралгии, гипоменструального синдрома и бесплодия (центральная эндокринная регуляция при этом нормальная).

Лечение женщин с синдромом Симмондса-Шихена совместно проводят гинеколог и эндокринолог. Пациенток с тяжелой формой лечат в условиях эндокринологического стационара. Больным показана ЗГТ, направленная на восстановление утраченной функции периферических эндокринных желез, и лечение, способствующее нормализации обмена веществ.

ЗГТ назначает гинеколог, при возникновении преждевременной яичниковой недостаточности (вторичное органическое поражение яичников) эстрогенгестагенную терапию продолжают до возраста естественной менопаузы.

Профилактика заболевания включает предотвращение осложнений беременности и родов, бережное родоразрешение, адекватные реанимационные мероприятия при кровотечениях, борьбу с послеродовыми инфекционными осложнениями. Важно также проводить профилактику абортот и их осложнений.

Гиперпролактинемия. Код по МКБ-10

E22.1. Гиперпролактинемия (англ. - *hyperprolactinaemia*).

Пролактин был открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция, присутствующая в экстракте гипофиза коров, а в 1933 г. было доказано, что он секретируется аденогипофизом. Однако в чистом виде пролактин был выделен лишь в 1971 г.; высокомолекулярен с молекулой соматотропного гормона (СТГ, англ. - *somatotropic hormone*); найден почти у всех млекопитающих.

Человеческий пролактин - белковый гормон, состоящий из 198 аминокислот и имеющий молекулярную массу примерно 23 кДа.

Функции пролактина у женщин:

- синхронизирует созревание фолликула и овуляцию вместе с ЛГ;

- поддерживает существование желтого тела и образование прогестерона через участие в синтезе холестерина;
- подготавливает молочные железы к лактации; регулирует объем и состав амниотической жидкости;
- стимулирует образование молока в альвеолах молочных желез во время лактации.

Пролактин вырабатывается особыми клетками - пролактотрофами, составляющими 11-29% общего клеточного состава аденогипофиза. На поверхности пролактотрофов расположены рецепторы к дофамину (нейромедиатору области срединной возвышенности гипоталамуса), при соединении рецепторов с молекулами дофамина функциональная активность секретирующей клетки блокируется. Чем больше дофамина, тем больше рецепторов блокируют работу пролактотрофов и тем меньше выработка пролактина (дофамина много → пролактина мало и наоборот, дофамина мало → пролактина много).

Кроме дофамина пролактинингибирующими факторами (англ. - *prolactininhibiting factors*) служат тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, ГАМК, гастрин, гастрин-либерин, соматостатин, гонадотропинсвязывающий белок, но их влияние на пролактотрофы значительно меньше.

Наряду с клетками гипофиза пролактин способны вырабатывать клетки иммунной системы и децидуальной ткани. Рецепторы к пролактину в этих тканях тоже есть, поэтому пролактин может выполнять функцию иммуномодулятора. Рецепторами к пролактину обладают и другие органы: нормальная и опухолевая ткань молочной железы, яичники (*клетки Сертоли-Лейдига*, гранулезы, желтого тела), матка, плацента, печень, фоторецепторы сетчатки, надпочечники, почки, эпителий тонкой кишки,

островки поджелудочной железы, гипоталамус, черная субстанция головного мозга и др.

Таким образом, женский организм постоянно готов синтезировать пролактин и лишь ингибирующие факторы препятствуют этому. Этот феномен обусловлен биологической целесообразностью женского организма: пролактин - один из главных гормонов, необходимых для репродукции, от него зависят овуляция, лактация и др.

У человека секреция пролактина непостоянна: концентрация гормона меняется в течение дня. Постоянное увеличение содержания пролактина происходит во время сна, независимо от времени суток. Уже через 60-90 мин после засыпания концентрация пролактина начинает возрастать независимо от фаз сна. После пробуждения концентрация гормона в плазме резко снижается и через 3-4 ч достигает наименьших значений. Период полураспада пролактина в крови составляет 20-30 мин.

Среднесуточная концентрация пролактина изменяется в течение менструального цикла: значительно увеличивается накануне овуляторного пика ЛГ и повышается далее в течение лютеиновой фазы («пролактин идет вслед за ЛГ»). Овуляторный разрыв фолликула зависит также и от выброса окситоцина, а значит, и от пролактина.

Взаимосвязь секреции пролактина с высвобождением окситоцина имеет глубокий биологический смысл. Во время беременности уровень пролактина прогрессивно повышается, достигая максимума во время родов. Роды как окситоцинзависимый акт стимулируют становление лактации, зависящей от пролактина. Регуляция выработки пролактина во время лактации контролируется степенью наполнения альвеол молоком: чем молока больше, тем пролактина меньше, и наоборот: «пустая» грудь - сигнал к повышению секреции пролактина. Опорожнение молочных желез происходит при сокращении под действием окситоцина млечных протоков и особых миоэпителиальных (корзинчатых) клеток, расположенных вокруг альвеол.

В климактерии уровень пролактина постепенно снижается.

Физиологические состояния, являющиеся причиной гиперпролактинемии:

- стресс (психическая и физическая чрезмерная нагрузка);
- сон (независимо от времени суток);
- половой акт;
- прием пищи (особенно белковой);
- поздняя фолликулярная и лютеиновая фазы цикла;
- беременность;
- лактация.

Как правило, повышение выработки пролактина в этих случаях носит транзиторный характер, среднесуточная концентрация не нарушается.

Стимулируют синтез и секрецию пролактина тиролиберин, гонадолиберин, меланотропин, эстрогены, серотонин, вазоинтестинальный пептид, эндогенные опиоиды, окситоцин, нейротензин, ацетилхолин, ангиотензин II.

Гиперпролактинемия - повышение секреции пролактина, обусловленное физиологическим состоянием или нарушением механизмов регуляции секреции пролактина. Верхняя граница нормопролактинемии у женщин - 25 нг/мл (500 мЕД/л). Для диагностики эффективно использовать не однократное исследование концентрации гормона в крови, а функциональные пробы с парлоделом[®] (бромокриптин), тиролиберином[®] (протирелин) или метоклопрамидом (церукал[®]).

Но в случае значения пролактина, в несколько раз превышающего референсные значения, диагноз гиперпролактинемии сразу становится очевидным, повторных исследований не требуется. Это позволяет сэкономить время и сразу же приступить к следующему этапу диагностического поиска. В других случаях - при значениях пролактина, незначительно превышающих верхнюю границу нормы, - в первую очередь

следует исключить применение медикаментов, способствующих гиперпролактинемии, параселлярных опухолей, гипотиреоза, влияния стрессового фактора, и только потом проводить повторные гормональные исследования и функциональные пробы¹.

Синдром гиперпролактинемии (синдром аменореи-галактореи, гиперпролактинемический гипогонадизм) - сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушением менструального цикла, галактореей.

В литературе описаны три синдрома, общими признаками которых являются галакторея и аменорея:

- *синдром Киари-Фроммеля* (1882) - развивается у женщин в послеродовом периоде (физиологическая гиперпролактинемия);
- *синдром Аргонса дель Кастильо* (1953) - без связи с родами (функциональная гиперпролактинемия);
- *синдром Форбса-Олбрайта* (1954) - спонтанная лактация и аменорея у женщин с опухолью гипофиза (органическая гиперпролактинемия).

Эпидемиология (epidemiology)

Гиперпролактинемия встречается довольно часто. По данным эпидемиологических исследований, заболевание диагностируют у 17 из 1000 человек обоих полов. У женщин гиперпролактинемия встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин. Повышение уровня пролактина выявляют у 10% пациенток с галактореей, у 15-30% женщин с вторичной аменореей или олигоменореей, у 75% пациенток с сочетанием галактореи и аменореи и у 30-70% женщин с галактореей и/или бесплодием.

Гиперпролактинемия может быть физиологической и патологической.

Патологическую гиперпролактинемию подразделяют:

- на функциональную (стойкое увеличение синтеза пролактина пролактотрофами);

- органическую (обусловленную пролактинсекретирующей опухолью гипофиза - пролактиномой);
- ятрогенную (вследствие медицинских манипуляций, хирургических вмешательств или приема лекарственных средств).

Существуют и редкие формы гиперпролактинемии:

- относительная - повышенная чувствительность рецепторов к пролактину при нормальном уровне гормона;
- бессимптомная - повышена концентрация только биологически активной молекулы пролактина;
- транзиторная (ночная) - значительное, в десятки раз, увеличение секреции пролактина во время ночного сна.

Основные заболевания и состояния, сопровождающиеся гиперпролактинемией:

- пролактиномы;
- гипотиреоз;
- болезнь Иценко-Кушинга;
- акромегалия;
- поражения ЦНС (внутричерепная гипертензия, опухоли гипоталамуса, инсульты, травма ножки гипофиза);
- синдромы, сопровождающиеся гиперандрогенией; внутриматочные вмешательства; ВМК;
- черепно-мозговые травмы;
- повреждения грудной клетки;
- хирургические вмешательства;
- радиационное воздействие на организм;

- гипогликемия;
- цирроз печени;
- хроническая почечная недостаточность;
- рак молочных желез, легких, бронхов и других органов;
- опоясывающий герпес;
- прием некоторых лекарственных препаратов: амфетамины, транквилизаторы, опиаты, трициклические антидепрессанты, галлюциногены, леводопа/метилдопа, блокаторы H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин), нейролептики группы фенотиазина, КОК, верапамил, резерпин, церукал* (метоклопрамид) и др.

Патогенез. Патологические процессы в надгипоталамических областях ЦНС или в других органах и системах могут угнетать выработку дофамина. Опухоли, воспалительные процессы, артериовенозные аномалии в области гипоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение дофамина из тубероинфундибулярных нейронов. Повреждение ножки гипофиза опухолью, воспалительными процессами или при травмах нарушает транспорт дофамина в гипофиз.

При нарушении дофаминергического ингибирующего контроля пролактотрофы начинают усиленно секретировать пролактин. Гиперфункция пролактотрофов сначала приводит к их гиперплазии, а затем и к формированию микро- и макроаденом гипофиза.

Пролактин нарушает менструальный цикл сразу на всех уровнях репродуктивной системы:

- в надгипоталамических структурах стимулирует выработку эндогенных опиоидных пептидов, угнетающих гипоталамус;
- на уровне гипоталамуса - ингибирует чувствительность к эстрогенам и нарушает цирхоральный ритм выброса ГнРГ;

- на уровне гипофиза - путем угнетения секреции ЛГ (в том числе овуляторного пика);
- на уровне яичников - конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов.

Нарушая рецепцию к ЛГ, пролактин препятствует секреции тестостерона гранулезными клетками фолликула, следовательно, эстрогенов становится меньше. Блокируя рецепторы, пролактин снижает способность ФСГ стимулировать ароматазы, срывая ароматизацию андрогенов в эстрогены. Вследствие снижения синтеза эстрогенов нарушается фолликулогенез и развитие желтого тела. Изменение чувствительности к гонадотропинам постепенно делает овуляцию невозможной. Так формируется стойкая гипофункция яичников, которая проявляется сменяющимися друг друга недостаточностью лютеиновой фазы, ановуляторными циклами, олигоменореей, аменореей.

Дополнительно пролактин влияет на кору надпочечников, симулируя АКТГ, усиливает выработку надпочечниковых андрогенов. Развитие гиперандрогении, в свою очередь, усугубляет механизмы угнетения яичниковой функции.

Клиническая картина. Гиперпролактинемия чаще всего проявляется олигоменореей (аменореей) и галактореей от единичных капель молозива до струйного отделения молока.

Типичные клинические проявления синдрома гиперпролактинемии:

- нарушения менструального цикла (олиго-аменорея);
- ановуляторное бесплодие; галакторея;
- головная боль;
- слабость, утомляемость, замедление психической реакции, зябкость (и другие проявления гипотиреоза);

- мастодиния, диспластические изменения молочных желез;
- ожирение, развитие метаболического синдрома;
- гирсутизм, акне;
- боли в костях и суставах;
- снижение либидо;
- генитальный инфантилизм.

Диагностика. При осмотре обращает внимание уменьшение размеров матки и яичников (может быть подтверждено с помощью УЗИ), в то время как гипоплазии молочных желез нет. Для инволюции молочных желез требуется длительный период гипоэстрогении.

УЗИ, как правило, позволяет выявить поликистозные изменения яичников, иногда гиперпролактинемия возникает вторично на фоне гиперандрогении.

При подозрении на гиперпролактинемию (нарушение менструального цикла, галакторея, бесплодие, снижение либидо и пр.) прежде всего необходимо определить концентрацию пролактина в сыворотке крови. При этом взятие крови на анализ следует проводить не слишком рано (с 9.00 до 12.00), накануне необходимо исключить половые контакты, острые стрессовые ситуации, медицинские осмотры.

При выявлении незначительной гиперпролактинемии исследование лучше повторить в другой день. Существуют диагностические пробы, позволяющие отличить физиологическую гиперпролактинемию от патологической. При повторном обнаружении гиперпролактинемии диагностический поиск строится на уточнении первопричины гиперпролактинемии, для чего необходимо:

- тщательно собрать «лекарственный» анамнез;
- исключить употребление наркотических и психотропных средств;
- исключить опухолевый генез заболевания;

- исследовать уровни ТТГ и свободного тироксина (Т₄);
- определить уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, ДЭА, 17-ОН-прогестерона;
- исключить заболевания почек, печени.

Установлено, что у 95% больных с функциональной гиперпролактинемией уровень пролактина не превышает 3000 МЕ/л. При опухолевом генезе заболевания (органическая гиперпролактинемия) содержание пролактина превышает это значение, при этом чем больше пролактинома, тем значительнее повышение уровня пролактина.

С целью диагностики опухоли гипофиза применяют рентгенографию турецкого седла. Существенную помощь в диагностике микроаденом оказывает КТ, особенно с введением контрастного вещества. Эффективность метода в диагностике аденом гипофиза составляет 60-70%. При микроаденомах размерами свыше 5 мм диагностическая ценность метода повышается до 95-98%. С помощью МРТ можно своевременно диагностировать 83-87% микроаденом гипофиза.

Рентгенологические симптомы опухоли гипофиза: локальный или тотальный остеопороз стенок турецкого седла, неровность участка внутреннего контура его костной стенки при неизменной структуре костей свода черепа, увеличение сагиттального и вертикального размеров турецкого седла более 10 мм, удвоение контура дна турецкого седла.

При выявлении опухоли гипофиза обязательны консультации нейрохирурга и окулиста (изменение полей зрения).

Лечение больных гиперпролактинемией и различными нарушениями менструальной функции зависит от причины заболевания, фертильных планов пациентки и неврологической симптоматики.

При пролактиномах используют хирургические, лучевые и медикаментозные методы лечения или их сочетания. Все пациентки с выявленными

макроаденомами должны наблюдаться у эндокринолога, консультироваться нейрохирургом, который определяет показания к оперативному лечению или лучевой терапии и оптимальный доступ для удаления аденомы (трансфеноидальный, подфронтальный, риносептальный). Удаление макропролактином улучшает неврологическую симптоматику, но гиперпролактинемия обычно продолжает персистировать и функцию яичников восстановить не удастся.

Медикаментозная терапия проводится при любых формах патологической гиперпролактинемии. Для этого применяются препараты из группы агонистов дофамина. К ним относятся:

- бромокриптин (парлодел[®]) по 2,5-7,5 мг/сут в 2-3 приема во время еды (препарат стимулирует рецепторы лактотрофов в течение 12 ч);
- абергин[®] [бромокриптин (альфа, бета)] (растительный аналог парлодела[®]) по 8-16 мг/сут в 2-4 приема;
- каберголин (достинекс[®]) по 1-2 раза в неделю 0,25 мг (высокоселективный препарат, действующий в течение 140-168 ч).

Общие принципы назначения агонистов дофамина:

- перед их назначением следует исключить беременность;
- доза препарата устанавливается индивидуально, в зависимости от выраженности гиперпролактинемии;
- терапевтическая доза достигается постепенным увеличением суточной нагрузки препаратом;
- отмена препарата после нормализации уровня пролактина и восстановления овуляторного менструального цикла, устранения психовегетативных, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений должна быть постепенной;
- препарат немедленно отменяют при беременности.

При функциональной гиперпролактинемии в силу фармакокинетических особенностей преимущества имеет лечение бромкриптином. Как только беременность наступает, препарат отменяют.

При органической гиперпролактинемии от планирования беременности следует воздержаться как минимум на 12 мес. Все это время проводится лечение агонистами дофамина, направленное на подавление пролиферативного потенциала лактотрофов, иначе на фоне беременности опухолевый рост будет возобновлен и неконтролируем. При пролактиномах следует предпочесть каберголин, т. к. он более эффективен в сравнении с другими агонистами дофамина (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А). При нормализации уровня пролактина и регулярном менструальном цикле в течение 12 мес, отсутствии признаков аденомы гипофиза по данным КТ или МРТ, нормальных полях зрения планирование беременности считается безопасным.

Болезнь поликистозных яичников. Код по МКБ-10

E28.2. Синдром поликистозных яичников

В 1935 г. И. Штейн и М. Левенталь описали сочетание аменореи и двусторонних множественных кист яичников, называемое сегодня БПКЯ, или синдромом Штейна-Левенталя.

В отечественной литературе на 20 лет раньше (Хачкурузов Я.К., 1915) было опубликовано сообщение с описанием двустороннего трехкратного увеличения яичников у 5 молодых женщин с расстройством менструального цикла. А в 1928 г. С.К. Лесной сообщил об успешном хирургическом лечении больных аменореей и олигоменореей клиновидной резекцией яичников; проведя морфологическое исследование полученных при резекции тканей, он подробно описал структурные изменения и назвал изученный феномен «склерокистозными яичниками» (СКЯ). Долгое время склероз белочной оболочки считали одним из основных механизмов развития

заболевания, а некорректный термин «склерокистозные яичники» был широко распространен в литературе. Консенсус по поликистозным яичникам (Роттердам, 2002) - итог 13-летней экспертной работы специалистов, унифицировавший результаты многочисленных исследований, - не включил признак склерозирования тканей яичников в перечень диагностических критериев заболевания.

Макроскопически поликистозные яичники двусторонне увеличены в 2-6 раз, при этом капсула их сглажена, уплотнена, белесо-перламутрового цвета с мелкими древовидно ветвящимися сосудами. На разрезе становится видно, что капсула яичников резко утолщена, а в строме периферически расположено множество мелких фолликулярных кист. При гистологическом исследовании утолщение белочной оболочки (капсулы) носит склеротический характер, строма гиперплазирована, фолликулы кистозно атрезированы, клетки оболочки фолликулов (тека) гиперплазированы, часто с признаками лютеинизации, а гранулезные клетки, напротив, гипоплазированы.

В 1975 г. Л. Пресел (L.Presel) и соавт. предположили, что характерные структурные изменения яичников представляют не отдельную нозологическую единицу, а являются своеобразным клинко-морфологическим ответом гонад на нарушения менструального цикла, характерные для многих заболеваний. То есть причины феномена различны, а проявление «неопухолевой яичниковой гиперандрогении» - универсально. Б.И. Железнов (1982) доказал правомерность этого предположения, разделив синдромы первично и вторично измененных яичников. Первичные поликистозные изменения возникают вследствие патологических изменений самих яичников, а вторичные являются следствием поражения других уровней регуляции репродуктивной системы.

Официальная международная классификация отсутствует. С учетом клинко-патогенетических особенностей поликистоз яичников принято подразделять:

- на первичный - *синдром Штейна-Левенталя* (БПКЯ);
- вторичный (СПКЯ) на фоне:
 - гипоталамического синдрома;
 - метаболического синдрома (ожирения, инсулинорезистентности);
 - гиперпролактинемии;
 - врожденной дисфункции коры надпочечников.

СПКЯ встречается у 5-10% женщин репродуктивного возраста и у 20-25% женщин с бесплодием. Поликистозные яичники выявляют у 80-90% женщин с разными формами гиперандрогении, а среди пациенток с эндокринным бесплодием частота СПКЯ достигает 50-60%. Пациенты с СПКЯ составляют 2-4% всех гинекологических больных. Однако истинное число пациенток оценить довольно сложно, поскольку поликистозные яичники статистически относят к эндокринным заболеваниям, а первыми специалистами, к которым обращаются женщины в силу специфических симптомов, становятся гинекологи. Кроме того, диагноз СПКЯ нельзя установить только на основании УЗИ. К сожалению, до опубликования консенсуса по поликистозным яичникам (2003) такая практика была широко распространена и УЗИ до сих пор иногда неверно считают основным диагностическим критерием СПКЯ. Это негативно отражается на объективности эпидемиологических данных.

Медико-социальное значение заболевания связано не только с репродуктивной несостоятельностью этих женщин, но и с осложнениями поликистозных яичников - развитием сахарного диабета 2-го типа, нарушением липидного обмена и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака эндометрия и молочных желез.

К феномену поликистозных яичников может привести множество причин. Первичные поликистозные яичники возникают как следствие

генетически детерминированного дефекта ферментных систем стероидогенеза собственно в яичниках. Это связывают преимущественно с изменением активности цитохрома P450.

