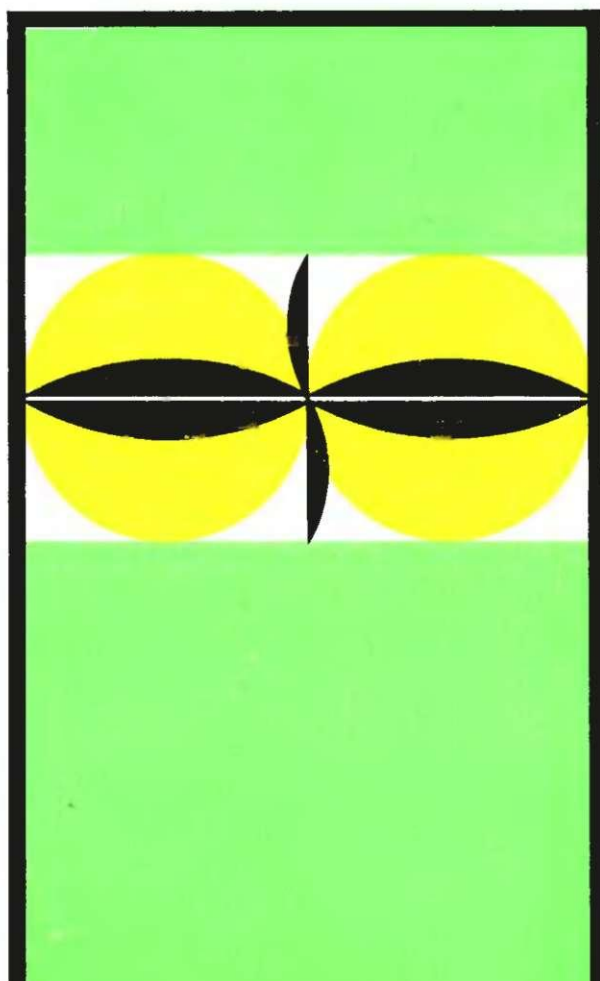


В. П. СМЕТНИК Л. Г. ТУМИЛОВИЧ

# НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ



**В. П. СМЕТНИК**  
**Л. Г. ТУМИЛОВИЧ**

# **НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**

*РУКОВОДСТВО  
ДЛЯ ВРАЧЕЙ*

**Книга 1**  
**Издание 2-е, переработанное**

**СОТИС**  
**Санкт-Петербург**  
**1995**

**В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович**

**Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. - СПб  
СОТИС, 1995 г. - 224 с, ил.**

В руководстве рассматриваются вопросы онтогенеза и функции репродуктивной системы и разные возрастные периоды жизни женщины - начиная с внутриутробного и кончая постменопаузой. Представлена классификация нарушений функции репродуктивной системы. Освещены вопросы этиологии и патогенеза второй генерации заболеваний, передающихся половым путем. Представлены проблемы бесплодия в браке, методы контрацепции. Изложены современные сведения о диагностике и патогенезе нейроэндокринных гинекологических синдромов. Приведены данные о консервативных методах лечения заболевания гормонально-зависимых органов.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов.

© В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович, 1995

© ИНФИНТЕКС, Москва, 1995

© Оформление, СОТИС, 1995

**ISBN 5-85503-090-3**

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

Список сокращений	15
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b>	<b>16</b>
<b>Глава 1. Методы обследования</b>	
1.1. Анамнез	17
1.2. Специальные методы исследования	20
1.2.1. Осмотр больных	20
1.2.2. Методы гормонального исследования	24
1.2.3. Эндоскопические методы	31
1.2.4. Ультразвуковое исследование	36
1.2.5. Рентгенологические методы исследования	38
1.2.6. Радионуклидное сканирование и динамическая сцинтиграфия матки и маточных труб	43
1.2.7. Исследование аспирата из полости матки	43
1.2.8. Цитогенетические исследования	44
<b>Глава 2. Онтогенез и регуляция функции репродуктивной системы</b>	
2.1. Структура и функция репродуктивной системы	46
2.2. Внутриутробный период развития репродуктивной системы (основы генетической и гормональной дифференцировки)	64
2.3. Период новорожденное™ и детства	72
2.4. Период полового созревания	75
2.5. Период половой зрелости	80
2.6. Климактерический период	82
2.7. Классификация основных нарушений репродуктивной системы	87
<b>Глава 3. Нарушения развития репродуктивной системы</b>	
3.1. Преждевременное половое развитие	93
3.1.1. Изосексуальное преждевременное половое развитие	93
3.1.2. Гетеросексуальное преждевременное половое развитие	99
3.2. Задержка полового развития	104
3.3. Отсутствие полового развития	109
3.4. Гермафродитизм	113

**Глава 4. Нарушения функции репродуктивной системы**

4.1. Нейрообменно-эндокринные синдромы	116
4.1.1. Послеродовое ожирение	116
4.1.2. Нейрообменно-эндокринный синдром, не связанный с беременностью	121
4.1.3. Послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шиена)	127
4.1.4. Предменструальный синдром	129
4.1.5. Поликистозные яичники	138
4.1.5.1. Болезнь поликистозных яичников (первичные поликистозные яичники, склерокистозные яичники, синдром Штейна — Левенталя)	139
4.1.5.2. Синдром поликистозных яичников (вторичные поликистозные яичники)	146
4.1.6. Гиперпролактинемия	151
4.1.7. Надпочечниковая гиперандрогения (пубертатная и постпубертатная формы аденогениального синдрома)	161
4.1.8. Альгоменорея	165
4.1.9. Посткастрационный синдром	172
4.1.10. Климактерические расстройства	174
4.2. Маточные кровотечения в разные возрастные периоды жизни женщины	192
4.2.1. Ювенильные (пубертатные) маточные кровотечения	192
4.2.2. Дисфункциональные маточные кровотечения репродуктивного возраста	197
4.2.3. Маточные кровотечения в пременопаузальном возрасте	201
4.2.4. Кровянистые выделения в постменопаузе	206
4.3. Ятрогенные нарушения функции яичников	207
4.4. Нарушения функции яичников неустановленного генеза	210
4.4.1. Синдром резистентных яичников	210
4.4.2. Синдром истощения яичников	215
4.5. Остеопороз при эстрогендефицитных состояниях	219

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГС	Адреногенигальный синдром	17 ОК	17 омсипрогестероиа капроат
АКТГ	Адренокортикогормонный гормон	17 ОНП	17 гидроксипрогестерон
БПКЯ	Болезнь поликистозных яичников	ОП	Опиоидные пептиды
БВ	Бактериальные ввгмиозы	ОР	Опиоидные рецепторы
ВЗОТ	Воспалительные заболевания органов таза	ОС	Острый сальпингит
ВМК	Внутриматочные контрацептивы	ОСО	Острый сальпингоофорит
ВНС	Вегетативная нервная система	П	Прогеаерон
ВПГ	Вирус простого герпеса	ПВИ	Папилломовирусная инфекция
ГС	Гистероскопия	Пг	Простагландины
ГСГ	Гистеросальпингография	ПИФ	Пролактинигибирующий фактор
ГР	Гормон роста	ПКЯ	Поликистозные яичники
ДА	Дофамин	ПМС	Предменструальный синдром
ДИН	Дикорфины	ПНЭС	Послеродовый иейроэндокринный синдром
ДЭА	Дегидроэпиандростерон	ППР	Преждевременное половое развитие
ДЭА-С	Дегидроэпнандростерон сульфат	ПС	Пссткастрационный синдром
ЖКГ	Железисто-кистозная гиперплазия	ПТГ	Паратиреоидный гормон
ЗПР	Задержка полового развития	РГ ЛГ	Рилизинг гормон лютеинизирующего гормона (Люлиберин)
ИМТ	Индекс массы тела	РП	Рецепторы прогестерона
ИПФР	Инсулиноподобные факторы роста	РЭ	Рецепторы эстрогене*
ИОСД	Искусственное оплодотворение спермой донора	СГЯ	Синдром гиперстимуляции яичников
ИОСМ	Искусственное оплодотворение спермой мужа	СИЯ	Синдром истощения яичников
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы	Т	Тестостерон
КПИ	Кариопикнигический индекс	Тэ	Трийодтиродин
КС	Климактерический синдром	Т<	Тироксин
17 КС	17 кетостероиды	ТТГ	Тиреотропный гормон (Тиролиберии)
КТ	Компьютерная томография	ТФД	Тесты функциональной диагностики
ЛГ	Лютеинизирующий гормон (Лютропин)	ТЭ	Трансплантация эмбриона
ЛНФ	Лютеинизация неовулировавшего фолликула	УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности	ФКМ	фнброзно-кистозная мастопатия
ЛПОНП	Липолотеику очень низкой плотности	ФСГ	фолликулоетнмулирующий гормон (Фоллитропии)
МПА	Медроксипрогестерон ацетат	ХСО	Хронический сальпингоофорит
НВ	Неспецифические ваинозы	ХЭ	Хронический эндометрит
НА	Норадреналин	Эд	Эсградиол
НЛФ	Недостаточность лютеиновой фазы	ЭНД	Эндорфины
НЭЖК	Неэстерофицированные жирные кислоты	ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение
ОВЗОТ	Острые воспалительные заболевания органов таза	ЭОЛ	Эндогенные опиоидные пептиды
ОК	Оральные контрацептивы	ЮК	Ювенильные кровотечения

**ПРЕДИСЛОВИЕ**  
*ко второму изданию*

С момента выхода в свет первого издания руководства прошло около 4 лет. За это время произошли изменения в гинекологической науке и практике.

Достигнуты успехи в изучении механизма действия гормонов — антигормонов, нейрогормонов и их аналогов. Это позволило расширить наши представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников, гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы и послужило отправным пунктом к синтезу новых лекарственных препаратов и внедрения их в клиническую практику.

В новом издании переработана глава о регуляции функции репродуктивной системы, о патогенезе синдрома поликистозных яичников, терапии эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия; об экстракорпоральном оплодотворении; включены новые разделы о роли гипоэстрогении в развитии трофических расстройств.

Представлены принципы, режимы и продолжительность заместительной гормонотерапии при эстроген-дефицитных состояниях, что является реальной профилактикой остеопороза.

Существенно переработана глава о гормональной контрацепции, а также представлен перечень гормональных препаратов, зарегистрированных в стране.

Изложены новые подходы к патогенезу, диагностике и лечению бактериальных вагинозов. Представлены также усовершенствованные методы диагностики и терапии вирусных и хламидийной инфекции и новое поколение антибиотиков.

Книга рассчитана на врачей — акушеров-гинекологов, эндокринологов, педиатров, терапевтов, невропатологов.

### 1.1. АНАМНЕЗ

Современные методы объективного обследования больных, позволяющие получить разностороннюю информацию, не снижают высокой ценности анамнестических данных. Более того, тщательное ознакомление с анамнезом, анализ и обобщение имеющихся данных являются основой для установления предварительного диагноза, который нередко подтверждается результатами последующих объективных методов обследования.

Порядок сбора анамнестических данных хорошо знаком врачам — акушерам-гинекологам. Однако некоторые детали имеют особое значение для распознавания гинекологической патологии.

При анализе жалоб, заставивших больную обратиться к врачу, следует учитывать возможность несоответствия их истинному состоянию здоровья. Возможны как преувеличения, так и недооценка симптомов заболевания, в частности болевых ощущений, патологических выделений из половых путей и других нарушений.

Кроме основной жалобы, выделяют и сопутствующие, о которых женщины сообщают после дополнительных наводящих вопросов. Например, молодые пациентки могут жаловаться на бесплодие и не сообщают о нарушениях менструального цикла, нарастании массы тела или болезненных менструациях, о перенесенных соматических, нервно-психических и других заболеваниях, а также о том, какие лекарственные средства они принимают. Так, женщина, страдающая геморрагическими диатезами (например, болезнь Верльгофа) и принимающая глюкокортикоидные препараты, жалуется на аменорею или олигоменорею, которая является следствием приема названных препаратов. Нередко больные психическими заболеваниями, сохранившие трудоспособность и социально полностью адаптированные, обращаются к гинекологу по поводу аменореи-лактореи. Без дополнительных вопросов женщина вряд ли сообщит, что она принимает, например, нейролептические препараты фенотиазинового ряда, которые способны подавлять функцию яичников и вызывать галакторею.