Стартовый этап стероидогенеза в яичниках происходит в клетках теки. Каскад превращений включает: превращение холестерина в прегненолон (фермент, отщепляющий боковую цепь P450_{scc}), прегненолон транспонируется в андроген дигидроэпиандростерон (гидроксилаза P450_{c17 α}), дигидроэпиандростерон - в андростендион (дегидрогеназа 3 β -HSD). Андростендион поступает в клетки гранулезы, где превращается в тестостерон (дегидрогеназа 3 β -HSD) и в эстрон (ароматаза P450_{arom}). Под воздействием той же ароматазы P450_{arom} тестостерон становится эстрадиолом (рис. 7.5). Выработка ароматаз контролируется ФСГ.

Несмотря на длительные поиски генов-кандидатов БПКЯ, тип наследования заболевания до сих пор остается невыясненным. Важно отметить, что ароматазная недостаточность яичников может возникать вторично в фолликулах с исходно замедленным развитием, усугубляясь по мере прогрессирования патологического процесса.

Сбой любого из этапов стероидогенеза в яичниках приводит к нарушению концентрации половых стероидов, а следовательно, к нарушению фолликулогенеза. Дисбаланс половых стероидов по принципу обратной связи вызывает гонадотропную дисфункцию. Так формируется порочный круг патогенеза: нарушение функции яичников → дисфункция гипоталамуса и гипофиза → нарушение функции яичников. При этом в надпочечниках, печени и жировой ткани первичных нарушений стероидогенеза нет. Гормонсинтезирующая функция этих органов изменяется вторично, вслед за изменениями регуляции репродуктивной системы. Вторично возникают и метаболические нарушения: инсулинорезистентность и ожирение.

При БПКЯ происходит первичный срыв ферментации стероидогенеза, значит, концентрация половых стероидов становится недостаточной. Это отражается на функции гипоталамуса и гипофиза. По принципу короткой петли обратной связи происходит увеличение выброса ГнРГ гипоталамусом. При этом нарушается цирхоральный ритм выработки ГнРГ и, следовательно, пиковые концентрации ФСГ (выбор доминантного фолликула) и ЛГ (овуляция) не достигаются. Развивается гонадотропная дисфункция.

Избыток ЛГ потенцирует чрезмерный синтез андрогенов текаклетками яичников. Нехватка ФСГ обуславливает недостаточность ароматаз в гранулезных клетках. В условиях дефицита ферментной системы возникает «паралич производства из-за избытка сырья».

Эстрогены почти не образуются, что приводит к замедлению роста фолликулов и остановке их развития на ранних стадиях (*атрезия* фолликулов). Вначале процесс носит функциональный характер (хроническая ановуляция), в дальнейшем поддерживается гонадотропной дисфункцией и переходит в стадию органических нарушений (кистозная атрезия фолликулов).

Чем выраженной дефицит ФСГ и дефицит эстрогенов, тем больше накапливается незрелых гранулезных клеток. Это приводит к постепенному усилению выработки ингибина. Если нарушение цирхорального ритма ГнРГ угнетает выработку ФСГ «сверху», то «снизу» синтез ФСГ блокируется ингибином. Соотношение концентраций ЛГ:ФСГ становится $\geq 2:1$. Это замыкает порочный круг патогенеза: нарушение стероидогенеза \rightarrow дисфункция гипоталамуса \rightarrow ЛГ $>$ ФСГ \rightarrow андрогенов много, ароматазы (эстрогенов) мало \rightarrow повышение синтеза ингибина большим числом незрелых гранулезных клеток \rightarrow угнетение ФСГ \rightarrow ЛГ $>$ ФСГ.

Развитие стойкой ановуляции при поликистозных яичниках поддерживается нарушениями всех уровней регуляции репродуктивной системы:

- отсутствует цирхоральный ритм выработки ГнРГ;
- нет пиковых увеличений ФСГ и ЛГ (не формируется доминантный фолликул);
- нарушение стероидогенеза в яичниках (нет эстрогенов);
- угнетение фолликулогенеза (нет пролиферации клеток фолликула);
- утолщенная белочная оболочка яичников.

Дальнейшее развитие патологического процесса, как правило, сопровождается активным вовлечением в него органов-мишеней.

Андрогены, так и не превратившиеся в клетках гранулы в эстрогены, попадают в кровь. В норме около 80% молекул андрогенов в крови находятся в неактивном, связанном с белком, состоянии. Транспортный белок, связывающий андрогены, вырабатывается в печени и называется стероидсвязывающим глобулином.

При избыточном нарастании концентрации андрогенов в периферической крови (гиперандрогения) происходит угнетение синтеза транспортного белка. Большинство молекул андрогенов оказываются свободными, обуславливая чрезмерное воздействие на андрогензависимые ткани: волосяные фолликулы, сальные железы, молочные железы, половые органы, мышечную ткань, гортань и голосовые связки. Чем выраженной первичный дефицит ферментной системы яичников и длительней заболевание, тем тяжелее клинические проявления гиперандрогении.

Избыток андрогенов становится источником мощного внегонадного синтеза эстрогенов в жировой ткани. Это приводит к запуску интенсивной пролиферации жировых клеток и развитию постепенно прогрессирующего ожирения.

Нарушение ферментации половых стероидов по мере прогрессирования заболевания увеличивает общий уровень холестерина (основного источника андрогенов) и липопротеинов низкой плотности. Высокая интенсивность функционирования жировой ткани в условиях ожирения поддерживает нарушение липидного обмена. Следует отметить, что процесс в дальнейшем патологически поддерживает сам себя: нарушение стероидогенеза → ожирение → гиперлипидемия → нарушение стероидогенеза. Этот порочный круг патогенеза может развиваться как со стороны первичных поликистозных яичников при БПКЯ, так и вторично - на фоне ожирения или первичной гиперлипидемии. В любом случае нарушение липидного обмена обуславливает высокий риск атерогенных заболеваний: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, нарушений мозгового кровообращения.

Однако приблизительно у 50% женщин, страдающих поликистозом яичников, превышения массы тела не выявляют, поэтому клинически принято различать две формы заболевания:

- БПКЯ на фоне ожирения;
- БПКЯ при нормальной массе тела.

БПКЯ в сочетании с ожирением реализуется через развитие инсулинорезистентности - нарушения усвоения глюкозы периферическими тканями вследствие невосприимчивости клеток к инсулину. Для воздействия инсулина на клетку необходима его нормальная рецепция. Инсулиновые рецепторы состоят из 2 субъединиц, одна из которых находится на клеточной мембране снаружи, а вторая - внутри клетки. Гипертрофия жировой ткани и повышение внегонадного синтеза эстрогенов в ней блокируют рецепторы к инсулину «изнутри», а свободные андрогены, избыток которых всегда сопровождает БПКЯ, - «снаружи».

В ответ на ухудшение восприятия инсулина его секреция в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы усиливается.

Развивается гиперинсулинемия и возникает риск сахарного диабета 2-го типа. Повышение концентрации свободного инсулина стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста, дополнительно стимулирующего синтез андрогенов в яичниках (вместе с ЛГ), и снижает уровень стероидсвязывающего глобулина. В результате свободных андрогенов становится еще больше. Дополнительно увеличение свободного инсулина нарушает пищевое поведение: чувство голода усиливается; повышение объема и калорийности потребляемой пищи приводит к ожирению. Замыкается еще один порочный круг патогенеза: гиперандрогения → ожирение → блокирование инсулиновых рецепторов

(инсулинорезистентность) → гиперинсулинемия → гиперандрогения и ожирение. Как было описано выше, на примере других звеньев патогенеза поликистоза яичников, порочный круг заболевания может начинаться в яичниках (БПКЯ), а может быть следствием метаболических нарушений - жирового обмена и ожирения, обмена глюкозы и сахарного диабета (СПКЯ на фоне метаболического синдрома).

При БПКЯ на фоне нормальной массы тела реализация этапов патогенеза минует круг с ожирением и инсулинорезистентностью, а проявляется через стимуляцию выработки гормона роста: гиперандрогения → гипоталамонадотропная дисфункция → увеличение синтеза гормона роста → повышение образования инсулиноподобного фактора роста → гиперандрогения. В процессе атрезии участвуют и другие факторы роста (эпидермальный фактор роста, интерлейкин-1).

Клиническая картина типична для синдромов, сопровождающихся поликистозным изменением яичников. Исходя из особенностей патогенеза условно можно выделить 4 группы клинических проявлений:

- нарушения менструальной функции;

- ановуляторное бесплодие;
- клинические проявления гиперандрогении;
- метаболические нарушения.

Нарушение менструальной функции начинается с менархе. Возраст менархе обычно не отличается от среднепопуляционного - 12-13 лет. Наиболее типична олиго-аменорея, реже возможны ациклические кровотечения. С усугублением патологического процесса продолжительность межменструальных промежутков увеличивается, несколько лет спустя может сформироваться вторичная аменорея.

Определяющие факторы развития рака эндометрия на фоне СПКЯ - длительность заболевания и ожирение.

Кистозная атрезия фолликулов - признак нарушения фолликулогенеза и хронической ановуляции. Даже при относительно регулярных менструациях циклы будут преимущественно ановуляторными. Основная причина обращения женщин к врачу - бесплодие (чаще первичное).

Увеличение концентрации свободных андрогенов приводит к изменению в андрогензависимых тканях: гиперандрогенной дермопатии, реже к дефеминизации и маскулинизации. Для больных БПКЯ дефеминизация (изменение архитектоники тела, уменьшение молочных желез, гипоплазия матки) и маскулинизация (развитие скелета и мышечной ткани по мужскому типу, гипертрофия клитора, ложная гипоспадия, ларингомегалия, барифония) не типичны.

Гиперандрогенная дермопатия включает:

- гипертрихоз;
- гирсутизм;
- себорею;
- акне (жирные угри);

- алопецию (облысение); черный акантоз.

Гипертрихоз (избыточный рост волос на лобке, в области промежности и в подмышечных впадинах) и *гирсутизм* (рост волос по мужскому типу, рис. 7.6) являются следствием стимуляции андрогенами волосяных фолликулов и превращения пушковых волос в терминальные - стержневые, жесткие и пигментированные. Сам по себе гирсутизм не является заболеванием, но служит индикатором андроген-эстрогенной дисфункции. Тяжесть гирсутизма далеко не всегда соответствует степени биохимической гиперандрогении: незначительное увеличение концентрации андрогенов может сопровождаться выраженным гирсутизмом, и наоборот, биохимическая гиперандрогения может не проявляться гирсутизмом. Очевидно, причина этого несоответствия при, казалось бы, понятных патогенетических механизмах кроется в индивидуальной чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам. Для адекватной оценки гирсутизма следует учитывать чувствительность волосяных фолликулов к андрогенам на разных участках кожного покрова, особенности роста волос у женщин разных национальностей, различные периоды онтогенеза.

У больных первичными поликистозами яичников избыточное оволосение по женскому и мужскому типу не имеет типичной картины: от «усиков» над верхней губой, единичных волос вокруг сосков и на белой линии

живота, умеренно избыточного оволосения на голени, задней поверхности бедер, в паху и области промежности; до роста бороды, усов и бакенбард, роста волос на груди и по белой линии живота, на голених, бедрах, предплечьях, плечах, спине.

Чаще гирсутизм выражен незначительно.

Под влиянием андрогенов усиливается продукция сальных желез, что проявляется *себореей* - повышенной жирностью кожи преимущественно на волосистой части головы, лице, груди, межлопаточном пространстве и плечах.

Себорея - предрасполагающий фактор для развития *акне*. Под влиянием андрогенов усиливается продукция сальных желез; по разным причинам выводные протоки их могут закупориваться, формируются закрытые и открытые комедоны, папулы, пустулы и даже фурункулы.

Алопеция (облысение) не типична для женщин с БПКЯ, но свидетельствует о длительном патологическом влиянии андрогенов на фолликулы волосистой части головы, где наблюдается обратный гирсутизму процесс: инволюция терминальных пигментированных волос до коротких волос пушкового типа с последующим их выпадением. Алопеция может быть диффузной и очаговой.

Черный акантоз (лат. - *acanthosis nigricans*) - дерматоз, проявляющийся бородавчатыми ороговевающими разрастаниями черного цвета в области кожных складок и местах трения: шея, подмышечные впадины, субмаммарные складки, область паха и промежности. Акантоз часто сочетается-

ся с инсулинорезистентностью, которые вместе с гиперандрогенией, аменореей и ожирением составляют синдром HAIRAN (англ. - *HyperAndrogenic Insulin-Resistant Acanthosis Nigricans syndrome*). Следует помнить, что черный акантоз далеко не всегда может быть связан с поликистозом яичников.

Метаболические нарушения проявляются ожирением у 50% пациенток с СПКЯ. Поскольку весь период полового созревания проходит при полном здоровье, к моменту своевременного менархе морфотип у пациенток, как правило, женский, распределение подкожной жировой клетчатки равномерное, вторичные половые признаки развиты нормально. В дальнейшем морфотип пациентки будет обусловлен характером отложения подкожной жировой клетчатки. При исходно нормальной массе тела постепенно развивающееся ожирение носит универсальный характер с сохранением женских пропорций тела. Жировая клетчатка может

распределяться и в области плеч, грудной клетки и передней брюшной стенки.

Ожирение нельзя назвать исключительной принадлежностью СПКЯ, тем не менее нарушение липидного обмена приводит к гиперхолестеринемии и атерогенным осложнениям в возрасте 30-40 лет. Кроме того, ожирение при СПКЯ может потенцировать развитие сахарного диабета 2-го типа.

Важный момент диагностики БПКЯ - оценка состояния наружных и внутренних половых органов. Для больных БПКЯ не характерна гипоплазия вульвы и матки, поскольку, несмотря на нарушение стероидогенеза в яичниках, происходит внегонадный синтез эстрогенов. Вторая причина - снижение синтеза стероидсвязывающего глобулина в печени, в связи с чем преобладает фракция свободных эстрогенов.

Длительность периода дисфункции у больных БПКЯ составляет около 3 лет, в течение последующих 3 лет формируются морфологические признаки, что клинически проявляется симметричным увеличением размеров яичников. К окончанию пубертатного периода поликистозные яичники уже сформированы, клиническая картина может обогатиться развитием гиперпластических процессов эндометрия и симптомами доброкачественной дисплазии молочных желез (относительная гиперэстрогения).

Гиперплазированные яичники определяются пальпаторно, они отличаются повышенной плотностью. С помощью УЗИ, кроме увеличенных размеров яичников, хорошо визуализируются 8-10 кистозно-атрезизирующихся фолликулов диаметром 3-8 мм и гиперплазия стромы, которая составляет не менее 25% объема яичников. УЗИ следует проводить на 10-12-е сутки от начала самопроизвольной или индуцированной менструации, т.е. в период, когда в норме должен сформироваться доминантный фолликул. Исследование, проведенное в другие дни, в отношении поликистозных яичников неинформативно.

На основании клинической картины, данных гинекологического осмотра и УЗИ устанавливают диагноз синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Дальнейший диагностический поиск проводят для верификации клинко-патогенетического варианта (первичного механизма, приведшего к синдрому).

Диагностику ановуляторного бесплодия проводят с помощью функциональных тестов (монотонная кривая базальной температуры, отсутствие при УЗИ доминантного фолликула на 10-12-е сутки самопроизвольного или индуцированного менструального цикла), а также на основании исследования уровня прогестерона на 20-22-е сутки менструального цикла (ниже референсных значений).

Дополнительно применяют ультразвуковую цветовую доплерометрию, позволяющую выявить усиление кровотока в строме яичников.

Гиперандрогению диагностируют на основании гормональных исследований:

- определения уровня общего и свободного тестостерона;
- ДЭА;
- 17-ОН-прогестерона.

При первичных поликистозных яичниках чаще наблюдают повышение концентрации в сыворотке крови тестостерона (особенно свободной его фракции) при нормальных значениях ДЭА и 17-ОН-прогестерона. Увеличение значений последних гормонов обычно свидетельствует о надпочечниковой гиперандрогении.

Дополнительно исследуют уровень стероидсвязывающего глобулина. Образование транспортного белка подавляется тестостероном и инсулином, поэтому даже при нормальном содержании тестостерона нельзя судить о его биологической активности. Снижение концентрации стероидсвязывающего

глобулина даже при незначительном повышении уровня андрогенов свидетельствует о клинически значимой гиперандрогении.

Заболевания печени диагностируют на основании УЗИ, определения биохимических маркёров (билирубина, трансаминаз), аутоантител против белков внутренней и наружной мембраны митохондрий, печеночно-почечных микросомальных аутоантител против цитохрома P450, антител к вирусам гепатита.

Для подтверждения гонадотропной дисфункции проводят:

- исследование уровня пролактина и соотношения ЛГ:ФСГ на 5-8 сут самопроизвольного или индуцированного менструального цикла;
- электроэнцефалографию.

Включение в патологический процесс гипоталамо-гипофизарного звена сопровождается изменениями на электроэнцефалограмме, нарушением соотношения ЛГ:ФСГ более 2,5 и, возможно, незначительной гиперпролактинемией.

Диагностика инсулинорезистентности начинается с определения содержания глюкозы натощак. В случае гипергликемии исследуют гликированный гемоглобин и проводят стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. Тесту на толерантность к глюкозе должны быть подвергнуты все женщины с СПКЯ, имеющие семейный анамнез диабета 2-го типа, ИМТ более 30 кг/м^2 и возраст старше 40 лет вне зависимости от значения глюкозы в скрининговом тесте [RCOG, 2007]. Если натощак уровень гликемии превышает 7 мМ/л или через 2 ч после нагрузки глюкозы в крови более 7,8 мМ/л, то пробу считают положительной.

Дополнительно применяют стимулированную пробу с инсулином, определяют индекс Номо (глюкоза \times инсулин/22,5) - значение выше 2,7 подтверждает инсулинорезистентность и индекс Саго (глюкоза/инсулин), значение $\leq 0,33$ подтверждает инсулинорезистентность.

В некоторых случаях проводят лапароскопию, во время которой берут биоптат ткани яичников для гистологического исследования.

Риск атерогенных осложнений определяют с помощью биохимических показателей обмена липидов - триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП) (обязательна консультация терапевта). Гиперпластические процессы эндометрия верифицируют с помощью УЗИ, гистероскопии, пайпель-биопсии. При необходимости проводят отдельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и эндометрия с последующим гистологическим исследованием полученных соскобов (см. соответствующие разделы в главах 5 и 9).

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, для которых характерны синдромы гиперандрогении и инсулинорезистентности: вторичными поликистозными яичниками, неклассической формой врожденной гиперплазии надпочечников, синдромом Иценко-Кушинга, вирилизующими опухолями яичников и надпочечников, акромегалией, первичным гипертиреозом, заболеваниями печени с нарушением синтетической функции.

Выбор схемы лечения зависит от доминирующего патогенетического механизма: гонадотропной дисфункции, гиперандрогении, ожирения, инсулинорезистентности, гиперпролактинемии.

Перед выбором лечебной тактики важно определить цель лечения у конкретной пациентки:

- регуляция ритма менструаций;
- уменьшение симптомов гиперандрогенной дерматии;
- восстановление фертильности;

- коррекция метаболических нарушений;
- профилактика гиперплазии эндометрия.

Независимо от формы заболевания на первом этапе лечения обязательно проводят коррекцию метаболических нарушений. Для этого обязательны гипокалорийная редуционная диета, коррекция режима питания и умеренная, но регулярная физическая нагрузка. Для поддержания мотивации этих мероприятий, требующих изменения образа жизни, пациентки с диагностированным СПКЯ должны быть информированы о повышенном риске экстрагенитальных заболеваний [уровень доказательности В; RCOG, 2007]. Дополнительно применяют инсулиносенситайзеры из группы бигуанидов (метформин по 1500 мг/сут) и тиазолидиндионов (пиоглитазон по 30 мг/сут). Эти вещества повышают чувствительность к инсулину, снижают уровень триглицеридов и холестерина, способствуют снижению массы тела, подавляют синтез андрогенов. Лечение проводят в течение 12 мес и более под контролем концентрации инсулина в сыворотке крови и показателей углеводного обмена. Исследования последних лет показали эффективность совместного применения препаратов, а также безопасность беременности на фоне терапии метформином, хотя его применение при беременности не разрешено.

Параллельно с коррекцией метаболических нарушений проводят консервативное лечение антиандрогенами и регуляцию ритма менструаций.

При отсутствии противопоказаний с этой целью могут быть рекомендованы комбинированные гормональные контрацептивы (низкоили микродозированные монофазные КОК, влагалищное кольцо, контрацептивный пластырь) в течение не менее 6 мес. Гестагенный компонент КОК следует выбирать с антиандрогенным действием (ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон, хлормадинона ацетат) или высокой аффинностью к рецепторам (дезогестрел, гестоден).

Это лечение устраняет гонадотропную дисфункцию, способствует стимуляции синтеза в печени стероидсвязывающего глобулина, снижает внегонадный синтез эстрогенов, имеет косметический эффект, сохраняет фолликулярный пул.

Антиандрогенный эффект имеет существенное социальное значение, поскольку устраняет акне, себорею, препятствует алопеции, способствует феминизации фигуры и замедляет рост волос на андрогензависимых участках кожного покрова. У пациенток с инсулинорезистентностью КОК назначают после ее ликвидации.

Кроме КОК для регуляции ритма менструаций применяют ЗГТ препаратами прогестерона в циклическом режиме в течение 10-14 дней, начиная с 14-16 сут от начала самопроизвольной или индуцированной менструации. У женщин старшего возраста, не заинтересованных в беременности и имеющих противопоказания к использованию КОК, используют внутриматочную релизинг-систему мирена[®], содержащую левоноргестрел.

Регуляция ритма менструаций - неотъемлемая часть лечения женщин с любой формой СПКЯ в связи с высоким риском гиперплазии и рака эндометрия, доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ) и рака молочной железы у этих пациенток. Учитывая первичный дефект ферментации стероидогенеза у больных БПКЯ, самостоятельного восстановления регулярного отторжения эндометрия произойти не может, значит, риск рака эндометрия будет сохраняться. ЗГТ гестагенами и КОК проводят в течение всего репродуктивного периода вплоть до возраста естественной менопаузы.

Лечение бесплодия показано только после комплексной поэтапной патогенетической терапии, которая одновременно представляет собой и эффективную предгравидарную подготовку. Для стимуляции овуляции применяют эффект отмены КОК, антиэстрогены (кломифен), аналоги ГнРГ внутривенно в пульсирующем режиме, имитирующем цирхоральный ритм, -

3 ночи в неделю в течение месяца с помощью специальной установки. При необходимости применяют вспомогательные репродуктивные технологии.

Оперативное лечение (лапароскопическую клиновидную резекцию яичников) проводят только при отсутствии эффекта от консервативных методов. Это обусловлено стремлением сохранить овариальный резерв пациентки. Положительный эффект от хирургического лечения наступает вследствие уменьшения числа фолликулов, синтезирующих патологическое количество андрогенов и ингибина. Косвенным свидетельством эффективности операции служит появление менструальноподобных выделений через 2-3 дня после вмешательства; о произошедшей овуляции свидетельствует подъем базальной температуры через 14-16 сут после операции. У 80% пациенток после оперативного лечения восстанавливается регулярный менструальный цикл, у 60% - беременность наступает в течение года после операции.

Восстановление овуляторных менструальных циклов после операции - процесс временный. Уже спустя 12 мес. значительно снижается фертильность, а через 3-5 лет восстанавливается стойкая ановуляция. В результате дрелинга яичников во время операции значительно снижается фолликулярный пул, а значит, и шансы последующей беременности.

Обобщив существующий опыт лечения СПКЯ и исследования эффективности различных методик с высоким уровнем доказательности, Американский конгресс акушеров-гинекологов создал следующие рекомендации лечения пациенток, страдающих СПКЯ в зависимости от целей терапии [ACOG, 2009].

Лечение ановуляции и аменореи:

- КОК.
- Прогестины.
- Сенситайзеры инсулина (метформин и т.д.). Индукция овуляции.

- Кломифена цитрат.
- Кломифена цитрат и дексаметазон.
- Низкие дозы гонадотропинов.
- Дриллинг яичников (терапия второй линии).
- Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол - не одобрены FDA для индукции овуляции).
- Метформин в дополнение к кломифену. Лечение гирсутизма.
- КОК.
- Антиандрогены, включая спиронолактон, флютамид, финастерид.
- Сенситайзеры инсулина.
- Косметические процедуры удаления волос. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.
- Изменение образа жизни.
- Сенситайзеры инсулина (метформин и др.).
- Статины.

Несмотря на высокий эффект стимуляции овуляции и преодоления бесплодия, при поликистозных яичниках полного излечения не происходит, и примерно через 5 лет отмечается рецидив клинической симптоматики. После лечения (родов) пациенткам с БПКЯ проводится пожизненная профилактика рецидива заместительным лечением гестагенами, чередующимся с КОК.

Синдром резистентных яичников. Код по МКБ-10

E28.3. Первичная яичниковая недостаточность, синдром резистентных яичников.

В 1969 г. Дж. Джонс (G.Jones) описал трех пациенток с вторичной гипергонадотропной аменореей и сохранным фолликулярным аппаратом. По фамилии одной из пациенток феномен был назван Savage-синдромом. В отличие от преждевременной менопаузы (синдром истощенных яичников), заболевание развивается у более молодых женщин - моложе 37 лет.

Синдром резистентных (рефрактерных, «немых») яичников обнаруживается у 2-10% пациенток с аменореей (см. раздел 6.2.2). У 47% пациенток, страдающих синдромом резистентных яичников, семейный анамнез позволяет выявить первичную и вторичную олиго-аменорею (до 47%) у родственниц первой линии.

Основная причина синдрома резистентных яичников - поражение рецепторного аппарата фолликулов, рефрактерность к действию гонадотропинов. Процесс предположительно носит аутоиммунный характер. В пользу этой точки зрения свидетельствует высокая частота развития синдрома у пациенток с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями (галактоземия, туберкулез, хронические сальпингоофориты, тяжелые вирусные инфекции, актиномикоз, саркоидоз, миастения и др.). Кроме того, в крови пациенток были обнаружены специфические антитела к рецепторам ФСГ, а в фолликулярной жидкости выделен фактор, ингибирующий связывание гонадотропинов с рецепторами. Заболевание может развиваться после тяжелой стрессовой ситуации, радиорентгенотерапии, применения цитостатических препаратов, иммунодепрессантов.

Согласно другой теории, невосприимчивость яичников к гонадотропинам возможна из-за преимущественно биологически неактивных изомеров молекул ФСГ - такие молекулы не распознаются даже нормальными рецепторами.

В ответ на невосприимчивость яичников к гонадотропинам нарушается механизм обратной связи в цепи гипофиз-яичники. Клетки фолликулов, оставшись без стимуляции гонадотропинами, секретируют незначительное

количество половых стероидов. Уровень гонадотропинов ответно увеличивается, но ФСГ и ЛГ не находят «мишеней».

При сравнении концентрации половых стероидов в периферической крови и в яичниковой вене был обнаружен диссонанс: в яичниковой вене содержание эстрадиола, тестостерона и кортизола в 2-4 раза больше. Это свидетельствует о том, что стероидогенез в яичниках не прекращается, но существует в автономном, не зависящем от центральных механизмов, режиме (Хдаиб Ф., 1988).

Для синдрома резистентных яичников характерно отсутствие специфической клинической симптоматики.

Женщины предъявляют жалобы на бесплодие и аменорею, иногда сочетающуюся с редкими «приливами» жара к голове.

В анамнезе пациенток часто присутствуют указания на низкую массу тела при рождении, болезненность, аутоиммунные процессы, несколько перенесенных инфекционных заболеваний в течение непродолжительного периода, прием больших доз сульфаниламидных препаратов.

Телосложение правильное, вторичные половые признаки хорошо развиты, нарушения жирового обмена обычно нет.

Менархе обычно своевременное, олигоменорея появляется через 5-10 лет регулярных менструаций, приводя к аменорее. Гипергонадотропная аменорея, как правило, вторичная, но может быть и первичной. Бесплодие также может быть первичным и вторичным. Беременность и роды выявлены лишь у 5% больных.

Диагностика. Гинекологический осмотр, данные УЗИ и доплерометрического исследования не выявляют значительных отклонений от нормы.

Дополнительные методы исследования (лапароскопия, биопсия яичников) свидетельствуют о макро- и микроскопически неизмененных яичниках.

Кариотипирование также не выявляет каких-либо отклонений (46,XX; половой хроматин 17-19%).

Диагностическое значение имеет гормональное исследование с применением функциональных проб. Отличительная черта синдрома резистентных яичников - снижение концентрации эстрадиола и повышение уровня гонадотропинов (особенно ФСГ) в периферической крови. Содержание пролактина обычно в пределах референсных значений.

Проба с гестагенами и кломифеном - отрицательная (см. раздел 5.4.3). Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная, что свидетельствует о сочетании яичниковой недостаточности и функционально активного эндометрия.

Дифференциальную диагностику проводят с синдромом истощения яичников, дисгенезией гонад и гонадотропинсекретирующей аденомой гипофиза.

Лечение синдрома резистентных яичников представляет большие трудности, так как патогенез точно не установлен. Необходимо нормализовать менструальный цикл и проводить профилактику дефицита эстрогенов и его метаболических последствий и рисков. Лечение проводят путем ЗГТ до возраста естественной менопаузы. Обязательно нужно проводить лечение сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

Для жизни прогноз благоприятный, преодоление бесплодия возможно путем ЭКО донорской яйцеклетки и переноса ее в полость матки.

Синдром преждевременного истощения яичников. Код по МКБ-10

E28.3. Первичная яичниковая недостаточность, преждевременная менопауза.

Под преждевременным истощением яичников подразумевают комплекс необратимых патологических симптомов, сходных с менопаузой, у пациенток репродуктивного возраста.

В литературе принято разделять «синдром резистентных яичников», при котором возможно спонтанное восстановление овуляции, и «синдром истощенных яичников» - при необратимом прекращении их функции. Однако в последние годы появилось предложение считать их синонимами, определяющими разные фазы развития преждевременной недостаточности яичников.

У этого синдрома существует много синонимов: «преждевременная менопауза», «гипергонадотропная аменорея», «гипергонадотропный гипогонадизм», «преждевременный климакс» и др.

Эпидемиология. Преждевременная недостаточность яичников встречается у 1-3% женщин. Заболеваемость у пациенток 30-39 лет составляет 76:100 000 населения в год, а в возрасте 40-44 лет этот показатель увеличивается до 881:100 000. Преждевременное истощение яичников определяется у 4-18% женщин с вторичной аменореей. Семейные формы встречаются редко - не более 4-20% случаев.

Преждевременное истощение яичников развивается вследствие снижения фолликулярного пула до нижнего, соответствующего климактерию, порогового значения. Это снижение возможно или из-за недостаточного образования фолликулов (нарушение онтогенеза яичников), или вследствие ускоренной их гибели (атрезии).

В основе патогенеза - эстрогеновый дефицит. Развитие преждевременного истощения яичников зависит от множества факторов, среди которых: хромосомные аномалии, генетические нарушения, ферментопатии, а также инфекционные, ятрогенные причины и др. Однако в большинстве случаев (52%) природа синдрома идиопатическая.

Как правило, этиология заболевания остается неизвестной, истинную причину заболевания выявляют лишь у 30% больных.

Основные причины синдрома преждевременного истощения яичников:

- дефекты хромосом (*синдром Шерешевского-Тернера*, поломка X-хромосомы);
- генные мутации (рецепторов к ФСГ, ЛГ, генов *foxl2, btmpl5*).
- ферментопатии (*галактоземия*);
- инфекционные и аутоиммунные (*перенесенные эпидемический паротит, краснуха, мононуклеарная ангина, герпетическая и инфекция вирусом Эпштейна-Барр, полигландулярный аутоиммунный синдром*);
- ятрогенные (оперативное вмешательство на яичниках, химио- и радиотерапия);
- идиопатические.

Клиническая картина. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующим развитием у женщин репродуктивного возраста клинических проявлений эстрогенного дефицита: вторичной аменореи, вазомоторных, психоэмоциональных симптомов,

а позднее - урогенитальной дисфункции, атрофических изменений кожи и ее придатков, метаболического синдрома и костно-мышечных симптомов.

Молодые женщины жалуются на прекращение менструаций (иногда на бесплодие), «приливы» жара к голове, повышенную потливость, раздражительность, снижение трудоспособности, мигрени. Проявление симптомов, как правило, тяжелое, бурно прогрессирующее.

Анамнез пациенток показывает сравнительно раннюю менопаузу (42- 48 лет) у родственниц первой линии. Менархе и последующая менструальная и детородная функция вплоть до наступления заболевания, как правило, не нарушена. Нарушение ритма менструаций и уменьшение объема менструальной кровопотери обычно постепенное.

Женщины имеют правильное телосложение (исключение - синдром Шерешевского-Тернера) с хорошо развитыми вторичными половыми признаками; питаются удовлетворительно. Молочные железы развиты хорошо, возможна мастопатия.

При своевременном климактерии изменяется чувствительность гипоталамогипофизарной системы к стероидным гормонам при снижении чувствительности оставшихся фолликулов к гонадотропинам. Так, например, назначение гонадотропина в период ранней постменопаузы может привести к восстановлению менструаций и даже овуляций. При синдроме истощенных яичников фолликулярный аппарат практически отсутствует, поэтому ни на какую стимуляцию яичники не отвечают. Эти различия механизмов - обоснование некорректности терминов «преждевременный климакс», «преждевременная недостаточность яичников» применительно к данному синдрому.

Диагностика. При осмотре выявляют гипоплазию матки и яичников, снижение секреторной функции половых органов; тесты функциональной диагностики свидетельствуют о гипоэстрогении.

Данные УЗИ подтверждают гипотрофичность матки и яичников, фолликулярный аппарат не визуализируется в обоих яичниках (в отличие от синдрома резистентных яичников!), яичниковый кровоток по данным доплерометрии резко снижен.

Для углубленного понимания дисфункциональных расстройств при синдроме применяют гормональное исследование и функциональные пробы. Для преждевременного истощения яичников характерны такие же изменения, как и при физиологическом климактерии, но выражены они сильнее:

- снижение уровня половых стероидов вплоть до отсутствия;

- повышение уровня гонадотропинов, особенно ФСГ, в 15 раз выше базального уровня;
- снижение уровня пролактина в 2 раза.

Применяют пробы с прогестероном (отрицательная), эстрогенами и гестагенами (положительная). Снижение концентрации в крови гонадотропинов после введения эстрогенов свидетельствует о сохранности механизма обратной связи. О резервных возможностях яичников судят по результатам проб с гонадотропинами (кломифеном), которые, как правило, отрицательные.

Дополнительно используют лапароскопию с биопсией яичниковой ткани (фолликулы не обнаруживаются) и генетическое подтверждение возможных причин:

- поражение короткого плеча X-хромосомы (Xq);
- синдром Шерешевского-Тернера - 45,X0, фолликулы в яичниках истощаются еще до наступления половой зрелости;
- особенности распределения некоторых аллелей генов комплекса гистосовместимости HLA.

Пациентки с преждевременной яичниковой недостаточностью входят в группу риска по быстрому развитию нарушений, идентичных средневременным и поздним обменным расстройствам в климактерии. При денситометрическом исследовании у каждой второй пациентки отмечается снижение минеральной плотности костной ткани до стадии остеопении или остеопороза.

Дифференциальную диагностику проводят с другими заболеваниями, протекающими на фоне эстрогенного дефицита и аменореи.

Лечение. Стимуляция функции яичников нецелесообразна и может быть вредна для здоровья. Патогенетическим лечением следует считать ЗГТ вплоть до возраста естественной менопаузы (50-51 год). Чем раньше начато лечение, тем эффективнее профилактика обменных нарушений, обусловленных дефицитом половых гормонов: преждевременного старения, изменения липидного обмена, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза.

Британское общество менопаузы (англ. - *British Menopause Society*, BMS), объединив доказательные данные, опубликовало Рекомендации по лечению преждевременной менопаузы, основные положения которых приведены ниже [BMS, Consensus statement, 2007]:

- женщинам с преждевременной менопаузой должна быть предложена ЗГТ или КОК до среднего возраста менопаузы (52 года);
- пациенткам после овариэктомии могут потребоваться более высокие дозы эстрогена, чтобы контролировать вазомоторные симптомы;
- следует рассмотреть вопрос о дополнительной терапии препаратами тестостерона, особенно после овариэктомии;
- женщины с нормальным кариотипом могут иметь беременность естественным путем.

Прогноз. В отношении восстановления менструальной и репродуктивной функции прогноз неблагоприятный. Беременность возможна только с помощью вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорских яйцеклеток. Прогноз жизни относительно благоприятный при условии применения ЗГТ.

Адреногенитальный синдром (врожденная дисфункция коры надпочечников). Код по МКБ-10

Е25.0. Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов.

Природа заболевания и патогенетическая терапия впервые были описаны Л. Улкинсом с соавторами (Wilkins L. et al., 1950).

Врожденная дисфункция коры надпочечников - группа аутосомнорецессивных наследственных заболеваний, обусловленных дефектами ферментов стероидогенеза.

Эпидемиология. Среди женщин, обратившихся с жалобами на гипоменструальный синдром в сочетании с бесплодием/невынашиванием и гипертрихозом, адреногенитальный синдром выявляют у 30%. У пациенток с вирильным синдромом врожденную дисфункцию коры надпочечников выявляют в 9-15%.

Популяционная частота вирильной формы составляет 1:500-1:600 новорожденных, сольтеряющей и гипертонической - 1:20 000-1:30 000 новорожденных.

Патогенез. Основная причина (90-95% случаев) повышенной секреции андрогенов надпочечниками - врожденный, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, дефект гена *CYP21B*, кодирующего образование фермента 21-гидроксилазы. Этот фермент пучковой зоны коры надпочечников стимулирует образование *кортизола* из 17-ОН-прогестерона. По принципу обратной связи кортизол регулирует секрецию АКТГ гипофизом.

Недостаток 21-гидроксилазы выявляют приблизительно у 2% людей. При дефиците этого фермента происходит торможение образования кортизола в коре надпочечников. В результате происходит накопление его предшественника - 17-ОН-прогестерона (маркёр адреногенитального синдрома). Невостребованный 17-ОН-прогестерон утилизируется в сетчатой зоне коры с образованием андрогенов, преимущественно *ДЭА*. ДЭА, в свою

очередь, является предшественником *андростендиона* и *тестостерона* (см. рис. 7.5).

Отсутствие запрошенного количества кортизола замыкает порочный круг нереализованной обратной связи. Развивается стойкая гиперсекреция АКТГ и гиперстимуляция коры надпочечников. Гиперфункция коры надпочечников приводит к ее гиперплазии. Патологические процессы (недостаток фермента → снижение секреции кортизола → увеличение предшественника кортизола → образование андрогенов и недостаток фермента → снижение секреции кортизола → увеличение АКТГ → стимуляция коры надпочечников → увеличение содержания предшественника кортизола) объединяются, и интенсивность проявлений (гиперандрогения) нарастает, как «снежный ком».

Длительно существующая гиперандрогения тормозит фолликулогенез в яичниках. Развивается синдром вторичных поликистозных яичников.

Прогрессирование патологических процессов в репродуктивной системе при аденогенитальном синдроме происходит очень медленно, но неуклонно. В отличие от первичных поликистозных яичников, при гиперандрогении надпочечникового генеза сначала поражается только один яичник. Нарушение функции, а затем и структуры второго яичника происходит позже. Таким образом, степень патологических изменений в левом и правом яичниках при аденогенитальном синдроме будет различна, а при БПКЯ - одинакова.

Постепенно в патологический процесс вовлекаются центральные звенья репродуктивной системы с формированием гонадотропной дисфункции. Этот процесс тоже имеет отличие от БПКЯ, поскольку развивается не вследствие стимуляции синтеза ЛГ, а из-за угнетения образования ФСГ большим количеством ингибина, вырабатываемым незрелой гранулезой.

Спонтанная овуляция и даже беременность, в отличие от БПКЯ, возможны, поскольку обратная связь по оси гипоталамус-гипофиз-яичники сохранена.

Однако эти процессы происходят с неполноценным фолликулом, в результате чего формируется недостаток желтого тела и дефицит прогестерона, что в случае беременности проявляется нарушением имплантации и ранней плацентации.

Длительное течение функциональных нарушений в яичниках довольно долго «удерживает» развитие вторичных метаболических нарушений, которые не характерны для поликистозных яичников с первичным нарушением функции коры надпочечников. В связи с этим риск гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез у пациенток, страдающих адреногенитальным синдромом, значительно ниже, чем при БПКЯ.

Классификация. Дефицит 21-гидроксилазы обуславливает наличие простой вирильной формы - классического адреногенитального синдрома. Однако этот синдром может быть связан и с врожденными дефектами других ферментов, участвующих в стероидогенезе, тогда развиваются сольтеряющая (с дефицитом альдестерона) или гипертоническая (дефицит кортикостерона с компенсаторным увеличением дезоксикортикостерона) формы. Этот врожденный минералокортикоидный диссонанс помимо вирилизации девочек приводит к тяжелым состояниям:

- сольтеряющая форма - к гиповолемии, гипонатриемии, гиперкалиемии и ацидозу, в результате чего дети погибают в течение первого года жизни;
- гипертоническая форма - к артериальной гипертензии с развитием сердечной и почечной декомпенсации, иногда инсульта, дети погибают в течение первого десятилетия.

К гинекологам обычно обращаются пациентки с простой вирильной формой заболевания. В зависимости от интенсивности генетических нарушений (т.е. степени дефицита 21-гидроксилазы) врожденная дисфункция коры надпочечников может манифестировать в разные периоды онтогенеза:

- антенатальном (классическая форма);

- пубертатном;
- постпубертатном (мягкая, стертая форма).

Клиническая картина. Учитывая генетическую природу заболевания, избыток андрогенов оказывает вирилизующее влияние на женский организм уже с внутриутробного периода жизни.