Важные сведения может получить врач, выясняя образ жизни, питания, вредные привычки пациентки. Так, повышение аппетита и жажда бывают признаками сахарного диабета и могут объяснить причины упорных кандидозов влагалища и зуда вульвы. Женщинам, выкуривающим более 20 сигарет в день, в возрасте старше 35 лет не следует назначать гормональную контрацепцию или эстрогеносодержащие препараты для регуляции менструальной функции. Жалуясь на отсутствие менструации, девушки и молодые женщины обычно без наводящего вопроса не сообщают, а иногда и тщательно скрывают, что они соблюдают диету, добываясь «модной» фигуры.

При сборе анамнеза необходимо интересоваться характером работы и условиями быта. Интенсивные занятия спортом, нерациональное питание, работа с органическими растворителями могут явиться причиной нарушения менструального цикла, ановуляции, бесплодия. Как правило, эти сведения больная не сообщает, не придавая им должного значения. Ознакомление с



профессией больной помогает объяснить возникновение дополнительных осложнений (аллергия, нервные перегрузки, интоксикация и др.). Профессиональная принадлежность и условия труда должны быть изучены в связи с развитием новых видов промышленности, где используется труд женщин.

С учетом наследственной обусловленности многих заболеваний следует получить сведения о психических заболеваниях, эндокринных расстройствах (диабет, патология функции надпочечников, гипертиреоз и др.), наличии опухолей (миома, рак половых органов и молочной железы), патологии сердечно-сосудистой системы у родственников первого, второго и более отдаленных поколений. Помимо обычных вопросов, касающихся семейного анамнеза, у женщин с нарушениями менструального цикла, бесплодием, избыточным оволосением необходимо выяснить, имеются ли у ближайших родственников (сестер, матери, отца, кровных родственниц матери и отца) гирсутизм, ожирение, оолгоменорея, были ли случаи невынашивания ранних сроков беременности.

Важное значение для выяснения характера гинекологических заболеваний имеют сведения о перенесенных соматических заболеваниях, их течении, оперативных вмешательствах по поводу акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии. Особое внимание уделяется инфекционным заболеваниям, перенесенным в детском возрасте и в период полового созревания. Высокий индекс инфекционных заболеваний нередко оказывает неблагоприятное влияние на процесс становления центров, регулирующих функцию репродуктивной системы, что вызывает расстройство менструального цикла, репродуктивной функции и развитие нейроэндокринных заболеваний.

Заслуживают внимания не только перенесенные острые инфекционные заболевания (корь, скарлатина, паротит, дифтерия, грипп и др.), но и заболевания с затяжным течением — рецидивирующий тонзиллит, ревматизм, пиелонефрит, повторные проявления герпеса, а также вирусный гепатит, следствием которого могут быть нарушения метаболизма гормонов в печени.

Важное значение имеют сведения о заболеваниях, оперативных вмешательствах, стрессовых ситуациях, перенесенных в зрелом возрасте. Они могут объяснить особенности клинического течения гинекологических заболеваний, по поводу которых женщина обратилась к врачу. Особо тщательно анализируются данные о характере, клиническом течении и методах лечения ранее перенесенных заболеваний половых органов. Необходимо получить сведения о заболеваниях, при которых проводилась гормонотерапия, потому что нерациональное использование гормональных препаратов отягощает эндокринные нарушения, оказывает отрицательное действие на обмен веществ.

Для распознавания гинекологических заболеваний важнейшее значение имеют данные о менструальной, детородной, секреторной, половой функциях.

Расстройства менструаций возникают чаще всего при нарушении функции нервных центров, регулирующих деятельность эндокринных желез, участвующих в подготовке к беременности и ее доношиванию. Функциональная неустойчивость этой системы может быть врожденной (наследственные и наследственные причины) или приобретенной в результате действия повреждающих факторов (заболевания, стрессовые ситуации, неправильное питание и др.) в детском возрасте и в период полового созревания.

Гинекологические заболевания могут быть как причиной нарушений репродуктивной функции (бесплодие, самопроизвольные аборты, аномалии родовых сил и др.), так и следствием их (воспалительные заболевания, возникшие после абортов и родов, нейроэндокринные нарушения после обиль-

них кровотечений у рожениц и родильниц, последствия акушерских травм и др.). О характере заболеваний половых органов нередко можно судить на основании данных о бесплодии (первичное, вторичное, их длительность и др.), искусственных и самопроизвольных абортax (повторные выскабливания слизистой оболочки тела матки, осложнения, особенности послеоперационного течения), об осложнениях родов и послеродового периода (кровотечения, инфекционные процессы, оперативные вмешательства и др.). Для распознавания гинекологической патологии большее значение имеют сведения о послеродовых (послеабортных) заболеваниях инфекционной этиологии. При этом учитывают не только тяжелые формы послеродовых заболеваний, но и стертые их проявления, определяющие нередко возникновение гинекологической патологии.

Патологическая секреция (бели) могут быть проявлением заболевания разных отделов половых органов. Различают трубные бели (опорожняющийся гидросальпинкс), маточные, или корпоральные (эндометрит, полипы, начальная стадия рака эндометрия), шеечные (эндоцервицит, эктропион с воспалительной реакцией, эрозия, полипы и др.). Наиболее часто наблюдаются влагалищные бели. Известно, что у здоровых женщин видимых выделений из половых путей не бывает. Процессы образования (транссудат, отторгающиеся клетки многослойного плоского эпителия, секрет желез шейки матки) и резорбции влагалищного содержимого слизистой оболочки влагалища полностью уравниваются. Влагалищные бели возникают при занесении патогенных микробов (нарушение гигиены половых сношений, зияние половой щели после разрывов промежности и др.), испоконанных спринцеваниях, применении нерациональных противозачаточных средств.

Данные о половой функции заслуживают внимания потому, что ее расстройства наблюдаются при ряде гинекологических заболеваний. Известно, что половое влечение, половое чувство и удовлетворение характеризуют зрелость сексуальной функции женщин. Отсутствие этих показателей сексуальной функции наблюдается при дисгенезии гонад и некоторых других эндокринных нарушениях, а также ряде гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии.

Боль при половых сношениях характерна для эндометриоза (особенно ретроцервикального). Она наблюдается и при воспалительных заболеваниях — кольпите, сальпингоофорите, сопровождающемся болью в области таза, и др. Нередко на боль при половом акте жалуются женщины с гипоплазией половых органов. Боль даже при попытках к половому акту отмечается при вагинизме.

Ознакомление с половой функцией больной включает сведения о возможных выделениях после полового акта, особенно контактных кровянистых выделениях, которые могут быть признаком рака шейки матки, эрозии (псевдоэрозии), полипа шейки, кольпита и других патологических процессов.

Следует выяснить, применяются ли женщиной противозачаточные средства, какие именно (внутриматочные, гормональные, механические или химические, местные и др.), их эффективность и побочные проявления. Эти данные могут объяснить осложнения, возникающие иногда в результате нерационального применения противозачаточных средств (воспалительные заболевания, расстройства менструальной функции и др.).

Анамнез гинекологических больных должен содержать сведения об основных функциях мочевых путей и кишечника, расстройства которых нередко наблюдаются при гинекологических заболеваниях (проявления уретрита, цистита, гипотония кишечника, метеоризм и др.).

Заболевания мужа (или партнера) интересуют акушера-гинеколога в связи с частотой гинекологических заболеваний, передающихся половым путем (гонорея, кандидамикоз, герпес и др.). Следует выяснить наличие у мужа уретрита, орхита и др., так как это может внести ясность в оценку причин бесплодия.

Таким образом, рациональную схему сбора анамнеза, которая позволяет врачу и больной не отвлекаться на сведения, не содержащие полезной информации, рекомендуется строить следующим образом: 1) основная жалоба; 2) сопутствующие жалобы; 3) перенесенные соматические и другие заболевания; 4) семейный анамнез; 5) менструальная и репродуктивная функция, в том числе исходы предыдущих беременностей и родов, характер контрацепции; 6) гинекологические заболевания, в том числе секреторная и половая функции, заболевания мужа (партнера); 7) характер предшествующей терапии; 8) история настоящего заболевания; 9) образ жизни, питания, вредные привычки, условия труда и быта.

Заканчивая опрос, врач обычно получает достаточную информацию для суждения о характере заболевания.

Опыт показывает, что на основании данных анамнеза правильный диагноз можно поставить у 50—70 % больных и определить направление дальнейшего объективного исследования (выбор методов диагностики и последовательность их применения).

## **1.2. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1.2.1. Осмотр больных**

Кроме общепринятых методов (общий осмотр, бимануальное влагалищное, а в некоторых случаях ректоабдоминальное исследование, осмотр при помощи влагалищных зеркал, кольпоскопия и др.), для распознавания гинекологических заболеваний широко используются эндоскопические, цитологические, гистологические и рентгенографические методы исследования, а также эхоскопия органов малого таза, определение гормонов в крови и их метаболитов в моче, медико-генетическое консультирование.

Типобиологическая оценка. При осмотре женщин обращают внимание на длину и массу тела, телосложение, развитие жировой ткани и особенности ее распределения.

Различают мужской и евнухондный типы телосложения.

Мужской тип, в свою очередь, имеет две стадии омушестволения: 1) мужской тип: увеличение межакромиального расстояния, увеличение окружности грудной клетки, уменьшение межverteльного размера, увеличение длины тела (высокий рост, широкие плечи, узкий таз); 2) вирильный тип: увеличение межакромиального размера, уменьшение длины ног, уменьшение межverteльного размера (т. е. средний рост, короткие ноги, длинное туловище, широкие плечи, узкий таз).

Евнухондный тип: увеличение длины тела, увеличение длины ног, равные межакромиальные и межverteльные размеры.

Оценка телосложения, особенно при значительных отклонениях от основных размеров, позволяет ретроспективно определить особенности течения периода полового созревания, когда происходит формирование скелета и его окостенение. Так, при гиперандрогении в пубертатном периоде в зависимости

от степени ее выраженности формируется мужской или вирильный тип телосложения. При недостаточности гормональной функции яичников телосложение приобретает евнухоидные черты.

Обязательным является определение длины и массы тела. Эти два простейших показателя позволяют оценить степень превышения массы тела по так называемому индексу массы тела (ИМТ), предложенному G. Bieу в 1978 г. ИМТ определяется как отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат.

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{длина тела, м})^2}.$$

Например, при массе тела, равной 70 кг, длине тела 160 см, или 1,6 м, ИМТ составит:

$$\text{ИМТ} = \frac{70}{1,6^2} = \frac{70}{2,56} = 27,3.$$

Исследованиями установлена четкая положительная корреляция между ИМТ и частотой метаболических нарушений (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертензия, атеросклероз и др.). В норме ИМТ женщины репродуктивного возраста равен 20—26. ИМТ, равный 26—30, свидетельствует о малой вероятности возникновения метаболических нарушений, свыше 30 — о средней степени риска их развития, свыше 40 — о высокой степени риска развития метаболических нарушений. При сравнении ИМТ с оценкой ожирения по таблицам В. Г. Баранова (1979) можно отметить, что значения индекса от 30 до 40 соответствуют III степени ожирения (превышение массы тела на 50 %), а значение индекса свыше 40 — IV степени ожирения (превышение массы тела на 100 %).

При избыточной массе тела необходимо выяснить, когда началось ожирение: с детства, в пубертатном возрасте, после начала половой жизни, после абортон или родов.

При необходимости проводят оценку фенотипических особенностей в целях выявления у больных дисплазий и дисморфий, характерных для разных клинических форм нарушения развития половых желез (дисгенезия гонад). Важное диагностическое значение имеют микро- и ретрогнатия, арковидное небо, широкое плоское переносье, низко расположенные ушные раковины, низкий рост, короткая шея с кожными складками, идущими от сосцевидных отростков к плечам (крыловидные складки), бочкообразная грудная клетка с вдавлением тела грудины, вальгусная девиация локтевых суставов, гипоплазия ногтей, обилие родимых пятен.