При классической (антенатальной) форме у девочек при рождении определяются признаки вирилизации наружных половых органов. Нарушения половой дифференцировки выражаются в гипертрофии клитора, патологическом изменении уrogenитального синуса, вплоть до псевдогермафродитизма. Увеличенный клитор напоминает половой член с гипоспадией, а большие половые губы из-за пигментации и складчатости - мошонку. Половые губы иногда срастаются, влагалище открывается у основания клитора, иногда впадает в уретру. Решить вопросы о половой принадлежности, адаптации девочки в семье и обществе довольно трудно.

После рождения девочка продолжает испытывать воздействие избытка андрогенов. Наряду с анаболическим действием на скелетную мускулатуру, они оказывают вирилизующее влияние на развивающийся костный скелет. Мышцы быстро и интенсивно развиваются, плечи становятся широкими, с 2 и до 7 лет происходит преждевременное созревание и развитие девочки по гетеросексуальному типу. При этом костный возраст опережает паспортный, происходит ранний скачок роста, эпифизарные ростковые зоны обычно закрываются в 10 лет, и рост останавливается на 150-155 см. Пациентки с данным заболеванием имеют характерный внешний вид - широкие плечи, узкие бедра, хорошо развитая мускулатура, относительно короткие конечности и невысокий рост («маленькие геркулесы»).

Постепенно изменяется тембр голоса (барифония), прогрессирует оволосение, характерна первичная аменорея, молочные железы не развиваются.

При неклассических формах аденогенитального синдрома выраженной вирилизации половых органов не наблюдается, надпочечниковая гиперандрогения влияет на половое созревание (пубертатная форма). При этом будет выражено пубархе и адренархе - рост пациенток выше среднего или высокий, морфотип «спортивный» (широкие плечи, узкие бедра, длинные ноги, большая стопа), характерен прогрессирующий с пубертатного периода гипертрихоз и гирсутизм. На коже лица и спины присутствует угревая сыпь, себорея, характерны «залысины» на висках. Из-за нарушения телархе молочные железы гипопластичны, матка и яичники гипотрофичны. Избыточный уровень андрогенов вмешивается в процесс стероидогенеза в яичниках, нарушая рост и развитие фолликулов. Менархе наступает в 14-16 лет, менструации редкие, нерегулярные (спонтанные).

Мягкая (постпубертатная) форма заболевания может проявляться незначительными отклонениями от нормального течения пубертата, основные симптомы (скудные нерегулярные менструации, бесплодие, невынашивание) наблюдаются в репродуктивном возрасте. Фенотип у этих пациенток женский, характерен гипертрихоз, гирсутизм слабо выражен, половые органы и молочные железы развиты правильно и достаточно.

Иногда заболевание протекает бессимптомно, по типу носительства дефектного гена, что проявляется нерегулярным (с задержками) менструальным циклом. Стрессовые ситуации усугубляют нарушения менструального цикла. Нарушение репродуктивной функции обусловлено развитием вторичной гипофункции яичников, которая при длительном (многолетнем) существовании трансформируется в синдром вторичных поликистозных яичников.

Диагностика. Для установления диагноза врожденной гиперплазии коры надпочечников при общих с другими нейроэндокринными синдромами проявлениях необходимо обратить внимание на анамнез (начало заболевания с детства или пубертатного периода), внешний вид пациентки (ожирение не характерно, рост выше или ниже среднего, гипертрихоз и гирсутизм сильно выражены, как и другие проявления гиперандрогенной дермопатии, гипопластичные молочные железы). Данные гинекологического исследования обычно выявляют гипертрофию клитора и гипопластичные

яичники. Данные УЗИ подтверждают уменьшенные размеры внутренних половых органов, яичники имеют типичную картину поликистоза, но их увеличение асимметрично. Надпочечники гиперплазированы.

Дифференциальная диагностика. Аденогенитальный синдром, особенно его пубертатную и постпубертатную простую вирильную форму, следует дифференцировать от БПКЯ, вирилизирующих опухолей яичников и надпочечников, идиопатического гирсутизма. Дифференциальная диагностика крайне важна, поскольку методы лечения этих заболеваний различны. Для верификации диагноза аденогенитального синдрома (врожденной гиперплазии коры надпочечников) применяют гормональные пробы с синактеном (аналогом АКТГ) и дексаметазоном. Их проводит эндокринолог, консультация которого обязательна. Гормональное исследование позволяет выявить снижение уровня кортизола и эстрогенов, и повышение - 17-ОН-прогестерона, ДЭА и тестостерона, концентрация которых снижается после применения дексаметазона.

Дополнительно применяют молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить высокую вероятность наличия дефектного гена *CYP21B*.

Лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников основано на подавлении выделения АКТГ передней долей гипофиза. Для этого

используют глюкокортикоиды. Чаще всего применяют дексаметазон или преднизолон. Лечение проводит эндокринолог. Дозу препарата определяют под контролем содержания тестостерона, ДЭА и 17-ОН-прогестерона в крови, уровень которых на фоне лечения не должен превышать верхней границы нормы. Нормализация регулярности менструального цикла и появление овуляции служат достоверными признаками эффективности лечения.

Применение дексаметазона малоэффективно для лечения гиперандрогенной дермопатии. Для лечения акне и гирсутизма успешно применяют КОК, содержащие гестагены с антиандрогенным эффектом. Препарат выбора - ципротерона ацетат (входит в состав диане-35), который иногда применяется как монопрепарат (андрокур). Ципротерона ацетат кроме антиандрогенного обладает еще и легким глюкокортикоидоподобным действием. В настоящее время набор КОК для лечения проявлений гиперандрогении расширился за счет препаратов, содержащих диеногест (жанин[®]) или дроспиренон (ярина[®], джес[®]). Антиандрогенными свойствами обладает верошпирон[®] (спиронолактон), но он не влияет на концентрацию гонадотропинов и АКТГ.

Стимуляция овуляции антиэстрогенами (кломифен, кломистилбегит[®]) у пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников малоэффективна, поскольку заболевание протекает на фоне гипоэстрогении при отсутствии нарушений на гипоталамическом уровне. Оперативное лечение (дрилинг яичников) также малоэффективно, поскольку нарушение функции надпочечников не устраняется.

Для восстановления овуляторных менструальных циклов у пациенток с адреногенитальным синдромом наиболее патогенетично и эффективно применение глюкокортикоидов.

Исход беременности (риск преждевременного прерывания) у пациенток с гиперандрогенными синдромами определяется степенью компенсации

заболевания и устранения негативного влияния гиперандрогении на функцию репродуктивной системы в фертильном цикле. Дексаметазон беременным назначают либо при наличии классической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, либо при риске рождения девочки, больной адреногенитальным синдромом.

Профилактика. Тестирование на наличие врожденной гиперплазии коры надпочечников рекомендуется проводить у женщин с ранним началом гирсутизма, гиперкалиемией, с наличием в семье больных врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Прогноз благоприятный.

Контрольные вопросы

1. Что такое нейроэндокринные синдромы?
2. Какую цель преследует диагностика нейроэндокринных синдромов?
3. Какова причина синдрома предменструального напряжения? Как проявляется этот синдром?
4. Какие методы диагностики и лечения применяют при синдроме предменструального напряжения?
5. Что такое гипоталамический синдром? Как он проявляется?
6. Чем отличается гипоталамический синдром от метаболического?
7. Как верифицировать гипоталамический синдром?
8. Как лечат метаболический синдром?
9. Что такое синдром Симмондса-Шихана? Как он проявляется?
10. Почему возникновение синдрома Симмондса-Шихана всегда связано с патологической беременностью?
11. Что такое симптом «пустого турецкого седла»? Объясните природу этого диагностического феномена.

12. Какие клинические формы бывают у гиперпролактинемии?
13. Какая группа препаратов применяется для лечения синдрома гиперпролактинемии? Почему?
14. Что такое синдром Штейна-Левенталя? Как его лечат?
15. Какие причины бывают у поликистозных яичников? Как их дифференцировать?
16. Опишите проявления гиперандрогении у женщин. Как определить источник гиперандрогении?
17. Что такое синдром HAIR-AN? С какой болезнью он связан?
18. Чем синдром резистентных яичников отличается от синдрома преждевременно истощенных яичников? А в чем их сходство?
19. Что такое аденогенитальный синдром (ВДКН)? Какова его причина?

Раздел 3. Нарушения функции репродуктивной системы.

Цель: изучить основные нарушения репродуктивной системы, профилактику дисгормональных заболеваний женской репродуктивной системы.

Аномальные маточные кровотечения. Код по МКБ-10.

№92. Обильные, частые и нерегулярные менструации.

№92.0. Обильные и частые менструации при регулярном цикле.

№92.1. Обильные и частые менструации при нерегулярном цикле.

№92.2. Обильные менструации в пубертатном периоде.

№92.3. Овуляторные кровотечения.

№92.4. Обильные кровотечения в пременопаузальном периоде.

№92.5. Другие уточненные формы нерегулярных менструаций.

№92.6. Нерегулярные менструации неуточненные.

Среди гинекологических заболеваний АМК наблюдаются у 14-18% больных. Наиболее часто АМК встречаются в пубертатном (ювенильные) и пременопаузальном (климактерические) периодах, когда происходит соответственно становление и угасание менструальной функции. Частота АМК в структуре гинекологических заболеваний детского и юношеского возраста колеблется от 10 до 37,3%. В репродуктивном периоде ДМК возникает реже (до 20%), так как циклическая функция всех отделов репродуктивной системы сформировалась и установилась. В период перименопаузы распространенность АМК возрастает и достигает 50-60%.

Различают:

- маточные кровотечения в пубертатном периоде [син.: маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП), ювенильные маточные кровотечения (ЮМК)];
- АМК репродуктивного возраста;
- АМК переходного периода (пременопаузального периода).

В зависимости от функциональных и морфологических изменений в яичниках выделяют:

- овуляторные маточные кровотечения (20%);
- ановуляторные маточные кровотечения (80%).

Факторы риска развития АМК:

- неблагоприятное течение перинатального периода;

- психоэмоциональные стрессы;
- умственное и физическое перенапряжение;
- черепно-мозговая травма;
- алиментарные факторы;
- аборты;
- хронические воспалительные заболевания половых органов;
- болезни эндокринных желез и нейроэндокринные синдромы;
- прием нейролептических препаратов;
- интоксикации, профессиональные вредности;
- чрезмерная инсоляция;
- неблагоприятные экологические факторы.

АМК - полиэтиологическое расстройство, причинами которого являются различные неблагоприятные воздействия на все уровни репродуктивной системы. Их правильнее расценивать не как причину, а как факторы, провоцирующие сбой в системе нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы с развитием кровотечения. Ведущая и наиболее вероятная роль в этом принадлежит различного рода психологическим нагрузкам и острым психологическим травмам (до 70%).

Этиология и патогенез ановуляторных АМК. В различные возрастные периоды этиология и патогенез АМК имеют разную значимость и ряд особенностей.

Ювенильные маточные кровотечения возникают на фоне незрелости гипофизотропных структур гипоталамуса, выражающейся в отсутствии цирхорального ритма выделения гонадолиберина, нарушении циклического образования и выделения гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и фолликулогенеза в яичниках. В результате кровотечение развивается на фоне атрезии

фолликулов, сопровождающейся относительной гиперэстрогенией и ановуляцией.

АМК репродуктивного периода чаще происходит на фоне ановуляции, обусловленной персистенцией фолликулов, приводящей к абсолютной гиперэстрогении.

АМК перименопаузального периода обусловлены инволюционными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, изменениями циклического выделения гонадотропинов, созревания фолликулов и их гормональной функции, проявляющейся лютеиновой недостаточностью, переходящей в ановуляцию (персистенция фолликулов).

При ановуляции нарушаются стероидогенез и продукция эстрогенов в яичниках, создается прогестерондефицитное состояние, отражающееся на эндометрии.

Гиперэстрогения приводит к резкому утолщению эндометрия, сосудистая система которого не в состоянии обеспечить должного питания всех слоев. В результате этого возникает некроз слизистой оболочки, тромбоз сосудов, отсутствует разграничение на функциональный и базальные слои. Последующее снижение концентрации эстрогенов в крови вызывает не полное, а частичное отторжение эндометрия с кровотечением. Заживление данного участка сопровождается отторжением другого, что способствует продолжительному кровотечению. Интенсивность и продолжительность кровотечения во многом зависят от состояния местного гемостаза. При АМК в эндометрии отмечено значительное повышение фибринолитической активности, снижение содержания простагландина $F_{2\alpha}$, вызывающего сокращение сосудов, и повышение содержания простагландина E_2 и простациклина, препятствующих агрегации тромбоцитов и расширению сосудов.

Этиология и патогенез овуляторных АМК. При овуляторных АМК овуляция происходит. Существует несколько вариантов патогенеза овуляторных АМК.

- Укорочение фолликулярной фазы, обусловленное нарушением функции гипофиза и неправильной стимуляцией яичников. Патологическая кровопотеря происходит в связи с отсутствием необходимой степени пролиферации эндометрия в I фазу цикла.
- Укорочение (недостаточность) лютеиновой фазы. Длительность кровотечения объясняется сниженным образованием прогестерона яичниками и неполноценной секреторной фазой в эндометрии.
- Удлинение лютеиновой фазы (персистенция желтого тела), при которой АМК обусловлено длительным релаксирующим воздействием прогестерона на миометрий, что выражается секреторными преобразованиями в эндометрии.
- Овуляторные межменструальные кровотечения, возникающие в связи с резким понижением концентрации эстрогенов сразу после овуляции и нарушением чувствительности к ним рецепторов эндометрия.

Клиническая картина. Ановуляторные АМК возникают, как правило, после задержки очередной менструации на 1,5-6 мес, могут протекать по типу метроррагии или менометроррагии и обычно сопровождаются анемией.

В разные периоды АМК имеют особенности клинической картины, которая зависит от длительности кровотечения и объема кровопотери. При ювенильных маточных кровотечениях (атрезия фолликулов) кровотечение длительное, но менее обильное, чем при ДМК репродуктивного и пременопаузального периодов (персистенция фолликулов), когда кровотечение более обильное, но менее продолжительное. Критерии ювенильных маточных кровотечений:

- продолжительность кровяных выделений из влагалища менее 2 или более 7 сут на фоне укорочения (менее 21-24 сут) или удлинения менструального цикла (более 35 сут);

- кровопотеря более 80 мл или субъективно более выраженная по сравнению с обычными менструациями;
- наличие межменструальных или посткоитальных кровяных выделений;
- отсутствие структурных изменений эндометрия;
- подтверждение ановуляторного менструального цикла в период возникновения маточного кровотечения (уровень прогестерона в венозной крови на 21-25-е сутки менструального цикла ниже 9,5 нмоль/л, монофазная базальная температура, отсутствие преовуляторного фолликула по данным эхографии).

Диагностический поиск направлен на решение трех основных задач:

- уточнение источника кровотечения (маточное или нематочное);
- определение причины кровотечения (органическое или дисфункциональное, связанное или не связанное с беременностью);
- уточнение характера кровотечения (овуляторное или ановуляторное).

Комплекс лабораторных и инструментальных методов при АМК должен включать: определение уровня β -субъединицы ХГЧ для исключения беременности, трансвагинальное УЗИ, клинический анализ крови, кольпоскопию. Исследование уровня прогестерона и данные УЗИ (наличие желтого тела) позволяют уточнить наличие овуляции.

Из дополнительных методов исследования целесообразны: определение в крови уровня сывороточного железа, билирубина, печеночных ферментов, СА-125 (при обнаруженных опухолях и опухолевидных образованиях яичников), развернутая коагулограмма, ультразвуковая цветная доплерометрия органов малого таза; МРТ органов малого таза; гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание с последующим морфологическим исследованием, лапароскопия (при опухолях яичников).

Правильно проведенное лабораторно-инструментальное исследование позволяет поставить диагноз АМК после исключения органических причин кровотечений.

Дифференциальная диагностика. Сначала следует исключить беременность, опухоли яичников, матки и влагалища, а также наиболее вероятные для данного возраста заболевания.

Для пубертатного периода это болезни крови и прежде всего - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и лейкозы; для зрелого возраста - прерывание беременности на ранних сроках; для позднего репродуктивного возраста - опухоли тела и шейки матки.

В пубертатном периоде должны быть исключены заболевания крови, характеризующиеся нарушением гемостаза. Одно из первых мест у подростков занимает идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа). Образующиеся в организме аутоантитела против тромбоцитов разрушают важнейшие факторы гемокоагуляции и вызывают кровотечения. Заболевание обостряется после перенесенного инфекционного заболевания, стресса, т.е. повторяет предрасполагающие причины ДМК. Эта болезнь имеет врожденный характер, протекает с ремиссиями и ухудшениями. Пациентки с болезнью Верльгофа с раннего детства страдают носовыми кровотечениями, кровоточивостью при порезах и ушибах, а также после удаления зубов. Первая менструация у них переходит в кровотечение, что указывает на возможность наличия данного заболевания. На коже больных, как правило, видны множественные кровоподтеки и петехии. Диагноз уточняют на основании исследования крови, при котором выявляют уменьшение числа тромбоцитов (менее 70×10^9), увеличение времени капиллярного кровотечения.

Редко выявляют тромбастению (функциональная неполноценность тромбоцитов) и другие геморрагические диатезы (недостаточность VIII, X

факторов свертываемости крови), имеющие семейный характер и, как правило, диагностируемые в раннем детстве.

Основной дифференциально-диагностический признак кровотечений, обусловленных нарушением системы крови, - их развитие с периода менархе, тогда как для АМК типичным является развитие в первые 6-18 мес. после менархе.

Причиной кровотечения у девушек могут быть травма наружных половых органов или инородное тело во влагалище, а также СПКЯ, для которого характерны гипертрихоз и ожирение, не типичные для больных с ювенильными маточными кровотечениями. К редким причинам кровотечения у девушек относятся аденомиоз, миома матки, феминизирующие опухоли яичников, рак шейки и/или тела матки, нарушение функции щитовидной железы, гиперпролактинемия.

Дифференциальную диагностику АМК в репродуктивном и перименопаузальном периодах проводят с задержкой частей плодного яйца (плацентарный полип), трубной беременностью, трофобластической болезнью, миомой матки (интерстициальное или субмукозное расположение узлов), полипами эндометрия, аденомиозом, аденокарциномой эндометрия, гормональноактивными опухолями яичников.

Лечение АМК заключается в адекватном гемостазе и последующей профилактике рецидивов кровотечения.

К основным методам гемостаза относятся хирургический и гормональный. Хирургический гемостаз с помощью МВА имеет не только лечебную, но и диагностическую ценность. Хирургический гемостаз у девочек применяют при неэффективном медикаментозном гемостазе, наличии клинических и ультразвуковых признаков полипов эндометрия и/или цервикального канала, а также в случаях гиповолемического шока и тяжелой анемии ($Hb < 70$ г/л и $Ht < 20\%$). Соскоб подвергают гистологическому исследованию.

Современные хирургические методы лечения в пременопаузальном периоде после получения результата гистологического исследования эндометрия - лазерная вапоризация и электроэксцизия эндометрия (англ. - ablatio), которые дают стойкий лечебный эффект с развитием аменореи. При этом зачастую отпадает необходимость в последующем гормональном лечении.

В тяжелых случаях по показаниям может быть проведена гистерэктомия.

Гормональный гемостаз применяют при ювенильных маточных кровотечениях, при исключении органических внутриматочных нарушений у женщин репродуктивного и переходного возраста (после раздельного выскабливания стенок полости матки в ближайшие 3 мес). Обязательное условие его проведения - удовлетворительные, стабильные гемодинамические показатели.

С этой целью используют монофазные КОК. Количество таблеток определяется содержанием этинилэстрадиола в 1 таблетке (микродозированные, низкодозированные, высокодозированные КОК. Для гормонального гемостаза суммарная доза этинилэстрадиола в первые сутки должна составлять максимум 240-250 мкг (но в большинстве случаев кровотечение останавливается уже при достижении 180 мкг). Для расчета общую гемостатическую нагрузку этинилэстрадиолом следует разделить на содержание его в 1 таблетке, получив количество таблеток КОК в первый день терапии. Таким образом, высокодозированных КОК достаточно 4-5 таблеток ($250/50=5$), число таблеток низкодозированных КОК за первые сутки увеличивается до 6-8 ($240/30=8$), а микродозированных - до 9-12 таблеток ($240/20=12$). КОК принимают дробно, по 1 таблетке с равным интервалом 2-3-6 ч в течение суток. Кровотечение обычно останавливается в первые сутки лечения. В последующие несколько дней суточную дозу постепенно снижают до 1 таблетки, а общая продолжительность приема препарата составляет 21 день.

Профилактика рецидивов ювенильных маточных кровотечений - становление регулярных циклов. При отсутствии противопоказаний назначают микродозированные КОК в контрацептивном режиме или гестагены во вторую фазу цикла на 3-6 мес. При этом особое внимание уделяют рациональному питанию (увеличению массы тела), физиотерапии (фототерапия, эндоназальная гальванизация), способствующим усилению гонадного синтеза эстрогенов, а также санации очагов инфекционных поражений, устранению чрезмерных стрессовых факторов. Дополнительно проводят лечение анемии. После выписки из стационара девушки с ювенильными маточными кровотечениями должны находиться под наблюдением детского гинеколога.