Состояние кожи и кожных покровов. Необходимо обращать внимание на характер оволосения, особенно избыточного, время его появления (до или после менархе), состояние кожи (повышенная сальность, наличие акне, фолликулов, повышенной пористости), наиболее хорошо заметное на лице и спине; следует отметить наличие полос растяжения на коже, их цвет, количество и расположение, время их появления, особенно у нерожавших женщин.

Регистрация повышенного оволосения (гирсутизма) производится по диаграмме и шкале, разработанных D. Ferriman, J. Galwey в 1961 г. (табл. 1.1). По предложению этих авторов оволосение определяется на каждой из 7 зон передней части тела и 2 дополнительных зонах задней части (зоны 8 и 9 охватывают переднюю и заднюю части). Интенсивность оволосения оценивается по 4-балльной системе. Исходя из общего количества баллов, которое равняется 36, можно рассчитать показатель «гормонального» статуса

больной., первоначальный вариант шкапы включал также характеристику передних поверхностей предплечья и голени с общим числом баллов 44. Такая подробная оценка позволяет дать количественную оценку гирсутизма (рис. 1.1).

Таблица 1.1

Шкала количественной характеристики гирсутизма

[до P. Ferriman, J. Galway, 1961]

Зона	Баллы	Описание
1. Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся наполовину расстояния до средней линии верхней губы
	4	Усы, достигающие средней линии
2. Подбородок	1	Отдельные волосы
	2	Отдельные волосы и небольшие скопления
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
3. Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	Волосы вокруг сосков и на груди
	3	Слияние этих зон с покрытием до $1/4$ поверхности
	4	Сплошное покрытие
4. Спина	1	Разрозненные волосы
	2	Много разрозненных волос
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, густое или редкое
5. Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Пучок волос на крестце, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают $3/4$ поверхности
	4	Сплошное покрытие волосами
6. Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Много волос по средней линии
	3, 4	Покрытие волосами половины или всей поверхности
7. Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса волос вдоль средней линии
	3	Широкая лента волос вдоль средней линии
	4	Рост волос в виде римской цифры V
8. Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более $1/4$ поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
9. Бедро	1, 2, 3, 4	Значения те же, что на плече
10. Предплечье	1, 2, 3, 4	Сплошное покрытие волосами дорсальной поверхности: два балла — для редкого и два — для густого покрытия
11. Голень	1, 2, 3, 4	Значения те же, что на плече

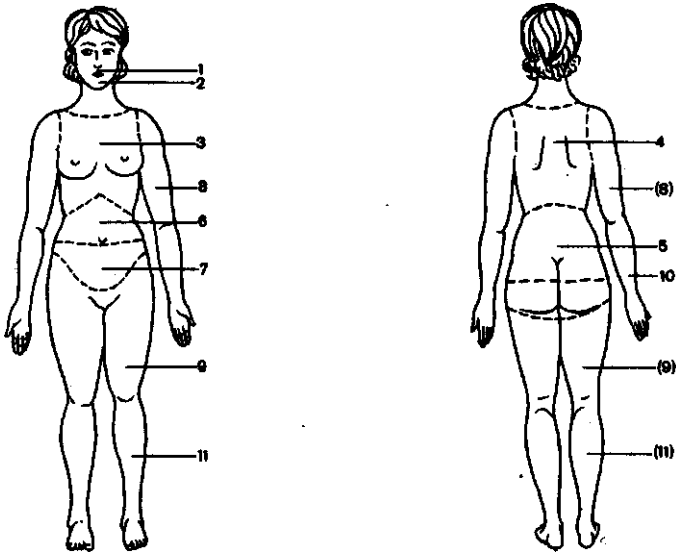


Рис. 1.1. Диаграмма Ферримана и Галвея. Цифрами обозначены зоны гипертрихоза на поверхности тела. Зоны 8, 9 к 11 охватывают переднюю и заднюю поверхности тела. Оволосение каждой из зон оценивается по четырехбалльной шкале количественной характеристики

Молочные железы. Молочные железы являются частью репродуктивной системы, гормонально-зависимым органом, мишенью для действия половых гормонов, пролактина и опосредованно гормонов других эндокринных желез (щитовидной и надпочечников). Гинекологи, к сожалению, уделяют недостаточно внимания состоянию молочных желез, несмотря на то, что, по данным отечественных и зарубежных авторов, примерно у 40 % гинекологических больных имеются различные формы фиброзно-кистозной мастопатии. Осмотр и пальпация молочных желез гинекологом являются такой же необходимостью, как осмотр шейки в зеркалах при гинекологическом исследовании. Осмотр проводится в положении стоя и лежа с последовательной пальпацией наружных и внутренних квадрантов железы. Необходимо обращать внимание на строение молочных желез, их размеры (гипоплазия, гипертрофия, трофические изменения). У всех больных определяют отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его цвет, консистенцию и характер. Выделения коричневого цвета или с примесью крови указывают на возможный злокачественный процесс, или папиллярные разрастания в протоках молочной железы; жидкое прозрачное или зеленоватое отделяемое характерно для кистозных изменений в ней. Большое диагностическое значение имеет выявление выделения молока или молозива при надавливании на околососковое поле. Так, наличие этого типа выделений при аменорее или олигоменорее позволяет установить диагноз галакторея-аменорея — одной из форм гипоталамических нарушений репродуктивной функции — и

назначить обследование для исключения или подтверждения пролактинсекретирующей аденомы гипофиза.

Пальпация молочных желез позволяет установить диагноз фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) или при известном опыте определить ее форму: железистую, кистозную или смешанную. При выявлении ФКМ необходимо произвести УЗИ молочных желез и маммографию. В первую очередь рентгеновское исследование производят при узловой форме ФКМ. Пациенток с этой формой мастопатии обязательно направляют к онкологу для выполнения специальных методов исследования (пункция и аспирационная биопсия кистозного образования, биопсия и т.д.).

Гинекологическое исследование. Осмотр наружных и внутренних половых органов дает значительную информацию, особенно у женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием. Наличие гипоплазии малых и больших губ, бледность и сухость слизистой оболочки влагалища служат клиническими проявлениями гипострогении. «Сочность» слизистой оболочки, цианотичность окраски слизистой вульвы, обильная прозрачная секреция являются признаками повышенного уровня эстрогенов. Гипоплазия малых губ, увеличение головки клитора, увеличение расстояния между основанием клитора и наружным отверстием мочеиспускательного канала (более 2 см) в сочетании с гипертрихозом указывает на внутриутробную гиперандрогению и характерно для врожденной вирилизации, которая встречается только при одной-единственной эндокринной патологии — врожденном адреногенитальном синдроме. Подобные изменения строения наружных половых органов при резко выраженной вирилизации (гипертрихоз, огрубение голоса, аменорея, атрофия молочных желез) позволяют исключить диагноз вирилизующей опухоли (как яичников, так и надпочечников), поскольку опухоль развивается в постнатальном периоде, а адреногенитальный синдром — врожденная патология, развивающаяся антенатально, в период формирования наружных половых органов.

### 1.2.2. Методы гормонального исследования

**Тесты функциональной диагностики.** Многие годы в гинекологической практике широко используются так называемые тесты функциональной диагностики (ТФД) для определения функционального состояния репродуктивной системы. Ценность этих простейших и легко выполнимых в любых условиях методов исследования сохранилась до настоящего времени, несмотря на большой прогресс наших методических возможностей (табл. 1.2).

Подсчет kariопикнотического индекса (КПИ, %) эпителия влагалища, феномен «зрачка» и измерение натяжения шеечной слизи, измерение базальной температуры прочно вошли в практику. Методы проведения этих тестов многократно описаны в руководствах и учебниках гинекологии, поэтому ограничимся таблицей, на которой представлены основные показатели ТФД в течение овуляторного цикла у женщин репродуктивного возраста.

St. Pommeroyne (1986) оценивает точность названных методов в определении произошедшей овуляции следующим образом: КПИ — 55 %, натяжение цервикальной слизи — 48 %, базальная температура — 80 %.

Таблица 1.2

Показателя тестов функциональной диагностики в течение овуляторного менструального цикла у женщин репродуктивного возраста

Показатели	Дни менструального цикла					
	-10...-8	-6...-4	-2...-0	+2...-М	+6...+8	+10...+12
ТФД						
КПИ. %	20-40	50-70	80-88	60-40	30-25	25-20
Длина натяжения цервикальной слизи, см	2-3	4-6	8-10	4-3	1-0	0
Симптом «зрачка»	+	+	+++	+	-	-
Базальная температура, *С	36,6±0,2	36,7±0,2	36,4±0,1	37,1±0,1	37,2±0,1	37,2±0,2

Весьма точным методом оценки функции яичников является гистологическое исследование соскоба эндометрия. Секреторный эндометрий, удаленный при выскабливании матки за 2—3 дня до начала менструации (с точностью до 92 %), указывает на произошедшую овуляцию. Однако следует помнить, что достаточное для секреторной трансформации эндометрия количество прогестерона может образовываться при относительно редком нарушении овуляции — так называемой лютеинизации неовулировавшего фолликула (НЛФ).

Для достоверной гистологической диагностики должен удаляться весь функциональный слой эндометрия. У больных с гиперпластическими процессами или атипией эндометрия частичное выскабливание как контроль за эффективностью гормональной терапии недопустимо из онкологической настороженности. При подозрении на полипы, миоматозные субмукозные узлы выскабливание рекомендуется производить под визуальным гистероскопическим контролем (см. «Гистероскопия»).

Как известно, на состояние эндометрия оказывают влияние эстрогены и прогестерон; гистоструктура эндометрия у женщин с овуляторным циклом четко соответствует дню менструального цикла (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Изменения в эпителии и строме эндометрия в течение овуляторного менструального цикла

Фаза цикла	День цикла	Железы эндометрия	Строма эндометрия
Ранняя пролиферация	-7...-5	Прямые с маленьким круглым поперечным сечением, ядра расположены базально, митозы отдельные	Веретенообразные клетки с относительно большим ядром, митозы редки
Средняя пролиферация	-10...-8	Удлиненные с небольшой извитостью, ядра псевдостратифицированы, в некоторых из них содержатся мелкие ядрышки, множественные митозы	Строма разрыхлена, отечна, множественные митозы
Поздняя пролиферация	-11...-0	Значительно извитые, просвет широкий, ядра расположены на различных уровнях, увеличены, овальной формы	Отек уменьшается, ядра клеток более крупные, число митоз уменьшается
Ранняя секрция	+2...+4	Просвет широкий, ядра расположены базально, субнуклеарные вакуоли проникают в ядра, исчезают митозы	Относительно компактна, митозы редкие



Фаза цикла	День цикла	Железы эндометрия	Строма эндометрия
Средняя секреция	+5...+9	Пилообразно-зубчатой формы, максимальная секреция в просвете желез, митозов нет	Максимальный отек, появление псеадодецидуальных скопленных клеток вокруг мелких артерий
Поздняя секреция	• И0...+ 19	Регрессия желез, усиление складчатости стенок, ядра некоторых клеток пикнотические	Максимальная преддецидуальная реакция; инфильтрация лейкоцитами

При выскабливании эндометрия с диагностической целью следует учитывать особенности менструального цикла и клиническую картину заболевания. При сохраненном ритме менструального цикла выскабливание производят за 2-4 дня до очередной менструации; при ациклических кровотечениях — во время кровотечения; при подозрении на сопутствующий эндометрит — не позднее 2—3 дней до начала менструации. При трактовке результатов выскабливания во время кровотечения следует помнить, что мелкоклеточная и лейкоцитарная инфильтрация, которая всегда сопровождает десквамацию эндометрия при кровотечении, может имитировать картину эндометрита. Неоправданный диагноз эндометрита приводит к неоправданной терапии.

Определение гормонов и их метаболитов. В последние годы достигнуты большие успехи в разработке и совершенствовании методов определения белковых и стероидных гормонов. Современные методы позволяют открывать тысячные и десятитысячные доли миллиграммов гормонов в исследуемых биологических жидкостях и тканях организма.