Препаратами выбора для профилактики рецидива кровотечения у молодых женщин, которым проводился гормональный гемостаз, служат монофазные низко- и микродозированные КОК.

У женщин среднего репродуктивного возраста, особенно при наличии относительных противопоказаний к назначению КОК, рекомендуется введение внутриматочной гормональной релизинговой системы, надежно защищающей эндометрий от пролиферативных процессов на 5 лет.

При ановуляции или недостаточной функции желтого тела проводят индукцию овуляции (кломифен-цитрат, препараты гонадотропинов, гонадолиберина) и/или стимуляцию функции желтого тела с целью трансформации эндометрия в фазу секреции (ХГЧ).

Под влиянием прогестагенов в гиперплазированной эндометрии происходят последовательно торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация, развитие децидуальной реакции стромы и наконец атрофические изменения эпителия желез и стромы.

Гормональное лечение в переходном возрасте обязательно сопровождается негормональной профилактикой ДМК, направленной на выявление этиологических (зачастую экстрагенитальных) причин ДМК и их устранением или коррекцией (заболевания печени и пищеварительного тракта, нарушения жирового обмена и т.д.).

Прогноз благоприятный.

Контрольные вопросы

1. Вспомните клиническую норму менструального цикла: продолжительность, длительность кровотечения, объем теряемой крови, другие характеристики.
2. Какие Вы знаете термины, отражающие нарушения менструального цикла? Перечислите их, дайте определения.
3. Как классифицируют аменорею?
4. Зачем нужно знать уровень гонадотропинов при аменорее?
5. Какова направленность диагностического поиска при аменорее? Какими методами диагностики это достигают?
6. Какие заболевания тела, шейки матки, влагалища проявляются аменореей? Как их распознать?
7. Какие заболевания яичников вызывают аменорею? Как они проявляются?
8. Какие заболевания и нарушения функции гипофиза приводят к аменорее?
9. Перечислите гипоталамические и экстрагипоталамические причины аменореи.
10. Можно ли установить диагноз ДМК у пациентки, жалующейся на кровотечение из половых путей, на основании влагалищного исследования? Почему?
11. Какова классификация ДМК?

12. Объясните, что происходит в матке при дисфункциональном кровотечении.
13. Что общего и чем различаются ДМК в разных возрастных периодах?
14. Каковы отличия овуляторных и ановуляторных ДМК? Какие происходят чаще?
15. Какие методы используют для верификации диагноза ДМК?
16. Какие методы применяют для лечения ДМК?
17. В чем суть гормонального гемостаза? Как и кому его применять?
18. Всем ли пациенткам с ДМК необходимо хирургическое лечение? Почему?
19. Как проводят реабилитацию пациенток после ДМК? Какова цель реабилитационных мероприятий?
20. Что такое дисменорея? Это вариант нормы или патологический синдром? Почему термин «альгоменорея» некорректен?
21. Какая существует классификация дисменореи?
22. Перечислите основные причины дисменореи.
23. С какими болезнями следует дифференцировать дисменорею?
24. Требуется ли дисменорея лечению? Какие для этого используют методы?

Раздел 4. Перименопауза и ее осложнения.

Цель: изучить основные изменения в женском организме в период климактерия, принципы гормонотерапии урогенитальных расстройств.

Расстройства климактерия. Код по МКБ-10

№95. Нарушения менопаузы и другие нарушения в перименопаузальном периоде.

Климактерический период в жизни женщины наступает после репродуктивного. Климактерий (от греч. *climax* - лестница, переход) - период жизни, в котором происходит физиологическое генетически детерминированное угасание функции репродуктивной системы, отражающее процессы старения организма. Знание физиологических и патологических процессов, возникающих в климактерии, крайне важно, так как оно позволяет обоснованно проводить профилактику и лечение некоторых заболеваний, ассоциированных с продолжительностью и качеством жизни женщин.

Эпидемиология. С конца 80-х годов XX в. изменилась демографическая ситуация в мире. В настоящее время мировая женская популяция не только неуклонно растет, но и прогрессивно стареет. Так, по данным ВОЗ, к 2025 г. средняя продолжительность жизни составит около 70 лет, а 20% населения планеты будет старше 60 лет. При таких темпах 46% женского населения всего мира будет находиться в возрасте старше 45 лет, а число женщин в возрасте 60 лет и старше к 2050 г. приблизится к 1 млрд.

Эти прогнозы небезосновательны. В Соединенных Штатах Америки за последние 15 лет число женщин старше 50 лет возросло с 30 до 43 млн. В Дании более 50% женщин имеют возраст 40-50 лет, в Австралии 13% (2,1 млн) женщин находятся в возрасте постменопаузы. Продолжительность жизни в Германии такова, что 95% женщин достигают возраста менопаузы.

В России (Госкомстат, 2007) в настоящее время возрастная группа 40-69 лет представлена 26 млн женщин, которые, обладая огромным опытом и высоким творческим потенциалом, являются оплотом семьи и общества, хранительницами традиций и духовных ценностей. Именно поэтому поддержание оптимального уровня здоровья, трудоспособности и качества

жизни женщин старшего возраста представляет чрезвычайно актуальную и социально значимую проблему.

Климактерический синдром выявляют у 40-60% женщин, достигших возраста климактерия. Наиболее подвержены нарушениям климактерия жительницы городов, и особенно столиц. Нарушения здоровья, связанные с климактерием, в пременопаузе выявляют у 37% женщин, с наступлением менопаузы - у 40%, спустя 1-1,5 года - у 21% и после 5 лет отсутствия менструаций - у 2%.

Урогенитальными нарушениями в климактерии страдают 52-80% женщин: сухостью и зудом во влагалище - 78%, дизурическими явлениями и недержанием мочи - 68%, диспареунией - 26%, рецидивирующими вагинитами - 22%. Частота возрастного (первичного) остеопороза в развитых странах составляет 25-40% с преобладанием этого заболевания среди женщин белой расы. К 70-летнему возрасту 40% женщин в Европе имеют в анамнезе не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом.

Терминология. При описании климактерического периода применяют следующие термины:

- менопаузальный переход (пременопауза; англ. - *premenopausal period*) - от 45 лет (условно) до наступления менопаузы - начинается с появлением вариабельной продолжительности менструального цикла на фоне монотонно высокого уровня ФСГ и заканчивается менопаузой, его продолжительность составляет 5 лет;
- менопауза (англ. - *menopause*) - последняя менструация в жизни женщины, оцененная спустя 12 календарных месяцев аменореи, средний возраст наступления менопаузы у женщин европеоидной расы составляет 51 год;
- постменопауза (англ. - *postmenopausal period*) - период, который начинается от менопаузы и длится до конца жизни женщины, в ней выделяют раннюю и позднюю постменопаузу, ранняя состоит из периодов «А» и «Б»: период «А»

совпадает с менопаузой, период «Б» - 4 года после нее; поздняя - до окончания жизни;

- перименопаузальный период (перименопауза; англ. - *perimenopausal period*) - включает период менопаузального перехода и два года после последней менструации в жизни.

Средний возраст менопаузы (50,8 лет) зависит от популяционных, расовых и индивидуальных особенностей. В настоящее время средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляет 70-80 лет. Таким образом, 1/3 своей жизни женщина проводит в климактерическом периоде, в состоянии физиологического дефицита эстрогенов. Следует отметить, что у части женщин менопауза наступает существенно раньше среднепопуляционных показателей. При этом говорят о ранней (40-44 года) или преждевременной (38-40 лет) менопаузе.

Изменения, развивающиеся в женском организме на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов, объединены в понятие «менопаузальный синдром».

Симптомы климактерических расстройств. Известно, что половые гормоны влияют на различные органы и ткани, связываясь со специфическими рецепторами. Эти рецепторы, кроме половых органов и молочных желез, локализируются также в клетках мозга, мочеполового тракта, костной и мышечной тканей, сердца и сосудов, кожи и волос, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы, толстой кишке, печени и пр.

В целом все симптомы климактерических расстройств по времени их появления можно подразделить:

- на ранние - вазомоторные, психоэмоциональные;

- средневременные - урогенитальные, сексуальная дисфункция, пролапс половых органов, атрофические изменения кожи, ногтей, волос и слизистых оболочек;

- поздние - менопаузальный метаболический синдром (атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность), костно-мышечные симптомы (остеопороз, остеоартрит), неврологические симптомы (снижение когнитивной функции, снижение памяти, зрения, слуха), болезнь Альцгеймера.

Диагностика климактерических расстройств. Основные методы обследования женщин в климактерии:

- изучение анамнеза (гинекологического и соматического), измерение пульса, АД в динамике;

- специальное гинекологическое исследование;

- бактериоскопическое исследование отделяемого половых органов и уретры;

- онкоцитологическое исследование шейки матки (*Pap-test*, жидкостное цитологическое исследование);

расширенная кольпоскопия;

- УЗИ матки и придатков с использованием вагинального датчика с обязательной оценкой толщины эндометрия;

- общеклинические исследования (общий анализ мочи, клинический анализ крови);

- биохимический анализ крови (креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин и его фракции, триглицериды, липидный спектр, печеночные ферменты - АсАТ, АлАТ, билирубин, щелочная фосфатаза, содержание кальция и других электролитов крови, по необходимости - онкомаркёры);

- гемостазиограмма;

- гормональный профиль крови (ФСГ, ТТГ, по показаниям - ЛГ, эстрадиол, тестостерон, пролактин, свободный Т₄, глюкоза + инсулин, тест толерантности к глюкозе);
- консультация маммолога (пальпация, маммография, УЗИ молочных желез);
- остеоденситометрия;
- консультации смежных специалистов (кардиолога, уролога невролога, психиатра, травматолога-ортопеда и др.), электрокардиография (по показаниям).

Принципы лечения климактерических расстройств. Поскольку в основе большинства нарушений лежит дефицит половых гормонов, в первую очередь эстрогенов, вследствие возрастного истощения функции яичников, назначение препаратов с эстрогенной активностью является основой патогенетического лечения. Используют также препараты, обладающие эстрогеноподобным действием на специфические рецепторы: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (англ. - *selective estrogen receptor modulators*, SERM) ткане-селективный регулятор эстрогеновых рецепторов (англ. - *selective tissue estrogenic activity regulator*, STEAR) тиболон. Остальные мероприятия (антигипертензивная терапия, транквилизаторы, антидепрессанты, витамины, бифосфонаты и препараты кальция, препараты кальцитонина, физиотерапевтические воздействия) могут рассматриваться как дополнительное лечение отдельных клинических форм нарушений в пери- и постменопаузе.

Доказаны положительные эффекты лечения эстрогенами:

- лечение климактерических симптомов и улучшение качества жизни: уменьшение вазомоторных расстройств, депрессии, бессонницы, урогенитальной атрофии, диспареунии, сексуальной дисфункции;
- позитивное влияние на соединительную ткань;

- профилактика остеопороза (снижение частоты переломов позвоночника и шейки бедра, уменьшение потери зубов вследствие пародонтоза);
- снижение частоты колоректального рака.

Цель гормонотерапии климактерических нарушений - фармакологически восполнить дефицит половых гормонов путем достижения их оптимальных концентраций в крови, которые бы улучшили общее состояние и обеспечили профилактику поздних обменных нарушений, но не вызывали побочных эффектов.

Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе (2004), начинать гормонотерапию менопаузы необходимо как можно раньше, при первых симптомах эстрогенного дефицита (ранняя постменопауза), что открывает «окно терапевтических возможностей», снижая на 20-50% риск развития в дальнейшем ишемической болезни сердца, постменопаузального остеопороза и старческой деменции. По данным экспертов ВОЗ, число женщин, принимающих ЗГТ, в развитых странах Европы и Соединенных Штатах Америки в последние годы возросло с 34 до 63%. В РФ опубликованные показатели частоты использования ЗГТ не превышают 3%.

Одним из вариантов альтернативного лечения климактерических нарушений является применение препаратов фитоэстрогенов. Их активность на порядок ниже в сравнении с эндогенными эстрогенами человека, но фитоэстрогенов, поступающих с пищей, в 5000 раз больше. Доказано, что фитоэстрогены являются естественными селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, конкурируя с эндогенными эстрогенами. Связываясь с рецепторами в организме женщины репродуктивного возраста, они оказывают антиэстрогеновый эффект. В менопаузе, когда уровень эндогенных эстрогенов падает, фитоэстрогены начинают выполнять их функции.

В настоящее время доказано положительное действие изофлавоноидов на сосуды, костную ткань, липидный и углеводный обмен, состояние эпителия

влагалища и психовегетативные симптомы, ассоциированные с эстрогеновым дефицитом в постменопаузе, однако эффективность их существенно меньше в сравнении с гормонотерапией.

Ранние симптомы климактерия. Код по МКБ-10

N95.1. Менопаузальное и климактерическое состояние у женщин.

В ответ на снижение синтеза яичниками эстрадиола, выполняющего в течение репродуктивного возраста роль сигнала обратной связи, развивается нейроэндокринная дисфункция на уровне гипоталамо-гипофизарных и лимбических структур центральной нервной системы, что сопровождается появлением «ранних» вазомоторных и эмоционально-психических расстройств, наиболее часто наблюдаются приливы, гипергидроз и бессонница. Обычно ранние симптомы по времени совпадают с пременопаузой и продолжаются в течение 5 лет постменопаузы.

Различные по степени тяжести проявления климактерического синдрома встречаются у 40-60 % женщин старше 40 лет. Первые симптомы заболевания появляются чаще в весеннее (февраль-март) или осеннее (сентябрь-октябрь) время года. У 75 % женщин вазомоторные и эмоционально-психические нарушения возникают одновременно, у 25% - с интервалом 4-6 мес.

В патогенезе климактерического синдрома существенную роль играют изменения функционального состояния гипоталамических структур и вегетативного равновесия вследствие изменений в выработке нейротрансмиттеров (норадреналина и дофамина), участвующих в процессе терморегуляции.

Повышение тонуса норадренергических и дофаминергических структур центральной нервной системы обуславливает пароксизмальное расширение кожных сосудов и появление феномена прилива жара.

Прилив жара сопровождается повышением уровня ЛГ и ТТГ при отсутствии изменений в уровне содержания ФСГ, пролактина и тиреоидных гормонов в плазме периферической крови. У больных с климактерическим синдромом сохранены суточные ритмы секреции ТТГ со значительным повышением его уровня в ночное время, что способствует учащению приливов жара в это время суток. Поддержание постоянно высокого уровня активных фракций тиреоидных гормонов способствует повышению чувствительности периферических тканей к катехоламинам, что и вызывает характерные вазомоторные реакции.

Ощущение жара возникает вследствие центральной гипертермии и появляется спустя 30-60 с после обнаружения спастического состояния в артериальных коленах капилляров кожи при капилляроскопическом исследовании.

Психоэмоциональные расстройства чаще возникают перед менопаузой или в течение года после нее и проявляются бессонницей, слабостью, раздражительностью, тревожностью, подавленным настроением, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, слезливостью, неуверенностью в себе, снижением памяти и концентрации внимания, парестезиями. У 13% женщин выявляют астеноневротический синдром, у 10% - депрессию (один из наиболее тяжелых вариантов климактерических расстройств).

Вазомоторные нарушения становятся доминирующими в течение года после менопаузы и продолжаются в среднем 5 лет. К нейровегетативным проявлениям относят приливы жара, ночную потливость, сердцебиение, головокружение, приступы головной боли, неустойчивый стул или запор, миалгии и артралгии, сухость и атрофию кожи.

Классические «приливы» большинство женщин (75%) испытывают в ранней постменопаузе, тогда как 25% женщин - на протяжении первых 5 лет постменопаузы. Кривая появления приливов жара носит волнообразный

характер соответственно сезонным изменениям функционального состояния гипоталамических структур.

Почти у 50% женщин с климактерическим синдромом выявляют тяжелое течение заболевания (51%), у каждой третьей (33%) его проявления носят умеренный характер, и только в 16% климактерий сопровождается легкими проявлениями. Более легкое и менее продолжительное течение климактерического синдрома встречается, как правило, у практически здоровых женщин, тогда как у больных хроническими психосоматическими заболеваниями климактерический синдром протекает атипично, имеет склонность к продолжительному течению.

Среди атипичных форм климактерического синдрома описаны вегетативнодисгормональная миокардиодистрофия, климактерий с нарушением иммунореактивности (крапивница, отеки лица, вазомоторный ринит, непереносимость лекарственных препаратов, пищевых продуктов), кризовая форма (панические атаки). Атипичное течение климактерического синдрома требует дифференциальной диагностики с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы и надпочечников, опухолями яичников, молочных желез, поджелудочной железы, гиперпролактинемией.

Наиболее удачной для применения в клинической практике считается классификация Е.М. Вихляевой (1970), основанная на определении тяжести синдрома по числу «приливов»:

- легкий - приливы до 10 в сутки при ненарушенном общем состоянии и работоспособности;
- средний - 10-20 приливов в сутки при ненарушенном общем состоянии, возможны головная боль, головокружение, боль в области сердца, ухудшение самочувствия, снижение работоспособности;

- тяжелый - очень частые приливы (более 20 в сутки), резко выраженные проявления синдрома, приводящие к значительной или почти полной потере трудоспособности.

Диагностика ранних проявлений климактерического синдрома (вазомоторных, психоэмоциональных расстройств) не представляет особых сложностей и строится в основном на данных жалоб и анамнеза больной.

Оценку симптомов климактерического синдрома удобно проводить с помощью определения модифицированного менопаузального индекса (ММИ); тяжесть симптомов оценивают на основании шкалы после подсчета баллов ММИ (табл. 18).

Таблица 18. Шкала оценки тяжести климактерического синдрома.

Симптомы	Степень климактерического синдрома		
	Слабая	Умеренная	Тяжелая
Нейровегетативные	<10-20	21-30	>30
Метаболические	1-7	8-14	>14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	>14
Модифицированный менопаузальный индекс	12-34	35-58	>58

Средневременные симптомы климактерия. Код по МКБ-10

N95.2. Постменопаузальный атрофический вагинит.

N95.8. Другие уточненные нарушения менопаузального и постменопаузального периода.

Продолжающееся снижение яичниковой активности сопровождается падением секреции эстриола, что влечет за собой возникновение симптомокомплекса средневременных проявлений менопаузального

синдрома, которые в типичном случае развиваются через 1-5 лет после менопаузы.

Нижние отделы уrogenитального тракта имеют общее эмбриональное происхождение и являются крайне чувствительными к гипоестрогении. Рецепторы к эстрогенам обнаружены в слизистой оболочке и мышечном слое стенки влагалища, мочеиспускательного канала, слизистой оболочке и детрузоре мочевого пузыря, мышцах тазового дна; круглой маточной связке, соединительнотканых структурах малого таза. Эстрогены оказывают влияние на эпителий, соединительную ткань и мышцы стенок влагалища. Количество эстрогенных рецепторов в стенках уретры, соединительной ткани и в окружающих их мышцах почти такое же, как и во влагалище, поэтому спектр уrogenитальных расстройств включает комплекс осложнений, обусловленный развитием атрофических процессов в эстрогензависимых тканях уrogenитального синуса: нижней трети мочевыводящего тракта, мышечном слое и слизистой оболочке влагалища, а также в связочном аппарате органов малого таза и мышцах тазового дна.

Атрофические изменения касаются не только матки и ее придатков. Во влагалище они проявляются преобладанием базальных и парабазальных клеток, снижением кровотока и кровоснабжения, фрагментацией эластических волокон и гиалинозом коллагеновых волокон. Вследствие снижения эстрогенной депривации уменьшается число поверхностных клеток эпителия, снижается содержание гликогена, уменьшается колонизация лактобациллами, рН повышается до 5,5-6,8. Нередко присоединяется вторичная инфекция, особенно активизируется рост кишечных бактерий, стрепто- и стафилококков.

Позднеременные симптомы климактерия. Код по МКБ-10

N81.0. Постменопаузальный остеопороз.

№95.8. Другие уточненные нарушения менопаузального и перименопаузального периода.

Поздние обменные нарушения в типичном случае наиболее ярко проявляются через 10 лет после менопаузы, но могут возникать и раньше, уже через 5 лет. Развитие прогрессирующего необратимого дефицита эстрогенов определяет выраженность гормонально-метаболической перестройки в организме женщины и значительное снижение качества жизни, которые обусловлены:

- формированием менопаузального метаболического синдрома;
- психологическим стрессом, связанным с изменениями внешности и прекращением привычной профессиональной деятельности;
- развитием атрофических процессов в центральной нервной системе;
- нарушениями в опорно-двигательной системе (остеопороз, остеоартрит).

Менопауза признана достоверным фактором риска в отношении сердечнососудистых заболеваний. Этому способствует ряд нарушений, ассоциированных с угасанием функции яичников, как метаболических (изменения обмена липидов и липопротеидов, инсулина и углеводов, а также гемостаза и фибринолиза), так и неметаболических (дисфункция эндотелиальных клеток, изменения функции сердца и гемодинамики). Результаты ряда крупных исследований показали, что метаболизм липидов значительно ухудшается не в связи с возрастом, а именно из-за развития менопаузы.

Выделена особая форма метаболического синдрома - менопаузальный метаболический синдром - быстрая прибавка массы тела (5-10 кг за 6-12 мес), совпадающая с наступлением менопаузы. Пусковым механизмом метаболических нарушений в этом случае выступает прогрессивно развивающийся дефицит эстрогенов, компенсация которого происходит за счет внегонадного синтеза эстрогенов в жировой ткани. Этот синдром

включает: повышение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, малых плотных липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижение скорости их выведения; снижение концентрации липопротеидов высокой плотности; инсулинорезистентность; снижение секреции инсулина в поджелудочной железе и скорости его выведения; нарушение сосудистой функции, висцеральное ожирение, повышение уровня фибриногена и артериальную гипертензию.

Поздние симптомы, такие как остеопороз, атеросклероз венечных, мозговых, почечных артерий, долгие годы протекают латентно и проявляются в возрасте 60-70 лет, зачастую нося фатальный характер (перелом позвоночника, шейки бедра, инсульт, инфаркт миокарда) и вызывая инвалидизацию или смерть женщины.

Остеопороз - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурными повреждениями костной ткани, приводящими к повышению ломкости костей и предрасположенности к переломам. Остеопороз называют «безмолвной эпидемией», так как потеря массы кости происходит исподволь и часто диагностируется уже после переломов.

Прямое влияние половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) на кости осуществляется посредством связывания их со специфичными рецепторами на остеобластах и остеокластах. Именно поэтому в настоящее время принято называть губчатое вещество костей «третьим органом-мишенью» для половых гормонов.

Для патогенеза остеопороза при эстрогендефицитных состояниях характерно:

- усиление резорбции костной ткани вследствие увеличения содержания рецепторов к паратгормону и повышения чувствительности к нему;

- снижение уровня кальцитонина и, соответственно, снижение всасывания ионов кальция;
- повышение экскреции ионов кальция с мочой;
- снижение всасывания ионов кальция в кишечнике;
- снижение гидроксилирования витамина D в почках;
- недостаточное поступление ионов кальция в костную ткань.

Первичный (инволюционный) *остеопороз* представляет системное поражение скелета у лиц пожилого возраста (50 лет и более). Различают два типа первичного остеопороза: постменопаузальный и старческий (сенильный). При остеопорозе, обусловленном гипоестрогенией, поражаются губчатые кости (тела позвонков, дистальные отделы костей предплечья и др.). Сенильный остеопороз развивается ближе к 70 годам и характеризуется преимущественным поражением трубчатых костей с учащением переломов шейки бедра.

Факторы риска постменопаузального остеопороза нередко наследственно обусловлены, а также связаны с особенностями семейного или личного анамнеза:

- пожилой возраст;
- изящные, небольшого роста женщины, с хрупким телосложением и светлой кожей, особенно из числа жительниц стран Северной Европы и Азии;
- указания на переломы в семейном анамнезе;
- позднее менархе (после 15 лет);
- ранняя менопауза (до 50 лет);
- олигоили аменорея в репродуктивном возрасте;
- ановуляция и бесплодие;
- более 3 беременностей и родов в анамнезе;

- длительная лактация (более 6 мес).

Вторичный остеопороз - следствие длительного предшествующего действия различных факторов:

- эндокринных (гипертиреоз, гипопаратиреоз, гиперкортицизм, гипогонадизм, диабет);
- алиментарных (недостаточность питания и дефицит кальция в пище, избыточный прием алкоголя, употребление более 5 чашек кофе в день);
- медикаментозных (длительный, свыше 4 нед, прием глюкокортикоидов, гепарина);
- генетических (неполный остеогенез, низкая пиковая масса кости);
- обменных (хроническая почечная недостаточность, снижение абсорбции кальция в кишечнике, курение);
- физических (длительная иммобилизация, гиподинамия).

С наступлением менопаузы и закономерно выраженным дефицитом половых гормонов уже существующий процесс потери костной массы значительно ускоряется.

Остеопороз развивается постепенно и долгое время может быть незамеченным. Проявление характерных его симптомов достигает максимума приблизительно через 10-15 лет.

Основные клинические симптомы - боли в костях поясничного или грудного отдела позвоночника, продолжающиеся в течение нескольких месяцев, способные трансформироваться в картину радикулита. Медленно, но неуклонно прогрессирует уменьшение роста с соответствующими изменениями осанки, постепенно ограничивается двигательная активность позвоночника, происходит потеря массы тела. Больные нередко в течение длительного времени лечатся без достаточного эффекта по поводу

«радикулита», ошибочно диагностированной «миеломной болезни», «метастазов злокачественной опухоли», множественных травм позвоночника.

Переломы являются поздними и наиболее яркими проявлениями остеопороза. Наиболее часто выявляют переломы лучевой кости, позвонков. Компрессионные переломы позвоночника, которые в типичных случаях наблюдаются в позвонках ThVIII-LIII, регистрируют приблизительно у 25% женщин старше 60 лет. Особенно трагичны переломы шейки бедра, при которых от пневмонии или тромбоэмболии легочной артерии умирают 20-25% пациенток в течение первых 6 мес, а тяжелая инвалидизация наступает у 40-45%.

Патологическим называется перелом, возникающий при падении с высоты собственного роста, что нередко происходит в домашних условиях.

Появление болей в мышцах, суставах и костях также характерно для этого периода и носит название скелетно-мышечных климактерических нарушений.

Диагностика остеопороза основывается:

- на жалобах (боли в поясничном или грудном отделе позвоночника);
- данных анамнеза (переломы лучевой кости, позвонков, возникающие при минимальной травме, иногда при падении с высоты собственного роста);
- данных объективного обследования (уменьшение роста, изменение осанки, ограничение двигательной активности позвоночника).

Инструментальная диагностика остеопороза:

- одно- и двухфотонная денситометрия (абсорбциометрия);
- одно- и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия);
- количественная КТ;
- УЗИ минеральной плотности костной ткани (голень, пяточная кость);

- рентгенография (имеет диагностическую ценность при снижении минеральной плотности костной ткани на 30% и более).

Одноэнергетические рентгеновские и ультразвуковые приборы используются для скрининговых исследований или для постановки предварительного диагноза.

В настоящее время «золотым стандартом» для измерения минеральной плотности костей осевого скелета (поясничные позвонки, проксимальный отдел бедренной кости) и периферических участков является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

У женщин в возрасте старше 50 лет происходит снижение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника на 1% в год, у мужчин - на 0,5% в год.

Лечение климактерических нарушений.

Традиционно лечение менопаузального синдрома включает три составляющих:

- немедикаментозная терапия (стабилизация режима сна-бодрствования; ежедневные физические упражнения; отказ от вредных привычек; коррекция рациона; психотерапия; физиолечение; рефлексотерапия);
- медикаментозная негормональная посиндромная терапия (фитоэстрогены; грандаксин, гомеопатические средства, симптоматическое лечение);
- ЗГТ (патогенетически обоснованная).

Немедикаментозное и симптоматическое посиндромное лечение рекомендуется всем без исключения, медикаментозное лечение негормональными препаратами - при наличии противопоказаний или нежелании женщины принимать гормональные препараты.

Системная гормонотерапия менопаузы включает эстрогензаместительную терапию, лечение комбинацией эстрогенов с прогестагенами, селективные

модуляторы эстрогеновых рецепторов, тканеселективные активаторы эстрогеновых рецепторов. Механизмы защитного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему обусловлены прямым сосудорасширяющим действием и предупреждением эндотелиальной дисфункции, улучшением липидного профиля крови, положительным влиянием на обмен глюкозы и инсулина.

Заместительная гормональная терапия эстрогенами.

Показания к применению заместительной гормональной терапии (ЗГТ):

- ранняя (40-45 лет) и преждевременная (моложе 40 лет) менопауза;
- искусственная менопауза (хирургическая, вызванная лучевой терапией);
- наличие климактерических расстройств (приливов жара, потливости, бессонницы, сердцебиения, слабости, раздражительности, нервозности, подавленного настроения);
- атрофические изменения мочевого тракта (сухость, диспареуния, нарушения мочеиспускания);
- профилактика остеопороза и переломов в период менопаузы у женщин группы риска независимо от наличия климактерических симптомов.

ЗГТ может осуществляться препаратами для системного (перорального, трансдермального, инъекционного, имплантационного) и местного (свечи, крем) применения. Преимущество натуральных эстрогенов заключается

в том, что они, в отличие от синтетических, метаболизируются в организме, подобно эндогенным эстрогенам, и не оказывают отрицательного влияния на обмен веществ. Тем не менее при заболеваниях пищеварительного тракта и печени, нарушениях коагуляции с высоким риском венозного тромбоза, гипертриглицеридемии и артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и других заболеваниях используется парентеральное введение эстрогенов.

Стандартные суточные дозы эстрогенов в препаратах для приема внутрь составляют: для 17 α -эстрадиола и эстрадиола валерата - 2 мг, для конъюгированных эстрогенов - 0,625 мг, для трансдермальной формы 17 β -эстрадиола - 0,05 мг, для вагинального введения - 2 мг.

ЗГТ проводят в виде монотерапевтического (только эстрогенами) или комбинированного режима (эстроген и прогестаген). Комбинированный режим может быть циклическим (прогестаген добавляют на 10-14 дней в конце каждого цикла) или непрерывным (прогестаген добавляется ежедневно). Гестагены добавляют с целью предотвращения гиперплазии эндометрия и их можно использовать в составе комбинированной с эстрогеном таблетки или принимать дополнительно внутрь, вводить вагинально, инъекционно или местно. При выборе режима необходимо учитывать период климактерия (перименопауза или постменопауза), наличие матки (шейки) и результат гистологического исследования при гистерэктомии.

Монотерапевтический режим используется у женщин без матки. При эндометриозе в анамнезе даже у женщин, перенесших гистерэктомию, применяют только комбинированный режим ЗГТ. Циклический режим - в перименопаузе у женщин с интактной маткой (двухили трехфазные препараты); непрерывный - в постменопаузе (не ранее чем через 2 года после менопаузы), поскольку менструальная реакция в этот период нефизиологична.

Перед лечением менопаузальных расстройств следует иметь ясную цель каждого терапевтического воздействия и предусматривать возможные варианты дальнейшей стратегии. Могут быть выделены три направления (стратегии) лечебного воздействия:

- коррекция вазомоторных нарушений (краткосрочная стратегия - от нескольких месяцев до 1,5-2 лет);

- коррекция урогенитальных нарушений (среднесрочная стратегия - около 3 лет);
- профилактика остеопороза (долгосрочная стратегия - не менее 3 лет).

Длительность ЗГТ не должна превышать 4-5 лет, более длительно лечение может быть назначено только в случае информированного выбора пациентки. В этом случае после 60-летнего возраста доза эстрогенов должна быть снижена.

При искусственной/хирургической менопаузе, синдроме преждевременного истощения яичников, агенезии гонад ЗГТ носит истинный заместительный характер и должна проводиться с лечебно-профилактической целью до возраста естественной менопаузы (51 год).

Лечение эстриолом можно проводить без дополнения гестагена, так как эстриол почти не имеет системного влияния, обладает короткой продолжительностью действия и при применении однократно в сутки не вызывает пролиферации эндометрия. Именно поэтому эстриол используют только для лечения урогенитальных расстройств, а также до и после пластических операций по поводу пролапса половых органов.

В России зарегистрированы следующие препараты для ЗГТ:

- для монотерапии эстрогенами (эстрадиол) - таблетки (прогинова[®], эстрофем[®]); пластыри (климара[®]), гели (дивигель[®], эстрожель[®]); овестин[®] (эстриол) существует в форме таблеток и суппозиториях для вагинального введения, таблетки с конъюгированными эстрогенами (премарин);
- для циклической ЗГТ - климонорм[®] (левоноргестрел + эстрадиол), циклопрогинова[®] (норгестрел + эстрадиол), дивина[®] (медроксипрогестерон + эстрадиол), климен[®] (ципротерон + эстрадиол), фемостон[®] (дидрогестерон + эстрадиол), трисеквенс[®] (норэтистерон + эстрадиол); при их применении возникает менструальноподобная реакция. В препарате климен[®] в качестве

прогестагенного компонента используется ципротерона ацетат, который обладает антиандрогенным эффектом, поэтому рекомендуется женщинам с симптомами гиперандрогении (гирсутизм, гипертрихоз, акне, жирная себорея);

- для ЗГТ в непрерывном режиме - клиогест[®] (норэтистерон + эстрадиол), паузогест[®] (норэтистерон + эстрадиол), климодиен[®] (диеногест + эстрадиол), фемостон 1/5 конти[®] (дидрогестерон + эстрадиол), индивина[®] (медроксипрогестерон + эстрадиол), анжелик[®] (дроспиренон + эстрадиол).

С целью ЗГТ могут использоваться и другие препараты, обладающие эстрогеноподобной активностью - тканеселективные активаторы эстрогеновых рецепторов [ливиал[®] (тиболон), ледибон[®] (тиболон)] и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен). В состав ливиала[®] и ледибона[®] входит синтетический стероид тиболон, который при ежедневном приеме в дозе 2,5 мг обладает эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами. Он имеет 4 активных метаболита, которые и оказывают преимущественно эстрогенное влияние на кости и сосуды, преимущественно андрогенное - на мозг, а преимущественно прогестагенное воздействие реализуется на уровне эндометрия, что оптимально для женщин с интактной маткой. Препарат идеален для лечения нарушений, обусловленных хирургической менопаузой; допустимо его назначение и пациенткам, оперированным по поводу эндометриоза.

Перед назначением ЗГТ необходимо:

- изучить соматический и гинекологический анамнез с учетом противопоказаний к ЗГТ;
- провести гинекологическое обследование (с цитологическим и кольпоскопическим контролем состояния шейки матки, УЗИ органов малого

таза, а если М-эхо больше 5 мм, следует провести гистологическое исследование эндометрия);

- проконтролировать биохимические показатели (глюкоза, холестерин, липопротеиды, триглицериды, фибриноген, протромбиновый индекс, печеночные ферменты);
- получить консультацию маммолога (пальпация, УЗИ молочных желез, рентгеномаммография), терапевта (измерение АД, электрокардиография, показатели свертывающей системы крови и т.д.).

Женщины, принимающие препараты половых гормонов, должны находиться под диспансерным наблюдением. Первое контрольное обследование рекомендуется через 3 мес, последующие - ежегодно, с оценкой риска ЗГТ и полным обследованием, включая УЗИ органов малого таза и маммографию.

Абсолютные противопоказания для ЗГТ:

- маточное кровотечение неустановленной этиологии;
- рак молочной железы (после радикального удаления опухоли возможны исключения);
- рак эндометрия (после радикального удаления опухоли возможны исключения);
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- заболевания печени в активной стадии и/или сопровождающиеся нарушением функциональных показателей печени;
- врожденные нарушения метаболизма липидов (возможны исключения). Относительные противопоказания для ЗГТ:
- хронические заболевания печени в стадии ремиссии;
- эндометриоз (по отношению к эстрогенам без гестагенов);

- гормониндуцированная тромбоэмболия в анамнезе;
- эмболия легких нетравматической этиологии в анамнезе.

Лечение ранних симптомов климактерия

Лечение вазомоторных расстройств (приливов жара, ночных потов) обычно проводят в пременопаузе и в течение первых 1-3 лет постменопаузы. Препаратами выбора являются средства с эстрогенной активностью и влиянием на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Пациенткам, у которых менструации не прекратились, ЗГТ рекомендуется начинать в первый день после начала менструации. Женщинам с нерегулярными менструациями перед назначением ЗГТ целесообразно индуцировать менструальноподобную реакцию гестагеном (реакция отмены). В постменопаузе лечение можно начинать в любое время, ориентируясь на толщину эндометрия при УЗИ.

В пременопаузе обычно начинают с циклического режима ЗГТ в комбинации с гестагенами для ежемесячной, а затем более редкой менструальноподобной реакции. Увеличение дней приема гестагена приводит к атрофическим изменениям в эндометрии. Продолжительность ЗГТ при лечении климактерического синдрома не должна превышать 2-3 лет.

Цель ЗГТ при ранневременных симптомах - адаптировать центральные уровни регуляции репродуктивной системы к естественному, связанному с возрастом, дефициту собственных эстрогенов.

Положительный эффект от назначения препаратов для ЗГТ при приливах жара и чрезмерном ночном потоотделении достигается в течение первых недель лечения. В целом же первые два месяца лечение эстрогенсодержащими препаратами одновременно следует рассматривать и как своеобразный диагностический тест, который может показать, являются ли имеющиеся симптомы следствием дефицита эстрогенов. Если в течение этого промежутка времени наблюдается улучшение клинической картины без отрицательной динамики на фоне лечения, это подтверждает

климактерический синдром и лечение следует продолжать. При отсутствии эффекта необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, прежде всего психосоматическими, а также эндокринными расстройствами.

У женщин с климактерическим синдромом нередко бывают гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия, мигрень, инсулиннезависимый сахарный диабет, риск тромбозов, нарушения пищеварения с плохой кишечной абсорбцией лекарственных средств, существенная прибавка массы тела. Снизить риск осложнений ЗГТ в подобных случаях удается с помощью эстрогенов для трансдермального введения (гель, пластырь).

Альтернативу ЗГТ для женщин в пременопаузе с легкими и средней тяжести проявлениями климактерического синдрома представляют фитоэстрогены (не имеющие, однако, доказательной базы).

В качестве дополнительного лечения может быть назначена симптоматическая терапия - транквилизаторы, седативные, снотворные и другие препараты.

Лечение урогенитальных расстройств в климактерии.

Лечение урогенитальных нарушений, обусловленных дефицитом эстрогенов, проводится с помощью лекарственных средств, оказывающих эстрогенное действие на ткани влагалища, мочевого пузыря и уретры. Необходимо отметить, что не все проявления дефицита эстрогенов одинаково эффективно поддаются лечению препаратами эстрогенов. Некоторые из них, например императивное недержание мочи или стрессовое недержание мочи, могут потребовать дополнительного лечения другими лекарственными средствами.

Показания к назначению препаратов эстрогенов:

- атрофические изменения нижнего отдела мочеполового тракта, болезненность при половых сношениях;

- сухость во влагалище,
- зуд, дискомфорт области вульвы;
- рецидивирующие инфекции влагалища, уретры и мочевого пузыря;
- учащенное и/или болезненное мочеиспускание;
- недержание мочи при напряжении легкой степени;
- профилактика пред- и послеоперационных осложнений в постменопаузе перед или после оперативного лечения влагалищным доступом.

Механизм лечебного и профилактического действия эстрогенов при рецидивирующих атрофических вагинитах связан с тем, что эти препараты вызывают пролиферацию, утолщение и «созревание» эпителия влагалища. Такой эпителий устойчив к инфекции и воспалению. В эпителиальных клетках происходит интенсивный синтез гликогена, необходимого для жизнедеятельности нормальной микрофлоры и установления физиологического показателя рН среды влагалища.

Для лечения урогенитальных расстройств могут быть использованы как препараты с системным действием (таблетированные и трансдермальные формы), так и местные (вагинальные) формы эстрогенов. Первым отдается предпочтение при сочетании урогенитальных нарушений с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома (приливы, ночной пот), а также при проведении долгосрочной профилактики остеопороза и сердечнососудистых осложнений. Местные формы эстрогенов используются при так называемых изолированных формах урогенитальных нарушений.

Местные формы эстрогенов (вагинальный крем или суппозитории) различаются по активному веществу в своем составе. Это могут быть препараты конъюгированных эстрогенов, эстрадиола или эстриола. Все они обладают хорошим терапевтическим эффектом, при этом у препаратов эстриола в меньшей степени выражено пролиферативное действие на эндометрий.

Недержание мочи при напряжении в меньшей степени поддается лечению эстрогенами, хотя при их применении часто наблюдается клиническое улучшение. Это связано с тем, что в патогенезе недержания мочи наибольшую роль играют анатомические дефекты соединительной ткани и мышц тазового дна, приобретенные, как правило, еще в репродуктивном возрасте. Атрофия уrogenитального тракта вследствие дефицита эстрогенов в данном случае играет дополнительную, иногда разрешающую роль в комплексе неблагоприятных факторов, приводящих к недержанию мочи при напряжении.

Наиболее резистентным из уrogenитальных расстройств к лечению эстрогенами является императивное недержание мочи. Это связано с тем, что этиологические и патогенетические факторы этого расстройства в большинстве своем неизвестны. Прежде всего это касается моторного компонента недержания мочи - нестабильности детрузора. С другой стороны, связанные с дефицитом эстрогенов атрофия слизистой оболочки нижней трети мочевого пузыря и уретры, сопутствующие воспалительные заболевания составляют сенсорный компонент императивного недержания мочи. В этой связи, хотя эстрогены и не являются основным средством лечения этого заболевания, их применение в постменопаузе является патогенетически обоснованным.

В состав комплексной профилактики остеопороза обязательно включают:

- активный, здоровый образ жизни с умеренными физическими нагрузками;
- содержание в рационе достаточного количества кальция (молочные продукты, рыба, морепродукты, бобовые);
- отказ от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем и кофе, ограничение потребления газированных напитков, отказ от фосфатсодержащих напитков (кола).