В современной гинекологической клинике применяют радиоиммунологические анализы (РИА) для определения в плазме крови белковых (лютропин, фоллитропин, пролактин и др.) и стероидных гормонов (эстрадия, тестостерон, кортизол и др.).

РИА представляет собой определение меченых радионуклидов гормонов *in vitro*. Он основан на законе действия масс, по которому определяемое вещество конкурирует со своим меченым аналогом (антигеном) за связывающие места антитела до достижения химического равновесия. Концентрация гормона в анализируемой жидкости (плазма крови) определяется сравнением степени уменьшения связывания меченого гормона с аналогичным действием известных количеств гормона, взятого в качестве стандарта. Концентрацию гормонов определяют с помощью коммерческих наборов, изготовляемых отечественными и зарубежными фирмами, укомплектованных меченым веществом, стандартом, связывающим и разделяющим компонентами строго по инструкциям, прилагаемым фирмой для каждого определения отдельно. Количественные данные определения одного и того же гормона, как белкового, так и стероидного, в зависимости от используемого набора несколько отличаются (Ткачева Г. А., Балаболкин М. И., Ларичева И. П., 1983]. Показатели количественного определения РИА гонадотропинов, стероидных гормонов яичников и надпочечников представлены в табл. 1.4.

Таблица 1.4

Концентрация стероидных и пептидных гормонов в крови женщин в различные возрастные периоды

Возрастной период	Фаза цикла	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Прогинтин, мМЕ/л		Прогестерон, имоль/л	Тестостерон, н моль/л	Кортизол, нмоль/л	17-ОНП, нмоль/л	ДЕА, нмоль/л
Ранний репродуктивный		5,9 3,3-10,7	4,0 2,5-6,4	380 216-667	198 119-331	1,0 0,4-2,1	1,6 1,1-2,1	435 284-666	4,6 3,1-7,0	36 25-52
		8,0 3,1-20,3	3,0 1,8-5,0	265 179-392	525 429-642	30 12-79	1,7 1,3-2,1	328 222-485	7,0 4,8-10,3	23+
Активный репродуктивный		6,5 5,6-7,6	3,5 3,1-4,0	258 230-290	258 224-298	2,2 2,0-2,4	1,8 1,6-1,9	355 326-387	2,6 2,0-3,4	31 27-35
		6,7 5,6-7,9	2,7 2,3-3,1	290 254-332	570 520-624	28 24-33	1,8 1,6-1,9	368 339-388	7,1 4,5-11,2	28 21-37
Поздний репродуктивный (предменопауза)		11,1 8,6-13,8	4,5 3,4-6,1	296 240-365	284 215-375	1,7 1,3-2,3	1,4 1,0-1,8	262 221-311	2,4 1,6-3,5	30 25-36
		6,8 4,4-10,5	2,1 1,5-3,0	291 228-373	438 344-558	23 15-33	1,5 1,2-1,8	272 204-363	5,1 1,6-16,2	23 16-34
Усредненные данные по репродуктивному периоду	I	6,8 6,0-7,8	3,6 3,3-4,1	270 243-299	258 228-292	2,0 1,6-1,2	1,7 1,5-1,8	348 321-377	2,7 2,2-3,3	32 29-35
		6,9 5,9-8,1	2,7 2,3-3,0	287 257-320	543 502-588	27 23-32	1,7 1,6-1,8	344 315-375	6,4 4,6-8,8	24 20-28
Перименопауза		8,8 3,1-31,3	7,3 2,2-24	190 138-281	247 117-518	1,4 1,1-1,8	1,0 0,6-1,0	212 159-262	2,2 0,6-7,6	21 15-29
		6,7 2,6-17,5	4,2 0,5-33,8	244 170-350	627 403-873	28 18-43	1,3 0,5-2,9	257 250-265	5,8 2,2-16,2	20 13-32
Постменопауза	-	46,7 36,6-59,4	38,8 28,2-53,7	339 257-447	71 42-122	0,8 0,5-1,6	1,4 1,2-1,5	272 235-315	3,0 1,5-5,8	24 19-31

Содержание гормонов и их метаболитов в моче в современной клинике определяется редко. Исключение составляют 17-КС и прегнандиол. 17-КС метаболиты андрогенов, имеющих в молекуле кетонную группу при 17-м углеродном радикале. Надпочечник и яичник секретируют и выделяют одни и те же андрогены. В табл. 1.5 представлены данные о количественном образовании андрогенов в сутки и их процентное распределение в яичниках и надпочечниках в организме женщины.

Таблица 1.5

Продукция андрогенов в организме женщины

Андрогены	Яичники, %	Надпочечники, %	Внегонадный синтез, %	Секреция в сутки
Дегидроэпиандростерона суль>ат	5	85	10	7-14 мг
Дегидроэпиандростерон	15	70	15	3-4 мг
Андростендион	50	50		1-1,5 мг
Тестостерон	25	15	60	50 мкг

Помимо яичников и надпочечников имеется и внегонадный — так называемый периферический — путь образования андрогенов в организме женщины. Важным местом метаболизма является жировая ткань. Основное кол-

чество тестостерона у женщины образуется внегонадно, и источником его является слабый андроген андростендион [Logscope Ch., 1986].

В виде 17-КС выделяются дегидроэпиандростерон, его сульфат, андростендион и андростерон. Поэтому показатели определения 17-КС в моче не дают точного представления о количестве образования тестостерона в организме женщины. Исследования, касающиеся определения тестостерона в крови и моче и 17-КС в моче, не выявили четкой положительной корреляции между показателями. У здоровых женщин репродуктивного возраста показатели 17-КС (по различным методикам) колеблется от 6 до 12 мг/сут (10-15 мг/сут), или 20-41 нмоль/л.

В последние годы при обследовании женщин с проявлениями гиперандрогении и проведении гормональных проб вместо определения 17-КС в моче исследуют содержание в плазме крови дегидроэпиандростерона (ДЭА) и его сульфата (ДЭА-С) и 17 гидроксипрогестерона (17-ОНП) — предшественников тестостерона и кортизола соответственно и самого тестостерона. Определение прегнандиола — метаболита прогестерона в моче также уступило исследованию прогестерона в крови.

Максимальная продукция прогестерона и выделение его с мочой в виде прегнандиола совпадают с фазой расцвета желтого тела, т. е. на +6-й, +8-й день менструального цикла. Количественная экскреция прегнандиола в первую фазу цикла составляет до 0,7 мг/сут, или 0,94—2,5 нмоль/л; в середине второй фазы — 5—6 мг/сут, или 6,58—17,5 нмоль/л.

**Функциональные пробы.** Поскольку однократное определение в крови и моче гормонов и их метаболитов малоинформативно, эти исследования сочетают с проведением функциональных проб, что позволяет уточнить функциональное состояние различных отделов репродуктивной системы и выявить резервные возможности гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, яичников и эндометрия.

Оценка функциональных проб производится на основании определения ТФД, содержания гормонов в плазме, их метаболитов в моче. В гинекологической практике наиболее распространены следующие функциональные пробы.

**Проба с гестагенами.** Проводят пробу с целью установления степени дефицита эстрогенов и прогестерона при заболеваниях репродуктивной системы, сопровождающихся аменореей. Внутримышечно вводят 1 мл 1% (10 мг) масляного раствора прогестерона в сутки ежедневно в течение 6—8 дней или 1 мл 2,5% (25 мг) масляного раствора прогестерона через день (всего 3 инъекции), или 2 мл 12,5% (250 мг) масляного раствора 17-оксипрогестерона капроната (17-ОПК) одномоментно (две ампулы по 125 мг). Появление менструальноподобной реакции через 2—4 дня после отмены прогестерона или через 10—14 дней после введения 17-ОПК указывает на умеренный дефицит эстрогенов и значительный — гестагенов. Отрицательная проба может указывать на глубокую недостаточность эстрогенов или органические изменения в эндометрии.

**Проба с эстрогенами и гестагенами** проводится с целью исключения (подтверждения) заболевания или повреждения эндометрия (так называемая маточная форма аменореи) и выяснения степени дефицита эстрогенов. Внутримышечно вводят 1 мл 0,1% (10 000 ЕД) масляного раствора фолликулина в сутки в течение 7 дней ежедневно. Инъекции можно заменить приемом этинилэстрадиола (микрофоллин) в дозе 0,1 мг (2 таблетки одномоментно по 0,05 мг) в течение 7 дней ежедневно. Затем вводят

прогестерон в дозах, указанных для проведения пробы с гестагенами. Через 2—4 или 10—14 дней после введения соответственно прогестерона или 17-ОПК должна начинаться менструальноподобная реакция. Отрицательный результат, т. е. отсутствие менструальноподобной реакции, указывает на глубокие органические изменения эндометрия (повреждения, заболевания). Наступление менструальноподобной реакции свидетельствует о выраженном дефиците эндогенных эстрогенов.

**Проба с дексаметазоном.** Пробу проводят для установления источника гиперандрогенемии у женщин с клиническими проявлениями вирилизации.

Как известно, источником андрогенов в организме женщины может быть яичник и надпочечник (см. табл. 1.5). Повышенная секреция андрогенов яичниками возможна при эндокринных заболеваниях или вирилизующих опухолях яичников. Поэтому перед проведением проб необходимо исключить опухоль яичников тщательным гинекологическим исследованием УЗ И органов малого таза.

Проба с дексаметазоном основана на способности дексаметазона (как и всех глюкокортикоидных препаратов) подавлять выделение АКТГ передней долей гипофиза, вследствие чего тормозится образование и выделение андрогенов надпочечниками.

Малая дексаметазоновая проба: пациентке назначают дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 ч (2 мг/сут) в течение 3 сут., общая доза препарата для проведения пробы составляет 6 мг. За 2 дня до приема препарата и на следующий день после его отмены определяют содержание в плазме крови тестостерона, 17-ОНП и ДЭА. Если такая возможность отсутствует — определяют содержание в суточной моче 17-КС. При снижении названных показателей по сравнению с исходными более чем на 50-75 % проба считается положительной, что указывает на надпочечниковый источник андрогенов. Снижение после пробы менее чем на 30—25 % указывает на яичниковое происхождение андрогенов.

При отрицательной пробе проводят большую дексаметазоновую пробу: прием дексаметазона по 2 мг (4 таблетки по 0,05 мг) одномоментно каждые 6 ч (8 мг/сут) в течение 3 сут. (общая доза 24 мг). Контроль производится так же, как при малой дексаметазоновой пробе. Отрицательный результат пробы с определенностью указывает на наличие вирилизующей опухоли надпочечников, поскольку секреция андрогенов в такой опухоли имеет автономный характер и не снижается при блокаде АКТГ гипофиза дексаметазоном.

Описано большое количество проб, основанных на подавлении и стимуляции гормональной функции надпочечников, яичников, а также комбинированных проб, при которых последовательно используется подавление гормональной функции яичников или надпочечников, а затем их стимуляция.

В современной клинической практике комбинированные пробы почти не используются, их заменяет УЗ И органов малого таза, позволяющие диагностировать двустороннее увеличение яичников с типичной мелкокистозной эхоструктурой (полнокистозные яичники) или одностороннее увеличение яичников с неравномерной эхоструктурой (опухоль яичников), а также УЗИ надпочечников. Большую диагностическую ценность имеет лапароскопия, преимуществом которой является возможность выполнения биопсии ткани яичников для гистологического исследования.

**Функциональные пробы для определения уровня нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.** Перед проведением проб необходимо исключить

органические заболевания или опухоли гипофиза, яичников, функциональную гиперпролактинемию, дисгенезию гонад (отсутствие функционально-активной ткани яичников). Пробы проводят при нормальном или пониженном содержании гонадотропинов в крови.

Проба с кломифеном проводится при заболеваниях, сопровождающихся хронической ановуляцией на фоне олигоменореи или аменореи. Пробу следует начинать после менструальноподобной реакции, вызванной приемом эстрогенов и прогестерона. Для этого назначают этинилэстрадиол (микрофоллин) по 0,05 мг в день в течение 7 дней ежедневно, затем 2 мл 2,5 % масляного раствора прогестерона через день, всего 4 инъекции. Введение гормонов целесообразно не только для получения менструальноподобной реакции как точки отсчета, но и в связи с тем, что кломифен более эффективен после предварительного воздействия эстрогенов.

С 5-го по 9-й день от начала менструальноподобной реакции назначают кломифен в дозе 100 мг в день (2 таблетки по 50 мг). Действие кломифена — антиэстрогена по своему биологическому эффекту реализуется через рецепторы эстрогенов гипофизотропной зоны гипоталамуса. Временная блокада этих рецепторов вызывает усиление секреции РГ ЛГ (люлиберина), под влиянием которого происходит выброс гонадотропинов ЛГ и ФСГ из гипофиза и стимуляция синтеза стероидов в созревающем фолликуле яичника. Эффективность пробы контролируется при возможности определением гонадотропинов или эстрадиола в плазме до начала проведения пробы и на 5—6-й день после окончания приема препарата. Повышение уровня гонадотропинов до цифр овуляторного пика указывает на сохраненные резервные возможности гипофиза, т. е. ответную реакцию гипофиза на выделение люлиберина. Повышение уровня эстрадиола до цифр, приближающихся к овуляторному пику, указывает на потенциальную активность яичника, способного реагировать на гонадотропную стимуляцию. Таким образом, положительная проба указывает на сохраненную функциональную активность гипоталамуса, гипофиза и яичников.

Контролировать пробу с кломифеном можно по результатам измерения базальной температуры и появлению или отсутствию менструальноподобной реакции через 25—30 дней после приема кломифеиа. Возможны три типа реакции на проведение пробы:

- базальная температура монофазная, но менструальноподобная реакция наступила — цикл ановуляторный;
- базальная температура с укороченной второй фазой (менее 10 дней), менструальноподобная реакция наступала в срок — цикл с недостаточностью лютеиновой фазы (желтого тела);
- базальная температура двухфазная, менструальноподобная реакция наступает в предполагаемый срок — овуляторный цикл.

Отрицательная реакция на пробу с кломифеном, выражающаяся отсутствием увеличения концентрации эстрадиола, гонадотропинов в плазме крови, монофазной базальной температурой и отсутствием менструальноподобной реакции, свидетельствует, во-первых, о нарушении функциональной способности гипофизотропной зоны гипоталамуса к выделению люлиберина и, во-вторых, о нарушении функциональной способности гипофиза к выделению гонадотропинов.

По многочисленным данным клинического исследования пшоталамическая причина нарушений встречается значительно чаще, чем гипофизарная.

Проба с люлибсрином проводится при отрицательной пробе с кломифеном. Внутривенно вводят 100 мкг синтетического аналога люлиберина. До начала введения препарата и через 15, 30, 60 и 120 мин после введения через постоянный катетер из локтевой вены берут кровь для определения содержания ЛГ. При положительной пробе к 60-й минуте отмечают нарастание содержания ЛГ до овуляторных цифр, что указывает на сохраненную функцию передней доли гипофиза и нарушение функции гипоталамических структур.

### 1.2.3. Эндоскопические методы

Кольпоскопия— первый эндоскопический метод, нашедший широкое применение в гинекологической практике. Диагностическая ценность метода очень высока: кольпоскопия позволяет производить детальный осмотр влагалищной части шейки матки, стенок влагалища и вульвы. В конструкцию кольпоскопа входят оптическая система линз с фокусным расстоянием 25—28 см и сменными окулярами, обеспечивающими увеличение в 6—28 раз. Современные кольпоскопы имеют фотоприсапку, с помощью которой документируются данные исследования.

Некоторые модели кольпоскопа позволяют производить исследования методом флуоресцентного анализа — выявлением вторичного свечения в ультрафиолетовых лучах.

В гинекологической практике последовательно выполняются следующие виды кольпоскопического исследования.

**Простая кольпоскопия.** Осмотр влагалищной части шейки матки, имеющий ориентировочный характер. Определяют форму, величину шейки и наружного зева, цвет, рельеф слизистой оболочки, границу плоского эпителия, покрывающего шейку, и цилиндрического эпителия цервикального канала.

**Расширенная кольпоскопия.** Осмотр производят после обработки шейки матки 3 % раствором уксусной кислоты, которая вызывает кратковременный отек эпителия, набухание клеток шиловидного слоя, сокращение подэпителиальных сосудов и уменьшение кровоснабжения. Действие уксусной кислоты продолжается в течение 4 мин. После изучения кольпоскопической картины шейки, обработанной уксусной кислотой, проводят так называемую пробу Шиллера — смазывание шейки ватным тампоном, смоченным 3 % раствором Люголя. Иод, содержащийся в растворе, окрашивает гликоген в клетках здорового неизмененного плоского эпителия шейки в темно-коричневый цвет. Истонченные клетки (атрофические возрастные изменения), а также патологически измененные клетки при различных дисплазиях шеечного эпителия бедны гликогеном и раствором йода не прокрашиваются. Таким образом выявляются зоны патологически измененного эпителия и обозначаются участки для биопсии шейки матки.

**Кольпомикроскопия.** Прижизненное гистологическое исследование влагалищной части шейки матки. Производится контрастным люминесцентным кольпомикроскопом, тубус которого подводят непосредственно к шейке матки. Перед осмотром шейку окрашивают 0,1 % раствором гематоксилина. При кольпомикроскопии неизмененной шейки матки клетки плоского эпителия, покрывающего ее, имеют полигональную форму, четкие границы, ядра клеток окрашены в фиолетовый цвет, цитоплазма — в голубой; подэпителиальные сосуды, видимые на глубине 70 мкм, отличаются прямоли-

нейным направлением и равномерным делением, русло их не расширено. Кольпомикроскопический метод исследования обладает высокой точностью выявления патологических изменений; совпадение результатов этого метода с данными гистологического исследования шейки составляет 97,5 %.

Гистероскопия. Широкое внедрение в клиническую практику гистероскопии относится к середине 70-х годов. Этому способствовало совершенствование конструкции гистероскопа, а главное — использование стекловолонной оптики. В 1983 г. опубликована монография «Эндоскопические методы исследования в гинекологии» под ред. Г. М. Савельевой, в которой представлена характеристика аппаратуры и методики выполнения гистероскопии.

Основным достоинством метода является возможность выявления внутриматочной патологии.

Современные гистероскопы дают увеличение в 5 раз и более. Применяют газовую и жидкостную гистероскопию (ГС). При газовой ГС осмотр полости матки производится в газовой среде (углекислый газ). При использовании газа необходим специальный адаптер для герметизации шейки, однако при эрозиях шейки, ее гипертрофии, разрывах и деформациях наложение адаптера невозможно. Кроме того, использование газовой среды препятствует осуществлению контроля за качеством диагностического выскабливания, удалению полипа, «откручиванию» миоматозного узла и а иошке вследствие опасности газовой эмболии через поврежденные стенки сосудов.

Для жидкостной ГС используют различные растворы: полиглюкин, реоплиглюкин, чаще всего изотонический раствор натрия хлорида. Большим преимуществом жидкостной ГС является возможность контрольного осмотра после диагностического выскабливания эндометрия. Наряду с этим промывание стенок матки улучшает видимость и позволяет применять метод даже при весьма интенсивных маточных кровотечениях. Расширение цервикального канала при промывании (применение расширителей Гегара до N° 8—9) гарантирует свободный отток промывной жидкости и предупреждает попадание кусочков эндометрия в брюшную полость, что особенно важно при наличии злокачественных процессов. Преимущество этого метода состоит также и в том, что он может быть выполнен при любой деформации и эрозии шейки матки.

#### Показания к проведению гистероскопии:

- 1) маточные кровотечения у женщин любого возраста циклического и ациклического характера, клиническая картина которых и данные анамнеза позволяют заподозрить внутриматочную патологию: например, миому матки с субмукозным расположением узла, полипы, аденомиоз и рак эндометрия, а также инородное тело в полости матки (обрывки ВМК). Особо следует отметить необходимость ГС у женщин, у которых после лечебно-диагностического выскабливания, произведенного по поводу маточного кровотечения, продолжают кровянистые выделения. По данным ГС установлено, что при выскабливании слизистой оболочки тела матки после удаления эндометрия отмечается лишь в 40—35 % наблюдений; при полипах эндометрия или выраженной гиперплазии его (полиповидная форма железисто-кистозной гиперплазии) у 80 % больных при контрольной ГС обнаруживаются остатки полипов или измененного эндометрия, которые и являются причиной продолжающегося кровотечения;

## МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

- 2) контроль за терапией гиперпластических процессов эндометрия. Выявление гистероскопической картины атрофического эндометрия в сочетании с другими данными исследования (цитологическая картина аспирата эндометрия, радиоизотопное исследование "эндометрия) позволяет считать терапию успешной и в ряде наблюдений отказаться от диагностического выскабливания;
- 3) подозрение на внутри маточные синехии, порок развития матки (например, внутриматочная перегородка).

**Противопоказаниями** к плановой гистероскопии являются: соматические заболевания (тромбофлебит острый, пиелонефрит, пневмония, грипп, ангина и др.); тяжелое состояние женщины при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, почек; острые воспалительные заболевания половых органов, обнаружение во влагалищных мазках трихомонад, хламидий грибка молочницы, большого количества лейкоцитов (III—IV степень чистоты влагалища).

Осложнения при гистероскопии. Обострение хронического воспалительного процесса встречается довольно редко. Так, по данным Г. М. Савельевой (1983), это осложнение наблюдалось у 3 женщин из 3000, которым проводилась ГС.

Основной контингент больных, которым проводится процедура, — женщины пременопаузального возраста; показанием к ее выполнению являются маточные кровотечения. Как правило, частота воспалительных процессов в этом возрасте невелика. Возможными, но также редкими осложнениями являются нарушения кровообращения и некротические изменения в миоматозных интрамурально расположенных узлах.

К числу осложнений относится перфорация матки. Перфорация происходит, как правило, при зондировании или расширении цервикального канала у женщин старшей возрастной группы (после 55—60 лет). На перфорацию указывает такой симптом, как отсутствие обратного тока жидкости при использовании жидкостной гистероскопии.

Попадание газа через маточные трубы в брюшную полость при проведении газовой гистероскопии — явление нередкое, так же как и попадание раствора при использовании жидкостной гистероскопии. Собственно, это не является осложнением и лишь изредка сопровождается явлениями раздражения брюшины.

Перечисленные осложнения при гистероскопии составляют десятки доли процента, т.е. встречаются реже, чем при выскабливании матки.

В последние годы разработаны гистероскопы, дающие значительное увеличение — до 150 раз. С их помощью выполняют так называемую контактную гистероскопию, позволяющую разглядеть тонкое строение эндометрия, что повышает диагностическую ценность метода, особенно в выявлении гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия.

В настоящее время по мере усовершенствования технических возможностей гистероскопия не является исключительно диагностической процедурой. Во время ее выполнения можно производить ряд хирургических манипуляций: выскабливание эндометрия с удалением полипа или криодеструкцией его ложа, удаление небольших миоматозных узлов, расположенных субмукозно и имеющих ножку, рассечение синехий, рассечение внутриматочной перегородки, удаление внутриматочных контрацептивов или их частей с утерянной нитью. Для производства этих манипуляций выпускаются специальные гистероскопы с набором хирургических инструментов. С помощью специальных инструментов проводится такая манипуляция, как канализация трубных углов маточных труб при их окклюзии.



Лапароскопия. Лапароскопия, так же как и гистероскопия, стала широко внедряться в гинекологическую практику с 70-х годов. Хирурги начали использовать этот диагностический метод несколько раньше. В отечественной литературе лапароскопии при различных гинекологических заболеваниях посвящены многочисленные работы, в которых наиболее полно отражено развитие этого метода, описана аппаратура, техника выполнения и представлены лапароскопические картины разной гинекологической патологии.

Осмотр органов малого таза и брюшной полости производится на фоне пневмоперитонеума. В брюшную полость вводится СО<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, кислород или воздух. Увеличение, которое дает оптическая система лапароскопа, зависит от расстояния между исследуемым органом и оптикой.