Для профилактики остеопороза назначают долгосрочную (не менее 3 лет) программу ЗГТ. Начинать профилактику наиболее целесообразно в пременопаузе или в первые годы постменопаузы.

Монотерапию эстрогенами назначают пациенткам с удаленной маткой. Больным с интактной маткой назначают комбинированные препараты ЗГТ, содержащие эстрогены с прогестагенами. В пременопаузе их назначают в циклическом режиме; в постменопаузе - в непрерывном монофазном режиме.

С целью профилактики остеопороза применяют препараты витамина D и кальция.

Витамин D влияет на процессы как резорбции, так и костеобразования посредством:

- стимуляции всасывания кальция и фосфора в кишечнике;
- увеличения содержания кальция и фосфора в костном матриксе;
- снижения повышенных уровней паратгормона;
- усиления нервно-мышечной проводимости.

Патогенетическое лечение остеопороза должно обладать следующими свойствами:

- замедлять костную резорбцию (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов - ралоксифен, эстрогены);
- усиливать костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены, соматотропный гормон);
- оказывать многоплановое действие на костную ткань.

К ингибиторам костной резорбции относят бисфосфонаты - препараты первой линии для лечения остеопороза: алендронат натрия[★] (аледроновая кислота), фосамакс[★] (аледроновая кислота), осталон[★] (аледроновая кислота)

- прием по 1 капсуле (70 мг) один раз в неделю длительно, не менее 3-5 лет;
бонвива[▲] (ибандроновая кислота) - прием 1 раз в месяц.

Механизм действия бисфосфонатов на костную ткань основан на подавлении костной резорбции. Вещества оказывают прямое воздействие на остеокласты, нарушая их метаболизм и функциональную активность. Дополнительным механизмом действия бисфосфонатов является индукция апоптоза за счет подавления мевалонатного пути биосинтеза холестерина и пренилирования белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов. Непрямое воздействие заключается в индукции выработки остеобластами ингибиторов образования остеокластов, что приводит к стимуляции образования новой кости.

Кальцитонин (миакальцик[▲]) - антагонист паратгормона. Препарат подавляет образование и активность остеокластов, обладает анальгетическим эффектом при болях костного происхождения, связанным с прямым влиянием на рецепторы ЦНС, повышением уровня р-эндорфинов в плазме крови. Кальцитонин применяют в виде спрея, интраназально (суточная доза - 200 МЕ) в течение 2-3 мес. По данным доказательных исследований, кальцитонин высокоэффективен при боли, обусловленной свежими переломами позвонков, в профилактике переломов позвонков у женщин в постменопаузе с тяжелым остеопорозом.

Ралоксифен (эвиста[▲]) высокоэффективен в постменопаузе у женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани в профилактике дальнейшего ее снижения, эффективен в лечении остеопороза у женщин в постменопаузе. Суточная доза - 60 мг/сут внутрь в непрерывном режиме.

Стронция ранелат (бивалос[▲]) подавляет резорбцию костной ткани. Прием по 2,0 г один раз в сутки за 1 ч до сна. Используют годами.

К лекарственным препаратам, усиливающим костеобразование, относят: паратиреоидный гормон, анаболические стероиды, андрогены, соматотропный гормон.

Анаболические стероиды [нандролон (дека-Дураболин*)] по химической структуре относятся к мужским половым гормонам, но обладают более высокой анаболической и менее выраженной андрогенной активностью, способствуют фиксации кальция в костях, увеличению костной массы при остеопорозе. Назначают в дозе 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю.

ЗГТ в постменопаузе высокоэффективна у женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани и с остеопорозом в профилактике переломов позвонков и других переломов, включая переломы шейки бедра. Данные рандомизированных исследований показывают, что динамика минеральной плотности костной ткани не зависит от типа эстрогена и лекарственной формы (таблетка, пластырь, гель), но непосредственное значение для ее уровня имеет длительность приема ЗГТ. Так, применение ЗГТ в течение 7-10 лет снижает риск переломов вдвое.

Правила наблюдения и ведения больных с остеопорозом:

- лечение постменопаузального остеопороза должно быть длительным;
- мониторинг лечения следует осуществлять ежегодно;
- оценку эффективности лечения нужно проводить с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (по минеральной плотности костной ткани позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей) и биохимических и гормональных маркеров костного метаболизма.

Контрольные вопросы.

1. Назовите периоды жизни женщины, сменяющие фертильный период. Какие физиологические изменения их сопровождают?
2. Что такое перименопауза? Зачем ввели это понятие?
3. Как классифицируют симптомы патологического климактерия?
4. Что такое климактерический синдром? Каков его патогенез?

5. Как проявляется климактерический синдром, как оценить степень его тяжести?
6. Какой объем диагностики необходим при климактерическом синдроме?
7. Какое лечение климактерического синдрома считают патогенетическим?
8. Сравните препараты для ЗГТ и КОК. Чем они принципиально отличаются?
9. Какие режимы подразумевает ЗГТ? Как выбрать правильный режим?
10. Какие симптомы климактерия называют «средневременными»? Какую помощь они предусматривают?
11. Какие состояния относят к «поздневременным» проявлениям климактерия?
12. Как проявляется остеопороз? Какое отношение к нему имеет состояние репродуктивной системы?

Раздел 5. Гормонально-активные опухоли яичников.

Цель: изучить гормонально-активные опухоли яичников, причины возникновения, клинические проявления, диагностику и тактику ведения.

Опухоли и опухолевидные образования яичников. Код по МКБ-10

N83.0. Фолликулярная киста яичника

N83.1. Киста желтого тела

N83.2. Другие и неспецифические кисты яичника

C56. Злокачественное новообразование яичника

D27. Доброкачественное новообразование яичника

Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников очень распространены среди женщин репродуктивного возраста. Несмотря на

успехи в диагностике и лечении этих заболеваний, ее частота неуклонно возрастает. К этому можно добавить многообразие и неспецифичность клинической симптоматики, а также неутешительные результаты лечения.

Опухолевидные образования яичников (англ. - *tumor-like ovarian masses*) - заболевания, не относящиеся к истинным опухолям, но сопровождающиеся увеличением яичника (кисты яичников, воспалительные процессы, поликистоз яичников, параовариальные кисты).

Киста яичника (англ. - *ovarian cyst*) - непролиферирующее образование, представляющее собой полость с жидкостью, продуцируемой клетками ее стенки.

Доброкачественная опухоль яичника (англ. - *benign ovarian tumors*) - истинная опухоль яичника, объемное образование с выраженной капсулой и эпителиальной выстилкой, способное к пролиферации и бластоматозному росту (озлокачествлению).

Эпидемиология. Опухоли и кисты яичников занимают второе место среди всех опухолей женских половых органов (6-11%). До 11% всех чревосечений, выполняемых

в гинекологических отделениях, осуществляется по поводу опухолей и кист яичников или их осложнений.

Опухоли и кисты (опухолевидные образования) яичников возникают в любом возрасте, обычно они доброкачественные. На их долю приходится около 75-87% всех истинных опухолей яичников. Однако у женщин старше 50 лет почти в половине случаев обнаруживают злокачественные опухоли. В репродуктивном возрасте значительную часть новообразований яичников составляют функциональные кисты (опухолевидные ретенционные образования - 70,9%).

Неотложные состояния, связанные с опухолями и кистами яичников, достигают 7-10% в структуре острых гинекологических заболеваний.

Этиология. Многообразие объемных образований яичников объясняется тем, что их развитие происходит из всех трех зародышевых листков (экто-, мезо- и эндодермы).

Яичник состоит из следующих слоев:

- эпителиального покрова, представляющего собой уплощенный кубический эпителий;
- белочной оболочки;
- коркового слоя, в котором располагаются яйцеклетки и фолликулы на разных стадиях развития;
- мозгового слоя - он узкий, представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой много нервов и сосудов с широким просветом.

В мозговом слое в области ворот находятся остатки трубчатых структур первичной почки, которые называются сетью яичника. Аналогичные остатки эмбриональных структур мезонефроидного происхождения, локализующиеся в брыжейке яичника, называют эпоофором (греч. - *epioophoron*), а в толще широкой связки - параофором (греч. - *paraoophoron*). Кроме того, в воротах яичника находятся так называемые мозговые тяжи - гомологи семенных канальцев яичка.

В строении яичника выделяют элементы различных тканей (эпителиальной, соединительной, нервной). Все указанные образования и элементы тканей могут быть источником опухоли.

Патогенез. Активное участие яичника в репродуктивной и гормональной функции организма определяет постоянные структурные изменения в нем. В репродуктивном возрасте после разрыва доминантного фолликула и выхода яйцеклетки за пределы яичника (овуляции) просвет фолликула спадается, клетки гранулезы превращаются в клетки желтого тела (лютеинизация).

Наряду с этим могут встречаться фолликулы, которые, не завершив свой цикл, либо подвергаются обратному развитию - атрезии (атретические фолликулы), либо сохраняются без каких-либо изменений, не подвергаясь атрезии, но и не овулируя (персистирующие фолликулы). Нарушение указанных процессов лежит в основе развития *кист яичников*.

Патогенез *цистаденом яичников* до конца не изучен. Принято считать, что решающая роль в патогенезе опухолей женских половых органов принадлежит нарушениям гормонального баланса - гиперпродукции эстрогенов и гонадотропинов. Способствующим моментом считают также хроническое воспаление придатков матки, нарушения менструального цикла, бесплодие.

Роль гормональных факторов объясняет «овуляторная» гипотеза, в соответствии с которой риск развития опухолей яичников прямо зависит от числа овуляторных циклов на протяжении жизни женщины. Покровный эпителий яичника, из которого развивается большинство опухолей, подвергается пролиферации и репарации после каждой овуляции. Чем больше овуляций, тем выше потенциальный риск отклонений в репаративных процессах и вероятность опухолевой трансформации.

Механизм возникновения опухоли схематично представляется следующим образом: первичное нарушение функции яичников и снижение уровня овариальных эстрогенов приводят к компенсаторному повышению уровня гонадотропинов гипофиза, в первую очередь ФСГ. В условиях длительного повышения секреции ФСГ в яичниках возникает сначала диффузная, а затем очаговая гиперплазия и пролиферация клеточных элементов, которая может закончиться образованием опухоли. В возникновении опухолей имеет значение изменение рецепции - чувствительности тканей к нормальным концентрациям гормонов. Кроме того, причиной возникновения гиперпластических процессов в яичниках может служить снижение функции гипофиза. В процессе возникновения опухолей яичников большое значение

имеют факторы, стимулирующие пролиферацию клеток (например, инсулиноподобные факторы роста). Имеются данные о влиянии нарушений апоптоза (запрограммированной гибели клетки) на опухолевый рост. Как правило, эти нарушения обусловлены генетически.

Характер опухолей и опухолевидных образований зависит от тканей, из которых они исходят.

Факторы риска развития опухолей яичников:

- генетическая предрасположенность; раннее или позднее менархе;
- поздняя (после 50 лет) менопауза;
- нарушения менструального цикла;
- гиперэстрогения;
- хронические ВЗОМТ;
- оперативные вмешательства на яичниках;
- бесплодие;
- эндокринопатии (сахарный диабет, ожирение, заболевания щитовидной железы);
- повышенное потребление жирной и богатой белком пищи, что приводит к повышенному выбросу гонадотропных и стероидных гормонов;
- преморбидный фон - перенесенные заболевания, приводящие к нарушению рефлекторных взаимоотношений в системе гипоталамус- гипофиз-яичник.

Классификация (classification)

В современной гинекологии применяют классификацию, разработанную Международным комитетом ВОЗ (1977). Эта классификация предусматривает деление опухолей внутри каждого гистологического типа на доброкачественные, пограничные (промежуточные) и злокачественные формы. Некоторые из них гормонально активны.

Следует подчеркнуть, что для клинициста деление опухолей яичников на доброкачественные и злокачественные часто носит условный характер, так как в большинстве случаев истинный характер их устанавливается только на операционном столе после гистологического исследования, в том числе экстренного (интраоперационного).

Классификация опухолей и опухолевидных образований яичников I. Эпителиальные опухоли - цистаденомы (англ. - *epithelial tumors, cystadenomas*).

1. Серозные опухоли (англ. - *serous tumors*). Доброкачественные:

- цистаденома и папиллярная цистаденома;

- поверхностная папиллома;

- аденофиброма и цистаденофиброма.

- Пограничные (потенциально низкой злокачественности):

- цистаденома и папиллярная цистаденома;

- поверхностная папиллома;

- аденофиброма и цистаденофиброма.

- Злокачественные:

- аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома и цистаденокарцинома;

- поверхностная папиллярная карцинома;

- злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма.

2. Муцинозные опухоли (англ. - *mucinous tumors*).

Доброкачественные:

- цистаденома;

- аденофиброма и цистаденофиброма.

- Пограничные (потенциально низкой злокачественности):

- цистаденома;
- аденофиброма и цистаденофиброма.
- Злокачественные:
 - аденокарцинома и цистаденокарцинома;
 - злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма.

3. Эндометриоидные опухоли (англ. - *ovarian endometriosis*). Доброкачественные:

- аденома и цистаденома;
- аденофиброма и цистаденофиброма.
- Пограничные (потенциально низкой злокачественности):
 - аденома;
 - цистаденома.
- Злокачественные:
 - карцинома:
 - ◇ аденокарцинома;
 - ◇ аденоакантома;
 - ◇ злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма;
 - эндометриоидная стромальная саркома.

4. Светлоклеточные опухоли (англ. - *clear cell tumors*).

- Доброкачественные:
 - аденофиброма.
- Пограничные (потенциально низкой злокачественности).
- Злокачественные:

- карцинома и аденокарцинома.

5. Опухоли Бреннера (англ. - *Brenner tumors*).

- Доброкачественные.
- Пограничные.
- Злокачественные.

6. Смешанные эпителиальные опухоли (англ. - *mixed epithelial tumors*).

- Доброкачественные.

Пограничные (пограничной злокачественности).

- Злокачественные.

7. Недифференцированные карциномы (англ. - *non-differentiated carcinoma*).

- Неклассифицируемые эпителиальные опухоли.

- Гранулезоклеточная опухоль.

- Группа теком-фибром:

- текома;

- фиброма;

- неклассифицируемые.

2. Андробластомы (англ. - *androblastomas*) - опухоли из клеток Сертоли и Лейдига.

- Высокодифференцированные:

- опухоль из клеток Сертоли (тубулярная андробластома);

- опухоли из клеток Сертоли с накоплением липидов (опухоль Лессена);

- опухоли из клеток Сертоли и Лейдига;

- опухоли из клеток Лейдига, опухоль из хилусных клеток.

- Промежуточные (переходной дифференцировки).
- Низкодифференцированные (саркоматоидные):
 - с гетерологическими элементами.
- 3. Гинандробластома (англ. - *gynandroblastomas*).
- 4. Неклассифицируемые опухоли стромы полового тяжа.
- III. Герминогенные опухоли (англ. - *germ cell tumors*).
- 1. Дисгерминома (англ. - *dysgerminoma*).
- 2. Опухоль эпидермального синуса (англ. - *epidermal sinus tumor*).
- 3. Хорионэпителиома (англ. - *chorionepitelioma*).
- 4. Эмбриональная карцинома (англ. - *embryonal carcinoma*).
- 5. Тератомы (англ. - *teratomas*).
- Незрелые (англ. - *immature*).
- Зрелые (англ. - *mature*):
 - солидные;
 - кистозные:
 - ◇ дермоидная киста (англ. - *cystic mature teratoma or dermoid*);
 - ◇ дермоидная киста с малигнизацией.
- Монодермальные (высокоспециализированные):
 - струма яичника;
 - карциноид;
 - струма яичника и карциноид;
 - другие.
- 6. Смешанные герминогенные опухоли.

7. Гонадобластома.

- Чистая (без примеси других форм).
- Смешанная с дисгерминомой и другими формами герминогенных опухолей.

IV. Опухоли, неспецифичные для яичников.

V. Неклассифицируемые опухоли.

VI. Вторичные (метастатические) опухоли (англ. - *metastatic tumors*): опухоль Крукенберга.

VII. Опухолевидные процессы (англ. - *tumor-like conditions*).

3. Массивный отек яичника.

4. Единичная фолликулярная киста и киста желтого тела.

5. Множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники).

6. Множественные фолликулярные кисты и/или желтые тела.

7. Эндометриоз.

8. Поверхностные эпителиальные кисты включения.

9. Простые кисты.

10. Воспалительные процессы.

11. Параовариальные кисты.

Эпителиальные опухоли (цистаденомы)

Серозные опухоли

Среди эпителиальных новообразований яичников, составляющих 90% всех опухолей этого органа, серозные опухоли встречаются наиболее часто.

Микроскопическая структура. Серозная цистаденома покрыта низким кубическим эпителием, под которым расположена соединительнотканная строма.

Ее внутренняя поверхность выстлана реснитчатым эпителием, напоминающим эпителий маточных труб, способный к пролиферации. Этот эпителий может продуцировать серозную жидкость в полость опухоли. Жидкость сдавливает клетки, они становятся вытянутыми, теряют способность к пролиферации. По внешнему виду серозная цистаденома напоминает кисту.

Серозные цистаденомы чаще односторонние, овальной формы, тугоэластической консистенции, не достигают больших размеров, подвижные, с гладкой поверхностью, безболезненные, обычно расположены сбоку от матки или в заднем своде. Клетки мерцательного эпителия почти всегда можно обнаружить при доброкачественных серозных опухолях, часто при пограничных и редко при злокачественных. Из-за наличия ресничек их раньше называли «цилиоэпителиальными кистами». Прежний термин «кистома» применять не следует. Он заменен синонимом «цистаденома».

Макроскопическое строение серозных опухолей различно. Цистаденома может быть «на ножке» или без нее, интимно прилегая к яичнику. Они бывают однокамерными и многокамерными. Полости, чаще всего содержащие прозрачную жидкость, иногда достигают больших размеров. При обследовании внутренних стенок камер прогностически важно не пропустить сосочковые зоны - признак усиленной пролиферативной активности клеток. Эти зоны могут быть представлены участками почти незаметной шероховатости. Толщина стенок кист варьирует.

Активно пролиферирующая серозная кистома называется папиллярной цистаденомой (от лат. *papilla* - сосок), ее устаревшие названия - «пограничная опухоль», «опухоль низкой степени злокачественности». Реснитчатый эпителий, выстилающий внутреннюю поверхность стенки папиллярной цистаденомы, склонен к пролиферации и образованию мягких крошащихся сосочков. Эти разрастания напоминают цветную капусту.

Иногда множественные сосочки заполняют всю полость, прорастают через капсулу на ее поверхность. В полости находится серозное содержимое.

Папиллярная цистаденома обычно располагается сбоку от матки (нередко межсвязочно), чаще двусторонняя, овальной формы, эластической консистенции с гладкой поверхностью, обычно небольших размеров, подвижная, безболезненная, может сопровождаться асцитом. Так как клетки этой опухоли обладают большой пролиферативной активностью, она относительно часто перерождается в рак. Опухоль легко распространяется по брюшине.

Клиническая картина. Появление серозных цистаденом возможно в любом возрасте, в основном они возникают в периоде перименопаузы. Из клинических симптомов довольно часто отмечаются боли тянущего характера внизу живота и пояснице. Приступы острых болей, сопровождающие перекручивание ножки кисты, свидетельствуют об острой ишемии и требуют немедленного хирургического вмешательства. Содержимое подобных кист может быть кровянистым. Гормональной активностью эти опухоли обычно не обладают. Нарушения менструального цикла при серозных цистаденомах бывают относительно редко. Могут встречаться нарушения функций кишечника и мочеиспускания.

Лечение оперативное. Объем хирургического вмешательства зависит от возраста больной и характера поражения. При серозной цистаденоме удаляют придатки матки на стороне пораженного яичника. Папиллярная цистаденома вследствие выраженности пролиферативных процессов требует более радикальной операции.

Муцинозные опухоли.

Среди эпителиальных новообразований яичников муцинозные опухоли занимают второе-третье место (по данным разных авторов), уступая

эндометриоидным новообразованиям. В среднем частота муцинозных опухолей составляет 15-20%.

Микроскопически в эпителиальном компоненте этих опухолей выявляется значительное число наполненных муцином клеток. Эпителий может напоминать эндоцервикальный или кишечный. В настоящее время термины «псевдомуцинозная киста» и «псевдомуцинозная кистама» не употребляются. Они заменены синонимом «муцинозная цистаденома».

Опухоли Бреннера

Встречаются довольно редко, составляя около 0,5% всех первичных опухолей яичников. Преобладают доброкачественные варианты, но встречаются и злокачественные формы.

Микроскопическая картина очень разнообразна. В общем, это фиброэпителиальные опухоли, состоящие из стромы яичника и включений эпителиальных клеток эндоцервикального или уротелиального типа («пестрая опухоль»). Соотношение клеток различного происхождения в структуре опухоли может быть разнообразным. Наиболее распространенный вариант опухоли Бреннера - крупноклеточный солидный, сопровождающийся фиброзной стромой, гормонально-неактивный. Все остальные варианты опухоли Бреннера гормонально-активны.