Трудно переоценить диагностические возможности, которые получила практическая гинекология с внедрением лапароскопии в повседневную практику. С ее помощью были впервые выявлены малые формы наружного эндометриоза. Известно, что малые формы эндометриоза, прежде не диагностированные, являются одной из наиболее частых причин так называемого необъяснимого овulatoryного бесплодия. С помощью лапароскопии появилась возможность выяснить причины хронических тазовых болей: наличие спаек между большим сальником и внутренними половыми органами, между внутренними половыми органами и стенками малого таза, а также выявить спайки в области малого таза. При стойком болевом синдроме нередко обнаруживают патологическое расширение венозных сосудов в области параметрия и/или в области подвешивающих связок яичников; патологические изменения в листках (обычно в заднем) широких связок — разрывы нередко с ущемлением краями разрывов вен или мягких тканей.

С помощью лапароскопического исследования можно дифференцировать воспалительные процессы в придатках и аппендиксе, уточнить причину острого живота и т. д. Достаточно сказать, что диагноз прогрессирующей или прервавшейся по типу трубного аборта внематочной беременности (одной из самых частых форм стационарной гинекологической патологии) может быть поставлен или отвергнут в течение нескольких минут.

Первой хирургической манипуляцией, которую стали производить во время лапароскопии, была перевязка (клеммирование) маточных труб с целью стерилизации.

Созданы модели лапароскопов с набором инструментов, позволяющих производить биопсию яичников, пункцию кистозных образований, аспирацию жидкости из маточно-прямокишечного пространства, рассечение спаек, удаление небольших миоматозных узлов, электрокоагуляцию поликистозных яичников, электрокоагуляцию, термокаутеризацию и вапоризацию небольших очагов эндометриоза и воздействие на эти очаги лазером.

Лапароскопия значительно сокращает время обследования больных с некоторыми формами бесплодия и нарушений менструального цикла. Такая причина, как эндометриоз, может быть выявлена без каких-либо дополнительных исследований; характерная макроскопическая картина поликистозных яичников при лапароскопии позволяет установить этот диагноз (при соответствующей клинической картине и анамнезе) без дополнительных длительных, трудоемких и, что не менее важно, дорогостоящих исследований и проведения гормональных проб.

Показания к проведению диагностической лапароскопии.

1. В плановом порядке:

- уточнение проходимости маточных труб и выявление уровня окклюзии (производится одновременно с хромопертурбацией);
- уточнение диагноза поликистозных яичников;
- уточнение характера аномалий развития матки;
- выяснение причин тазовых болей;
- уточнение причин бесплодия (при доказанных овуляторных циклах и проходимости маточных труб).

2. Выполнение консервативных малых оперативных вмешательств:

- коагуляция очагов эндометриоза;
- клиновидная резекция поликистозных яичников;
- коагуляция и каутеризация поликистозных яичников;
- разделение спаек при хронических сальпингитах без нарушения проходимости маточных труб;
- клеммирование, перевязка или рассечение маточных труб с контрацептивной целью.

3. Экстренным показанием к лапароскопии является необходимость дифференциального диагноза между хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и гинекологическими заболеваниями или неясность клинической картины заболевания:

- дифференциальная диагностика между острым аднекситом и аппендицитом;
- подозрение на разрыв или микроперфорацию пиосальпинкса;
- дифференциальная диагностика между воспалением придатков и прогрессирующей или прервавшейся по типу трубного аборта внематочной беременностью или апоплексией яичника.

Противопоказания к плановой лапароскопии:

- сердечно-сосудистая или легочная патология в стадии декомпенсации;
- инфекционные заболевания, включая ангину и грипп;
- тяжелый гепатит, декомпенсированный сахарный диабет;
- нарушения свертывающей системы крови (геморрагические диатезы);
- повторные лапароскопии в анамнезе при наличии указаний на осложненный послеоперационный период (перитонит);
- наличие грыжи (пупочной, диафрагмальной, послеоперационной).

Все противопоказания к проведению экстренной лапароскопии являются относительными.

Осложнения при лапароскопии принято делить на тяжелые (ранение кишечника или внутрибрюшных сосудов) и легкие (подкожная эмфизема, ранение сосудов подкожной клетчатки). Частота тяжелых осложнений зависит от квалификации и опыта врача, выполняющего лапароскопию, - и не превышает 1 %. Легкие осложнения встречаются несколько чаще - до 5 %.

При самом тщательном удалении воздуха (или газа) из брюшной полости, введенного при наложении пневмоперитонеума, над печенью остается воздух (или газ) в количестве 400—500 мл. Поэтому подавляющее число женщин в первые сутки после лапароскопии отмечают тяжесть в области печени или боль в правом плече (так называемый френикус-симптом), которые самостоятельно проходят на вторые сутки.

### 1.2.4. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (УЗИ) относится к неинвазивным инструментальным методам и может быть выполнено практически у любой больной независимо от ее состояния. Безопасность метода сделала его одним из основных в контроле за состоянием развивающегося плода.

В гинекологической практике УЗИ используется для диагностики заболеваний и опухолей матки, придатков, выявления аномалий развития матки. Последние модели диагностических аппаратов обладают высокой разрешающей способностью и успешно используются для контроля за ростом фолликула, произошедшей овуляцией, регистрируют толщину эндометрия и позволяют выявить его гиперплазию и полипы.

С помощью УЗИ установлены нормальные размеры матки и яичников у женщин, девушек и девочек. Необходимые в повседневной практике данные заимствованы из работ В. Н. Демидова и Б. И. Зыкина (1990, 1991), Н. С. Мартыш (1984) и представлены в табл. 1.6.

*Таблица 1.6*

Размеры матки и яичников у девочек и девушек

Возраст, годы	Длина матки, см	Ширина матки, см	Переднезадний размер матки, см	Объем яичника, см
2-7	3.19±0,8	1,5±0,05	0,9±0,7	1.7±0,25
8-9	3.5±0,06	1,7±0,06	1,1±0,04	2.5±0.3
10-11	4.9±0,2	2,0±0,1	1.5±0,1	3,3±0.2
14-16	Длина тела 4,25±0,1 Длина шейки 2,57±0,03	3,8±0,8	2,82±0,1	6,9±0,3
17-19	Длина тела 4,8±0,11 Длина шейки 2,6±0,1	4,1±0.1	3,3±0,04	8,8±0,4

У здоровых женщин репродуктивного возраста длина матки составляет 6,7 см при индивидуальных колебаниях, зависящих от числа беременностей и родов, от 5,5 до 8,3 см; ширина—5,1 (4,6—6,2) см; переднезадний размер—3,6 (2,8—4,2) см. Отмечены незначительные колебания размеров матки в зависимости от фазы цикла. Так, к моменту овуляции величина матки уменьшается, к моменту наступления очередной менструации увеличивается. Шейка матки выявляется на эхограммах как образование цилиндрической или конической формы, соединяющееся под углом с телом матки. В центре иногда удается выявить линейный эхосигнал—канал матки. Длина шейки матки у здоровых женщин репродуктивного возраста равна 2,5—3,5 см.

М-эхо—эхографически получаемое изображение в центре матки, возникающее в результате отражения ультразвука от ее стенок, эндометрия или каких-либо патологических структур. М-эхо существенно меняется в течение

менструального цикла; в фазе пролиферации полость матки визуализируется в виде тонкой гиперэхогенной полоски, в фазе секреции эхопозитивная полоска заметно утолщается, вокруг нее определяется зона пониженной эхогенности. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия определяется как образование повышенной эхогенности в зоне М-эха. Внутренняя структура этой зоны характеризуется множеством точечных эхонегативных включений. Толщина эндометрия в предменструальном периоде в конце фазы секреции составляет 15 мм. Толщина гиперплазированного эндометрия — 20 мм. Эхо-скопическая диагностика внутриматочной патологии в современных условиях представляет трудности. Эхоскопию матки следует рассматривать как скрининговый метод выявления внутриматочной патологии, способствующий рациональному выбору более информативных методов [Демидов В. Н. и др., 1991].

Размеры нормальных яичников следующие: длина  $2,9 \pm 0,2$  см, ширина  $2,8 \pm 0,4$  см, переднезадний размер  $1,9 \pm 0,5$  см.

У здоровых женщин величина яичников не превышает трети поперечного размера матки на эхограмме. Это соотношение является критерием нормальной величины яичников, что имеет важное диагностическое значение для выявления увеличения яичников, например при диагностике поликистозных яичников, опухолей и опухолевидных образований небольшого размера.

У большинства женщин наблюдается увеличение одного из яичников в середине цикла за счет развития преовуляторного фолликула, диаметр которого в среднем составляет  $23,2 \pm 3,4$  мм. Ультразвуковое исследование используют при лечении эндокринного бесплодия для контроля эффективности медикаментозной стимуляции овуляции. Наблюдения в динамике после применения кломифена или гонадотропных препаратов показали, что при индуцированной овуляции размеры преовуляторного фолликула значительно больше, диаметр их достигает 30 мм [Hato T. et al, 1983].

УЗИ, проводимое ежедневно при спонтанных овуляторных циклах, позволило считать, что минимальный размер фолликула, при котором следует начинать медикаментозную стимуляцию овуляции, должен быть не менее 15 мм (определить фолликул во время УЗИ можно при величине его, равной 8 мм). При гиперстимуляции яичников (нефизиологические дозы препаратов, стимулирующих овуляцию) размеры яичников во время УЗИ увеличиваются за счет образования множественных кистозных фолликулов диаметром до 35–45 мм.

Ультразвуковым симптомом произошедшей овуляции является исчезновение изображения фолликула и появление уровня жидкости в позадаточном пространстве в виде эхоэгативной полоски. Эта жидкость появляется в результате не только излития содержимого фолликула, но и увеличения секреции перитонеальной жидкости после овуляции до 20 мл [Победицкий Н. М. и др., 1982]. Возможно, к этой жидкости примешивается кровь вследствие незначительного выделения ее из места разрыва овулировавшего фолликула.

Диагностические возможности эхоскопии значительно расширились с использованием влагалищных датчиков. Трансвагинальная эхография позволяет использовать датчики высокой частоты, так как сканирование осуществляется при непосредственном соприкосновении эхопреобразователя и исследуемого органа; при этом нет необходимости в наполненном мочевом пузыре, что представляет определенные неудобства для пациентки, ожирение и спастичный процесс в малом тазу не влияют на визуализацию матки и придатков; дву-

ручная манипуляция при влагалищном сканировании облегчает дифференциальную диагностику опухолевых образований. Применение влагалищных датчиков позволяет получать весьма информативные данные о состоянии эндометрия, миометрия, структуре яичников. К настоящему времени опубликованы многочисленные данные по описанию эхоскопических особенностей функциональных кист яичников, эндометриальных полипов, аденомиоза, миом, гиперпластического эндометрия. Уточнена эхоскопическая картина поликистозных яичников, характеристика доминантных фолликулов, признаков произошедшей овуляции. С начала 90-х годов арсенал ультразвукового исследования пополнился методом доплерометрии, основанной на исследовании кровотока в артериях и венах внутренних органов, и методом цветного доплеровского картирования, который позволяет видеть кровоснабжение (артерии и вены) внутренних органов. Уже первые исследования показали, что ему принадлежит большое будущее в ранней диагностике злокачественных новообразований и эндокринных форм бесплодия, обусловленных нарушением процессов овуляции.

### 1.2.5. Рентгенологические методы исследования

Несмотря на широкое внедрение УЗИ, рентгенологические методы остаются широко распространенными методами исследования, и это прежде всего относится к гистеросальпингографии (ГСГ) — ГСГ давно используется в гинекологической практике для установления проходимости маточных труб, выявления анатомических изменений в полости матки, спаечного процесса в области малого таза. Методика проведения ГСГ подробно описана в руководствах и учебниках гинекологии. Тем не менее необходимо еще раз подчеркнуть некоторые особенности техники ее проведения.

Для выполнения ГСГ следует пользоваться водно-растворимыми рентгеноконтрастными веществами (веротраст, уротраст, верографин и т.д.). Эти вещества благодаря своим структурным особенностям дают более четкое изображение щелей, лакун, выбуханий и иши в стенке матки, а также контрастируют спайки в полости малого таза. Все это имеет важное диагностическое значение для выявления внутреннего эндометриоза тела матки (аденомиоза), небольших миоматозных узлов и полипов эндометрия, складчатости эндометрия, характерной для гиперпластических процессов.