Макроскопически опухоль Бреннера тоже весьма разнообразна. Она имеет размеры от 2 до 20 см и форму плотных бугристых узлов округлой или овальной формы, напоминающих фиброму. На разрезе опухоль мелкоили крупнопористого вида с полостями диаметром 0,2-1,0 см, в которых находится слизеподобное содержимое.

Средний возраст больных с опухолью Бреннера составляет 62 года. Клинические симптомы не характерны. Опухоль может выдать себя только лишь в момент пальпации своей резкой плотностью. Иногда опухоль Бреннера может быть двусторонней, сопровождаться асцитом и синдромом

Мейгса. Гормонально-активные варианты опухоли сопровождаются появлением у пожилых женщин гиперплазии эндометрия, дисгормональных пролифератов в матке и молочных железах. Прогноз при опухолях Бреннера чаще всего благоприятный. Метастазирование опухоли, хоть и возможно, встречается крайне редко.

Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли

Встречаются сравнительно редко и не превышают 3% всех случаев эпителиальных новообразований.

Микроскопическая картина. Эти опухоли состоят из светлых клеток, содержащих гликоген и сходных с элементами почечно-клеточного рака, и клеток, имеющих форму «обойного гвоздя» с небольшим количеством цитоплазмы и большими ядрами.

Макроскопически поверхность опухоли гладкая, на разрезе она имеет фиброзное строение, белый или серовато-желтый цвет, солидный либо мелкокистозный вид. Размеры светлоклеточной опухоли разнообразны, нередко очень крупные. В злокачественных вариантах видны зоны распада. Содержимое камер чаще светлое или прозрачное, иногда коричневое (гистогенетически образование тесно связано с эндометриозом яичника). Светлоклеточные опухоли в подавляющем большинстве случаев встречаются у женщин старше 40 лет, гормонально-неактивны.

Диагноз устанавливают только при гистологическом исследовании.

Опухоли стромы полового тяжа

К опухолям стромы полового тяжа относятся гранулезостромальные клеточные опухоли (гранулезоклеточная опухоль и группа теком-фибром) и андробластомы.

По клиническому течению выделяют феминизирующие (гранулезоклеточная опухоль и текома) и маскулинизирующие (андробластома) опухоли.

Гранулезоклеточные опухоли, текомы

Феминизирующие опухоли встречаются в любом возрасте: гранулезоклеточная (гранулема) - чаще у детей и в молодом возрасте, текома - чаще в преили постменопаузе. Гранулема развивается из гранулезной ткани, сходной по строению с зернистым эпителием зреющего фолликула. Текома состоит из клеток, похожих на текаклетки зреющих и атрезирующих фолликулов.

Клинические проявления связаны с гормональной активностью этих опухолей - они секретируют эстрогены.

При возникновении феминизирующих опухолей у девочек развивается преждевременное половое развитие, появляются нерегулярные кровянистые выделения из половых путей при незначительном развитии вторичных половых признаков; возникают черты эстрогенного влияния - цианотичность вульвы, складчатость влагалища, увеличение матки, появление симптома «зрачка». Однако при этом ускорения соматического развития не происходит: костный возраст, масса тела и рост соответствуют календарному. В репродуктивном периоде выявляют нарушение менструальной функции по типу метроррагии.

Возникновение феминизирующих опухолей в пожилом возрасте приводит к «омоложению» больной, появлению кровяных выделений из половых путей и признаков эстрогенного влияния. В эндометрии развивается железистая гиперплазия, а под влиянием длительной гиперэстрогении возможно возникновение рака эндометрия.

Злокачественность феминизирующих опухолей яичника обусловлена метастазами и рецидивами. Метастазы возникают преимущественно в области серозного покрова органов брюшной полости, париетальной брюшины и сальника. Злокачественное течение чаще наблюдается у гранулезоклеточной опухоли и крайне редко - у текомы.

Диагноз устанавливают на основании выраженной клинической картины, по результатам общего осмотра, данным гинекологического исследования, тестам функциональной диагностики. Определяют уровень половых гормонов, проводят ультразвуковое сканирование; при необходимости - лапароскопию с биопсией яичника.

Лечение феминизирующих опухолей только оперативное.

Фиброма яичника

Эти опухоли встречаются редко и не проявляют гормональной активности. Развиваются из соединительной ткани (стромы яичника). По существу, это гормонально-неактивные текомы. Возникают в основном у пожилых женщин, у которых такая опухоль вызывает образование асцита, развитие гидроторакса и анемии (триада Мейгса). Фибромы чаще односторонние, различной величины. Макроскопически они плотные, округлой или овальной формы; на разрезе имеют волокнистое строение, перламутровый вид, содержат очаги обызвествления, отека, распада и кровоизлияний.

Случаев превращения фибромы яичника в саркому не выявлено.

В повседневной рутинной практике встречаются смешанные варианты стромальных опухолей, относящиеся к группе теком-фибром.

Андробластомы.

Это группа гормонпродуцирующих маскулинизирующих опухолей, содержащих клетки Сертоли и Лейдига (хилусные и стромальные клетки). Избыточная концентрация андрогенов угнетает функцию гипофиза, поэтому в организме снижается выработка эстрогенов.

Микроскопически андробластомы необычайно разнообразны. Они повторяют в несовершенной форме стадии тестикулярного развития и состоят из клеток Сертоли-Лейдига.

Макроскопически андробластомы имеют солидное строение. Узлы гладкие, без спаек, округлой или овальной формы, диаметром 2-18 см; на разрезе пестрые - оранжевые, серовато-желтые или красноватокоричневые. Опухолевые узлы обычно одиночные и односторонние. Капсула хорошо выражена, строение дольчатое, в отдельных наблюдениях обнаруживаются мелкие полостные образования.

Клиническая картина. Андробластомы могут возникнуть у пациенток любого возраста, чаще - у женщин старше 20 лет (20-35), у детей развиваются редко. Симптомы проявляются постепенно. На фоне общего здоровья возникают аменорея, бесплодие, уменьшаются молочные железы (дефеминизация), а затем появляются признаки омужествления - грубеет тембр голоса, появляется оволосение по мужскому типу, снижается либидо, уменьшается подкожная жировая клетчатка, возникает гипертрофия клитора, тело и лицо приобретают мужские черты.

Клинические проявления в большей мере зависят от возраста. В детском возрасте раннее распознавание опухоли представляет большие трудности, так как симптомов дефеминизации при этом отметить не удастся. В репродуктивном периоде пациентка обращается к врачу, как правило, по поводу аменореи и бесплодия. В период климактерия и постменопаузы признаки дефеминизации, которые в большинстве случаев принимают за возрастные изменения, редко беспокоят женщину. Лишь при возникновении симптомов маскулинизации пациентки обращаются к врачу. Опухоль растет медленно, в течение многих лет, более раннее обращение к врачу связано с болями внизу живота.

При гинекологическом исследовании выявляют одностороннюю, овальной формы и небольших размеров, плотную, подвижную, безболезненную опухоль, расположенную сбоку от матки.

Лечение оперативное. При андробластоме у лиц репродуктивного возраста достаточно удалить опухоль в пределах здоровой ткани яичника. Пациенткам

старшего возраста показано удаление придатков пораженной стороны. При подозрении на злокачественность показана пангистерэктомия с резекцией сальника.

После удаления опухоли функции организма женщины восстанавливаются в такой же последовательности, в какой развивались симптомы заболевания, хотя огрубение голоса, увеличение клитора и гирсутизм могут сохраниться на всю жизнь. Облик женщины меняется очень быстро, восстанавливаются менструальная и репродуктивная функции. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Гинандробластома.

Эта редкая опухоль локализуется так же, как и андробластома, - преимущественно в мозговом слое яичника, реже в его воротах и корковой зоне.

В соответствующих случаях к названию опухоли добавляется «маскулинизирующая» или «феминизирующая». Размеры опухолевых узлов небольшие, капсула выражена, на разрезе опухоль может быть как мягкой консистенции, так и солидного или мелкозернистого строения, беловатожелтоватого цвета, могут быть участки кровоизлияний и некрозов.

Возраст больных варьирует в широких пределах: 20-50 лет. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Герминогенные опухоли.

Термин «герминогенные опухоли» (от лат. *germen*, *germinis* - росток, зародыш) буквально означает опухоли зародышевого происхождения, чем и определяются их различные варианты.

Дисгерминома.

Дисгерминома яичника аналогична семиноме яичка, развивается из половых клеток, не подвергшихся дифференцировке. Это злокачественная,

гормонально-неактивная опухоль. Макроскопически дисгерминома плотноэластической консистенции, на разрезе обычно серого цвета или пестрая из-за кровоизлияний и некрозов. Она полностью замещает яичник, иногда прорастает капсулу и срастается в один общий конгломерат с окружающими тканями и органами. Размер колеблется в широких пределах.

Клиническая картина. Дисгерминомы растут и метастазируют быстро, возраст пациенток молодой, чаще страдают инфантильные женщины с замедленным половым развитием и признаками псевдогермафродитизма. Встречаются такие опухоли сравнительно редко, составляя от 0,6 до 5% случаев всех опухолей яичников. Чаще поражение затрагивает один яичник (двусторонние опухоли встречаются в 8-12% наблюдений); нередко опухоль имеет ножку.

Жалобы больных неопределенные, иногда появляются тупые тянущие боли внизу живота, учащенное мочеиспускание, общее недомогание, слабость, сонливость. Девочки из резвых и шаловливых становятся вялыми и тихими. Появляется повышенная утомляемость. Опухолевый рост сопровождается расстройством менструального цикла: аменорея (4-6 мес) может сменяться маточными кровотечениями.

Картина крови обычно без каких-либо особых изменений. При появлении распада в опухоли и быстром ее распространении возникают незначительные повышения вечерней температуры тела, повышается скорость оседания эритроцитов, появляется сдвиг лейкоцитарной формулы влево, в сыворотке крови больных повышается уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

При гинекологическом осмотре выявляют опухоль, расположенную позади матки - округлой формы, плотную, бугристую. Размер опухоли в связи с быстрым ее ростом может быть большим, иногда диаметром до 50 см. В начале развития опухоль подвижная, безболезненная.

Прогноз при дисгерминамах различный. У детей они более доброкачественные, чем у взрослых. «Чистые» формы дисгермином обладают высокой радиочувствительностью, поэтому полное излечение даже при метастазах реально. Лечение опухоли только хирургическое, с последующей лучевой терапией. Во время операции необходимо очень бережно обращаться с опухолью. Нарушение целостности капсулы резко ухудшает прогноз.

Тератомы.

Возникают главным образом у молодых женщин в возрасте 20-40 лет, но нередко развиваются и у девочек. Их частота составляет 10-20% всех опухолей яичников; преобладает одностороннее поражение.

Макроскопически тератомы представляют кистозно-солидные узлы различной величины, мягкоэластической консистенции; на разрезе солидные участки опухоли беловато-желтого цвета, в камерах могут быть жировая ткань, волосы, ногти, зубы или желеобразное содержимое.

Различают зрелые (доброкачественные) тератомы и незрелые (злокачественные) тератомы, называемые еще тератобластомами (от греч. *teras, teratos* - чудовище, уродство).

Зрелая тератома.

Зрелая тератома - одна из наиболее распространенных опухолей яичников, выявляемых в детском и юношеском возрасте. Эта опухоль может быть обнаружена даже у новорожденных, что косвенно свидетельствует о происхождении этих опухолей из остатков эмбриональных тканей (тератогенный генез). Зрелая тератома не имеет пролиферирующих элементов в капсуле, что позволяет относить ее к опухолевидным образованиям яичника. Распространенность их довольно велика и составляет 23% среди всех новообразований яичника.

Гистологически состоит из зрелых структур тканей и органов зародыша. При этом встречаются кожа, зубы, зачатки глаза, нервная ткань, челюсти, слюнные железы, кишечная трубка, мочевыводящие пути, щитовидная железа, соединительная ткань, хрящи, кости, сосуды или гладкая мускулатура и др.

Зрелые тератомы подразделяются по структуре на солидные (без кист) и кистозные образования. К кистозным зрелым тератомам относятся: дермоидная киста, включающая эпидермис с придатками кожи (волосяные фолликулы, потовые, сальные железы и др.), и эпидермоидная киста, в которой тоже имеется эпидермис, но без его придатков. Дермоид является однокамерной кистой (редко выявляют многокамерное строение) и заполнен жиром, волосами, зубами (ткани эктодермального происхождения). Различают еще монодермальные (высокоспециализированные) тератомы - струму яичника и карциноид яичника, которые идентичны по строению обычной ткани щитовидной железы и кишечным карциноидам.

Малигнизированная струма яичника встречается редко; при карциноиде клинических признаков злокачественности не описано.

Клиническая картина. Зрелые тератомы располагаются обычно спереди и сбоку от матки; чаще бывают односторонние, округлой формы, неравномерной плотноэластической консистенции с гладкой поверхностью, редко достигают размеров диаметром больше 13-15 см, отличаются большой подвижностью, безболезненны. Растут зрелые тератомы медленно, специфических клинических симптомов, за исключением некоторой склонности к нагноению и спаечным процессам, не имеют.

Лечение зрелых тератом хирургическое - резекция яичника в пределах здоровых тканей.

Прогноз благоприятный. Злокачественное перерождение выявлено лишь в 1,7% наблюдений.

Незрелые тератомы, или тератобластомы.

Тератобластома - опухоль чрезвычайно низкой степени дифференцировки, относящаяся к группе злокачественных новообразований яичника. Это наиболее часто выявляемые злокачественные опухоли яичника у девочек.

Микроскопическая картина. Тератобластомы содержат незрелые эмбриональные структуры, состоящие в основном из эпителиального и стромального компонентов. При этом эмбриональный железистый эпителий индифферентный, а строма имеет мезинхимную архитектонику, т.е. она рыхлая и отечная. Именно поэтому подобные опухоли раньше именовались «эмбриональной аденокарциномой», теперь этот термин устарел.

На макроскопическом уровне в опухоли могут присутствовать кость, хрящ, зубы, жировая ткань, редко - волосы. Опухоль располагается сбоку от матки, односторонняя, неправильной овоидной формы, неравномерной (мягкой, местами плотной) консистенции, с бугристой поверхностью, достигает больших размеров (до 20 см), малоподвижная, безболезненная. Цвет опухоли белесый; на разрезе она имеет кистозные полости разной величины и плотные (солидные) участки.

Клиническая картина. Тератобластома растет очень быстро, быстро прорастает капсулу, имплантируется в брюшину, дает метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, легкие, печень, головной мозг. Девочки с незрелой тератомой яичника обычно жалуются на боль внизу живота, общую слабость, вялость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и плохое настроение. Менструальная функция не нарушена. На поздних стадиях развития опухоли выявляют кахексию, асцит, повышение температуры тела. В крови обнаруживаются изменения, характерные для злокачественных опухолей яичника.

Лечение комбинированное - надвлагалищная ампутация матки с придатками с последующей химио- и рентгенотерапией. Прогноз неблагоприятный.

Контрольные вопросы

1. Объясните, в чем состоит теория канцерогенеза.
2. Какие методы применяют для диагностики опухолей яичников? Какой из них является основным?
3. Чем отличаются кисты от кистом (цистаденом)?
4. Из каких слоев состоит яичник?
5. Почему возможно большое разнообразие опухолей яичника?
6. Перечислите факторы риска опухолей яичников.
7. Назовите 3 наиболее распространенные группы опухолей яичников.
8. Какие опухоли яичника называют эпителиальными? Чем они отличаются друг от друга?
9. Что такое опухоли полового тяжа? С какой структурой яичника связано их возникновение?
10. Что общего у опухолей стромы полового тяжа и чем они различаются?
11. Что такое опухоль Бреннера?
12. Что такое опухоль Крукенберга?
13. Какие опухоли называют герминогенными? Назовите злокачественные и доброкачественные варианты.
14. Какой врачебной тактики следует придерживаться при выявлении опухоли яичника?

Рекомендуемая литература:

Основная:

1. Гинекология: учебник [Электронный ресурс] / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1000 с. - URL: ЭБС «Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза» www.studmedlib.ru

2. Гинекология [Электронный ресурс] : учебник для студентов вузов / под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 432 с. – URL : ЭБС «Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза» www.studmedlib.ru

3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология [Электронный ресурс] / под ред. ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 2015. - 1024 с. - URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

4. Гинекология: национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. 2013. - 704 с. - URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

Дополнительная:

5. Харт, Д. М. Гинекология. Иллюстрированное клиническое руководство : научное издание / под общей ред. В. Н. Прилепской ; пер. с англ. - М. : БИНОМ, 2009. - 464 с.

6. Эндокринное бесплодие : от программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения : руководство для врачей / Н. М. Подзолкова, И. В. Кузнецова, Ю. А. Колода. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 112 с. - URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

7. Роговская, С.И. Практическая кольпоскопия. [Электронный ресурс] / Роговская С.И. - 3-е изд., испр. и доп. - 2013. - 240 с. - URL:

«Консультант врача. Электронная медицинская библиотека»
<http://www.rosmedlib.ru>

8. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. - 3-е изд., перераб. [Электронный ресурс] / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 272 с. - URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

9. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [Электронный ресурс] / под ред. В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 944с. . - URL: ЭБС «Консультант студента. Электронная библиотека медицинского вуза» www.studmedlib.ru

10. Медицинская помощь женщине с гинекологическими заболеваниями в различные периоды жизни: учебник [Электронный ресурс] / М.В. Дзигуа - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 360 с. - URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

11. Гинекология: национальное руководство с приложением на компакт- диске / Ассоциация медицинских обществ по качеству; под. ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. – М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2009. – 1088 с. – URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

12. Акушерство и гинекология. Дифференциальная диагностика от А до Я : руководство / пер. с англ. Н. М. Подзолковой ; под ред. Т. Холлингуорта. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 400 с. – URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

13. Гуркин, Ю. А. Детская и подростковая гинекология : руководство для врачей / Ю. А. Гуркин. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. –692 с.

14. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. - 3-е изд., перераб. / И. Б. Манухин, Л. Г.

Тумилович, М. А. Геворкян. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 272 с. – URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

15. Репродуктивная эндокринология: руководство. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 416 с. – URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

16. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с. – URL: «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» <http://www.rosmedlib.ru>

Клинические рекомендации (протоколы лечения)

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация», утв. МЗ РФ 22 ноября 2013 №15-4/10/2-8710. – Москва, 2013. – 86 с.

2. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)», утв. МЗ РФ 10 июня 2015 №15-4/10/2-2814. – Москва, 2015. – 22 с.

3. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация», утв. МЗ РФ 02 октября 2015 №15-4/10/2-5805. – Москва, 2015. – 69 с.

4. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте», утв. МЗ РФ 02 октября 2015 №15-4/10/2-5804. – Москва, 2015. – 49 с.

5. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», утв. МЗ РФ 02 ноября 2017 № 15-4/10/2-7675. – М., 2017. – 32 с.

6. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Доброкачественная дисплазия молочной железы», утв. МЗ РФ 07 ноября 2018 № 15-4/10/2-7325. – М., 2018. – 48 с.

7. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака», утв. МЗ РФ 04 декабря 2018 № 15-4/10/2-7838 – М., 2018. – 51 с.

ЭБС

1. Электронная библиотечная система «Консультант студента»: [Электронный ресурс] / ООО «ИПУЗ» г. Москва. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru> – карты индивидуального доступа.

2. Консультант врача. Электронная медицинская библиотека [Электронный ресурс] / ООО ГК «ГЭОТАР» г. Москва. – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru> – с личного IP-адреса по логину и паролю.

3. Электронная библиотечная система «ЭБС ЛАНЬ» - коллекция «Медицина-Издательство СпецЛит» [Электронный ресурс] / ООО «ЭБС ЛАНЬ». – СПб. – Режим доступа: <http://www.e.lanbook.ru> с через IP-адрес университета, с личного IP-адреса по логину и паролю.

4. Электронная библиотечная система «Букап» [Электронный ресурс] / ООО «Букап» г. Томск. – Режим доступа: <http://www.books-up.ru> – через IP-адрес университета, с личного IP-адреса по логину и паролю.

5. Электронно-библиотечная система «ЭБС ЮРАЙТ» [Электронный ресурс] / ООО «Электронное издательство ЮРАЙТ» г. Москва. – Режим доступа: <http://www.biblio-online.ru> – через IP-адрес университета, с личного IP-адреса по логину и паролю.

6. Информационно-справочная система «Кодекс» с базой данных № 89781 «Медицина и здравоохранение» [Электронный ресурс] / ООО «ГК Кодекс». – г. Кемерово. – Режим доступа: http://www.kodeks.ru/medicina_i_zdravoohranenie#home через IP-адрес

университета.

7. Справочная правовая система **Консультант Плюс** [Электронный ресурс] / ООО «Компания ЛАД-ДВА». – М.– Режим доступа: <http://www.consultant.ru> через IP-адрес университета.

8. **Электронная библиотека КемГМУ** (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621006 от 06.09.2017).