Для определения проходимости маточных труб целесообразнее производить ГСГ на 5—7-й день менструального цикла, что значительно уменьшает частоту ложноотрицательных результатов. Устье маточных труб в первую фазу цикла широко открыто и не препятствует проникновению контрастного вещества из полости матки в маточные трубы, в то время как секреторный эндометрий конца второй фазы цикла может вызвать функциональную обструкцию внутреннего отверстия маточных труб. Кроме того, физиологическая гипертрофия его (складчатость секреторного эндометрия) может быть расценена как гиперпластический процесс эндометрия.

Оценка состояния эндометрия с помощью ГСГ малоинформативна. Проллиферативный эндометрий на ГСГ не виден, полость матки в первую фазу менструального цикла приближается к треугольной, секреторный эндометрий в конце фазы секреции придает полости матки извилистые очертания. Уменьшение тонуса миометрия под влиянием прогестерона в это время несколько изменяет форму полости матки — она становится грушевидной.

Определенное значение имеет рентгенологическая картина перешейка матки в диагностике истмицервикальной недостаточности вне беременности. В первую фазу цикла перешеек уже, чем во вторую фазу. Патогномичным признаком истмицервикальной недостаточности считается ширина канала перешейка более 0,5 см. Подтверждением этого диагноза является отсутствие сужения канала перешейка после введения прогестерона и адреналина [Бодяжина В. И. и др., 1973]. Определенное значение имеет ГСГ в диагностике задержки полового созревания. В норме соотношение длины полости тела матки к длине цервикального канала равно 2:1, при ЗПР — 1:2 при резко выраженной складчатости слизистой оболочки канала.

Рентгенографическое исследование черепа широко используется в гинекологической практике, особенно в диагностике нейроэндокринных заболеваний. Рентгенологическое исследование формы, размеров и контуров турецкого седла — костного ложа гипофиза — используется для диагностики опухоли гипофиза. Фокусное расстояние при рентгенографии черепа, как правило, 60 см.

На прицельном снимке турецкого седла или на общей краниограмме измеряют сагиттальный, т. е. наибольший переднезадний, размер седла — от бугорка седла до переднего края спинки. Этот размер не совпадает с таковым входа в седло. Сагиттальный размер в среднем равен 12 мм (колебания от 9 до 15 мм). Вертикальный размер, или высота седла, измеряется линией, идущей от наиболее глубокой точки дна до места пересечения с диафрагмой седла. Вертикальный размер в среднем равен 9 мм (колебания от 7 до 12 мм) (рис. 1.2).

Соотношение высоты и длины турецкого седла, так называемый индекс седла, в процессе роста организма меняется. В детстве он больше или равен единице, в половозрелом возрасте — меньше единицы.

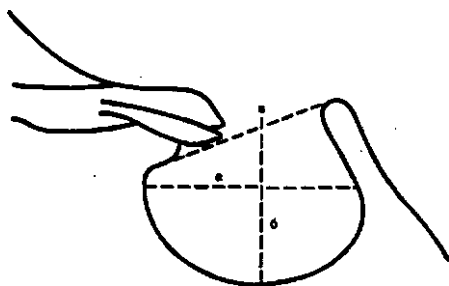


Рис. 1.2. Измерение размеров турецкого седла на боковой краниограмме: *а* — сагиттальный размер; *б* — вертикальный размер; *в* — диафрагма турецкого седла

В. А. Дьяченко и С. А. Рейнберг (1955) подчеркивали вариабельность формы и размеров турецкого седла в половозрелом возрасте. Так, об инфантильных

размерах турецкого седла у женщин репродуктивного возраста можно говорить при наличии индекса, равного или меньше единицы.

При изучении рентгенологической картины турецкого седла А. И. Бухман (1982) называет следующие ранние симптомы опухоли гипофиза:

- локальный остеопороз стенок седла;
- тотальный остеопороз стенок седла без изменений структуры костей свода черепа;
- локальное истончение костных стенок седла (атрофия);
- неровность участка внутреннего контура костной стенки седла;
- частичное или тотальное истончение передних и задних клиновидных отростков (рис. 1.3).

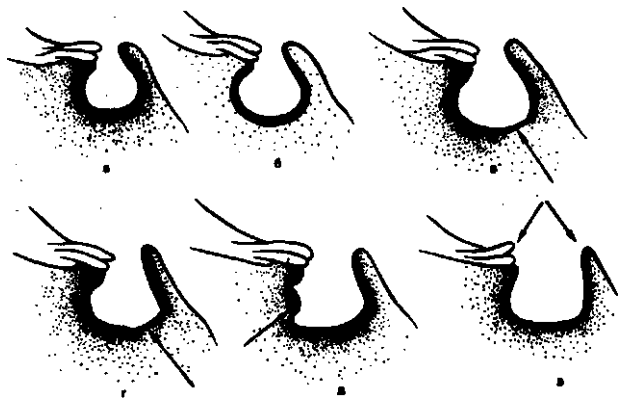


Рис. 1.3. Схематическое изображение ранних изменений стенок турецкого седла на боковых краниограммах:

*а* — структура стенок нормального турецкого седла; *б* — тотальный остеопороз стенок; *в* — локальный остеопороз стенок; *г* — локальное истончение стенки; *д* — неровность участка внутреннего контура костной стенки; *е* — истончение передних и задних клиновидных отростков

Диагностическую ценность имеет также так называемый симптом двойных контуров. В тех случаях, когда размеры турецкого седла достигают верхней границы нормы или превышают ее, двойной контур может указывать на наличие опухоли гипофиза с неравномерным ростом. В то же время наличие обоих ровных и четких контуров при нормальных размерах седла свидетельствует о неправильной укладке головы больной. Если же второй контур имеет нечеткий, размытый характер, необходимо проведение дополнительных исследований — томографии при величине среза 3 мм, что позволяет выявить опухоли гипофиза небольших размеров [Бухман А. И., 1975; ВухМари А. И., Кирпатовская Л. Е., 1982].

Все изложенное касается ранних симптомов опухолей гипофиза и диагностики опухолей малых размеров. Гинеколог должен ориентироваться в этих признаках, но диагноз опухоли гипофиза может установить только рентгенолог, к консультации которого необходимо прибегать в подобных случаях.

Опухоли гипофиза диаметром более 1 см обычно деформируют стенки турецкого седла, которые баллоновидно расширяются, дно седла опускается, погружаясь в основную пазуху. Как правило, при доброкачественных опухолях контуры седла остаются четкими и ровными. Изъеденность стенок, неравномерность их структуры указывают на возможность злокачественного характера опухоли.

Нередкими рентгенологическими изменениями в костях черепа у больных с гинекологическим заболеванием, особенно при нейроэндокринных синдромах, сопровождающихся нарушением функции яичников и надпочечников, является эндокранноз. Рентгенологически он выражается в гиперостозе костей черепа, чаще всего лобной и затылочной. Иногда гиперостоз сочетается с обызвествлением твердой мозговой оболочки и кальцификатами в ткани мозга. Толщина внутренней пластинки лобной кости в норме равна 5—8 мм, при гиперостозе достигает 25—30 мм. Гиперостоз косвенно свидетельствует о метаболических нарушениях, характерных для нарушения функции гипоталамических структур. При оценке краниограммы следует обращать внимание на количество и выраженность «пальцевых» вдавлений на костях свода черепа, которые свидетельствуют о повышении внутричерепного давления — характерном признаке нарушения функции днэнцефальных структур мозга.

Компьютерная томография. Метод компьютерной томографии (КТ) был разработан и предложен английским инженером А. Хаунсфилдом в 1968 г. Первое официальное сообщение о применении метода КТ было сделано в 1972 г. на ежегодном конгрессе Британского института радиологии. С 1974 г. метод получил большое распространение.

Сущность метода заключается в следующем. Тонкий пучок рентгеновского излучения падает на исследуемый участок тела с различных направлений, причем рентгеновский излучатель перемещается вокруг исследуемого объекта. При прохождении через ткани различной плотности интенсивность пучка ослабляется, что регистрируется высокочувствительными детекторами по каждому направлению. Полученная таким образом информация, состоящая из суммы коэффициентов поглощений лучей тканями, вводится в ЭВМ, что позволяет определить значение локального поглощения в каждой точке исследуемого слоя. Поскольку разные ткани и органы человека имеют различные значения коэффициента поглощения, то по соотношению этих коэффициентов для нормальных и патологических тканей можно судить о наличии патологического процесса. За ноль принимается величина коэффициента поглощения рентгеновского излучения воды. Вещества, содержащие коэффициент поглощения рентгеновского излучения в человеческом организме, находятся в диапазоне от  $-1000$  (воздух) до  $+1000$  (кость). Разработан коэффициент абсорбции для каждого органа и ткани в норме и яри патологии, который измеряется в единицах Хаунсфилда (Н).

С помощью КТ можно получить продольные изображения, исследуемой области, реконструировать срезы и в итоге получить  $ICr^g, |^{\wedge}$  сагитальной, фронтальной или в любой заданной плоскости. КТ да^нйшее пространственное представление об исследуемом органе,  $t^{\wedge}k^{\wedge}ф^{\wedge}врю^{\wedge}тяте$ , количественную информацию о плотности определенного слоя, позволяя, таким образом, судить о характере поражения. Основным преимуществом КТ является то, что получаемые структуры не накладываются друг на друга. КТ дает возможность дифференцировать изображения отдельных тканей и органов между собой по коэффициенту плотности даже в тех случаях;><когда



плотность тканей отличается друг от друга на 1 %. Минимальная величина патологического очага, определяемого с помощью КТ, составляет 0,5—1 см.

У КТ последних моделей способность улавливать различия в плотности изображения уменьшена до 0,1 %. В клинической практике применение КТ в 16 % случаев дает информацию, недоступную никаким другим методам исследования.

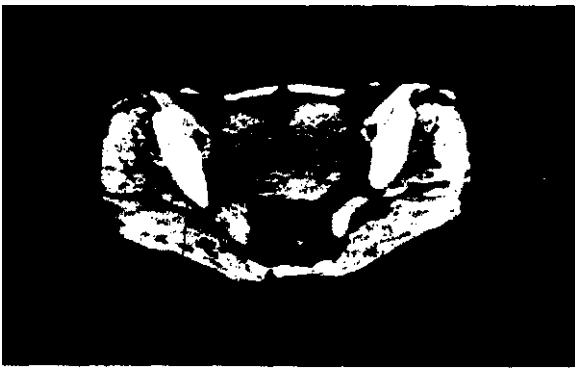
Лучевая нагрузка на КТ ниже лучевой нагрузки других рентгеновских процедур. По данным О. Н. Спасокукоцкой (1984), лучевая нагрузка на пациента при проведении исследования с получением большого количества срезов (от 20 до 40) не выше, чем при традиционном рентгенологическом исследовании.

Первыми среди гинекологов, начавших применение КТ, были гинекологи-эндокринологи, использовавшие этот метод для диагностики небольших (до 1 см) новообразований гипофиза, еще не деформирующих стенки турецкого седла, расположенных интраселлярно. В настоящее время КТ области турецкого седла является основным методом, позволяющим дифференцировать так называемую функциональную гиперпролактинемию от пролактин-секретирующей аденомы гипофиза.

Для диагностики патологических изменений внутренних половых органов КТ еще не получила широкого применения из-за высокой стоимости. Кроме того, в гинекологии серьезным конкурентом КТ является лапароскопия, которая применяется в настоящее время не только с диагностической, но с лечебной целью.

Пожалуй, уже сейчас можно сказать, что в гинекологии КТ вряд ли будет принадлежать такое большое будущее, как в других клинических дисциплинах — невропатологии, нейрохирургии.

Изображения редкой гинекологической патологии, полученные методом компьютерной томографии, представлены на рис. 14.



**Рис. 14.** Компьютерная томограмма внутренних половых органов: удвоение тела матки при наличии одной шейки матки (наблюдение К. С. Агаевой)

### 1.9.6. Радионуклидное сканирование и динамическая сцинтиграфия матки и маточных труб

Эти методы позволяют моделировать механизм транспорта сперматозоидов [Побединский Н. М. и др., 1977; Денисов П. И., 1979; Волобуев А. И., 1983] из полости матки в маточные трубы и по ним — в брюшную полость.

В полость матки в 0,4—0,5 мл полиглюкина вводят радионуклид активностью 3,7—7,4 МБк. В качестве радионуклида используют коллоидный раствор технеция-99<sup>Тс</sup> (ТСК-1) или раствор альбумина, меченного технецием-99<sup>Тс</sup> (ТСК-2), с добавлением полиглюкина. Растворы по своим физико-химическим свойствам близки к сперме.

Динамическая сцинтиграфия матки и маточных труб производится с помощью гамма-камеры с компьютером [Волобуев А. И., 1983]. Исследование начинают сразу после введения в полость матки радионуклида и продолжают в течение 2 ч. Головку гамма-камеры располагают над лоном, захватывая всю интересующую область малого и большого таза. Частота сбора информации — 1 кадр в 1 мин. В течение 2 ч в памяти ЭВМ фиксируются 120 кадров, которые в дальнейшем просматривают и суммируют на цветном дисплее. Выделяют «зоны интереса» (полость матки, ампулярные отделы маточных труб и влагалища). На графическом дисплее строят графики накопления и выделения радионуклида в указанных зонах по динамике счета импульсов в них. Контрольное статистическое исследование выполняют в течение 5 мин через 24 ч после введения радионуклида.

Установлено, что у здоровых женщин скорость движения радионуклида зависит от фазы менструального цикла [Волобуев А. И., 1983]. Наибольшая скорость движения «сперматозоидов» отмечается в предовуляторный период и во время овуляции, что обусловлено повышением уровня эстрогенов. Для изучения изоперистальтического тока жидкости по маточным трубам в перiovуляторный период или раннюю лютеиновую фазу цикла путем пункции заднего свода в брюшную полость вводят раствор коллоидного золота <sup>198</sup>Au в физиологическом растворе натрия хлорида [Волобуев А. И., 1983]. В начале второй фазы цикла отмечается повышение тонуса ампулоистмического отдела трубы. Это способствует задержанию яйцеклетки в ампулярном отделе трубы, оплодотворению ее и делению. В дальнейшем, по мере повышения концентрации прогестерона оплодотворенная яйцеклетка начинает постепенно двигаться к матке. Через 72—96 ч после овуляции происходит расслабление трубно-маточного соединения и перемещение яйцеклетки из трубы в полость матки.

Описанные методы до настоящего времени применяются с научно-исследовательскими целями.

### 1.9.7. Исследование аспирата из полости матки

Метод используется для бактериологических, вирусологических, иммунологических исследований и при динамическом наблюдении эффективности гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия. У менструирующих женщин аспират из полости матки берут для исследования на 25—26-й день менструального цикла, у женщин пременопаузального возраста, не имеющих регулярного цикла, — не ранее чем через 25—30 дней после кровянистых выделений. Обнаружение в препаратах из аспирата

активно пролиферирующих клеток эндометрия в комплексных железистоподобных структурах является цитологическим признаком гиперплазии эндометрия. Это исследование не дает точного представления о гистологической структуре эндометрия. Поэтому использовать метод аспирационной цитологии у женщин, получающих гормональную терапию по поводу атипической гиперплазии эндометрия, в начале лечения, т.е. через 3—4 мес. от начала приема гестагенов, не рекомендуется. У этого контингента больных аспирационная цитология может быть использована не ранее чем через 6 мес. лечения после предварительных положительных результатов гистологического исследования соскоба эндометрия. Метод может быть использован как скрининговый.

### 1.5.8. Цитогенетическое исследование

Цитогенетические исследования, как правило, проводят специалисты — генетики. Определение полового хроматина играет важную роль в диагностике врожденных дефектов половых желез; оно может быть выполнено в современной лаборатории.

Определение X-хроматина производят в ядрах клеток поверхностного эпителия, получаемого путем соскоба слизистой оболочки внутренней поверхности щеки шпателем. Мазок равномерно распределяют по предметному стеклу, высушивают на воздухе или помещают на 10 мин в метанол для фиксации, затем окрашивают ядерным красителем типа орсенн. В анализ берут клетки с хорошо контурным гомогенным ядром. Подсчитывают 100 ядер и по количеству ядер, содержащих тельце полового хроматина, выводят его процент. При снижении процента X-хроматина в анализ берут 200—300 ядер и выводят средний процент.

Для определения Y-хроматина препараты готовят таким же способом. Для окраски используют краситель акридин оранжевый. Анализ окрашенных препаратов производят немедленно после окраски под люминесцентным микроскопом. Подсчитывают процент ядер, содержащих Y-хроматин, который выглядит в люминесцентном свете в виде ярко флуоресцирующего тельца.

Одна из X-хромосом образует половой хроматин. В норме его содержание соответствует 16—28 %. При изменениях в количестве и структуре половых хромосом изменяется, как правило, процент содержания и величина тельца полового хроматина. Так, при мозаицизме с присутствием клона клеток 45,X процент его снижается и зависит от величины аномального клона клеток. При некоторых структурных изменениях в системе половых хромосом размеры тельца полового хроматина могут быть резко увеличены, как это наблюдается при X-хромосоме по длинному плечу X, или уменьшены при наличии деления длинного или короткого плеча X-хромосомы. Таким образом, определение полового хроматина позволяет оценить состояние половых хромосом у обследуемой больной.

Если определение полового хроматина используется в качестве скрининг-теста, то анализ карнотипа осуществляют строго по показаниям из-за его трудоемкости и высокой стоимости.

Показаниями к исследованию карнотила являются прежде всего отклонения в количестве полового хроматина, наличие у пациенток низкого роста, множественных, нередко стертых соматических аномалий развития и дисплазий, а также в тех случаях, когда при выяснении семейного анамнеза установлены пороки развития, множественные уродства или самопроизвольные выкидыши в ранние сроки беременности.

Исследование кариотипа производится на препаратах метафазных хромосом, получаемых из культуры лимфоцитов периферической крови по специальной методике.

Определение кариотипа является непременным условием обследования больных с дисгенезной гонадой. Выявление у них Y-хромосомы или ее участка указывает на присутствие элементов тестикулярной ткани в дисгенетической гонаде и, следовательно, на высокий риск (до 30 %) возможности злокачественного роста.

## ОНТОГЕНЕЗ И РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

### 8.1. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Репродуктивная система подобно дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой и другим системам организма является функциональной. Теория функциональной системы была сформулирована П.К.Анохиным в 1935 г. и получила развитие в трудах его многочисленных учеников. Функциональной системой считают динамическую организацию структур и процессов организма, которая вовлекает отдельные компоненты системы независимо от их анатомической, тканевой и физиологической принадлежности. Функциональная система — интегральное образование, включающее центральные и периферические звенья и «работающее» по принципу обратной связи, т. е. обратной афферентации о конечном эффекте. Если функциональная активность других жизненно важных систем организма направлена на поддержание гомеостаза, необходимого для существования индивидуума, то репродуктивная система обеспечивает воспроизводство, т. е. существование вида. В отличие от других систем, репродуктивная система женщины достигает оптимальной функциональной активности в возрасте 16—17 лет, когда организм готов к воспроизведению. К 45 годам угасает репродуктивная, к 55 годам — гормональная функция репродуктивной системы. Таким образом, в ходе эволюции человека продолжительность функциональной активности репродуктивной системы генетически закодирована на возраст, оптимальный для зачатия, вынашивания и вскармливания ребенка.

Репродуктивная система организована по иерархическому принципу; в ней выделяют 5 уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по механизму обратной связи. Первым уровнем являются ткани-мишени — точки приложения действия гормонов. К ним относятся половые органы и молочные железы, а также волосяные фолликулы и кожа, кости, жировая ткань. Клетки названных тканей и органов содержат рецепторы к половым гормонам. Цитозолрецепторы — рецепторы цитоплазмы — обладают строгой специфичностью к эстрадиолу, прогестерону, тестостерону, в то время как ядерные рецепторы могут быть акцепторами таких молекул, как инсулин, глюкагон, аминокислоты [Catt K., Dufan M., 1985.J.

Рецепторы к половым гормонам обнаружены во всех структурах репродуктивной системы, а также в центральной нервной системе, коже, жировой и костной ткани и молочной железе. Свободная молекула стероидного гормона захватывается специфическим цитозолрецептором белковой природы, образуя комплекс транслоцирующийся в ядро клетки. В ядре возникает новый комплекс с ядерным белковым рецептором; этот комплекс связывается с хроматином, регулирующим транскрипцию мРНК, участвующим в синтезе специфического тканевого белка (рис. 2.5).

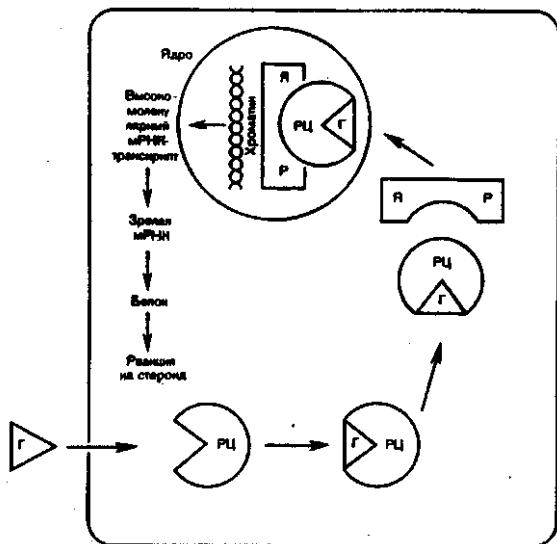


Рис. 2.5. Взаимодействие стероидного гормона и клетки органа-мишени: Г— гормон; РЦ— рецептор цитоплазматический; ГРЦ— комплекс гормон — рецептор цитоплазматический; ЯР— ядерный рецептор; ЯРРЦГ— комплекс ядерный рецептор — рецептор цитоплазматический — гормонстимулирующий синтез мРНК и специфического белка

Содержание рецепторов эстрадиола в гипофизе определяет чувствительность клеток аденогипофиза к эстрогенам, т. е. способность отвечать торможением или стимуляцией выделения ФСГ и ЛГ. Рецепторы к гонадотропным гормонам обнаружены в яичниках, точнее в гранулезных клетках зреющего фолликула. Они определяют чувствительность яичников к гонадотропным и регулируют соответственно процессы фолликулогенеза и стероидогенеза. Содержание стероидных рецепторов в эндометрии варьирует в зависимости от фазы цикла, т. е. от уровня эстрадиола и прогестерона в крови. Рецепторам стероидных гормонов принадлежит важная роль в развитии гормонально-зависимых гиперпластических процессов эндометрия.

В ткани молочной железы содержатся рецепторы к эстрадиолу, прогестерону, пролактину, которые в конечном итоге регулируют ее способность к секреции молока. В клеточных структурах яичников — клетках тека и гранулезы — имеются рецепторы к гонадотропинам. В отличие от стероидных рецепторов эти белковые рецепторы локализуются на клеточной мембране.

К первому уровню репродуктивной системы относится внутриклеточный медиатор (циклическая аденозинмонофосфорная кислота) — цАМФ, которая регулирует метаболизм в клетках тканн-мишенн в соответствии с потребностями организма в ответ на воздействие гормонов. К первому уровню относятся также межклеточные регуляторы — простагландины, которые образуются из ненасыщенных жирных кислот во всех тканях организма. Действие простагландинов реализуется через цАМФ, возможно\* путем торможения фермента аденилциклазы — катализатора образования цАМФ.

Второй уровень репродуктивной системы — яичники; в них происходят сложные процессы синтеза стероидов и развития фолликулов. Процесс фолликулогенеза происходит в яичнике непрерывно: он начинается в антенатальном периоде и заканчивается в постменопаузальном. Основная масса фолликулов (90 %) претерпевает атретические изменения, и только очень небольшая часть их проходит полный цикл развития от примордиального до преовуляторного фолликула, овулирует и превращается в желтое тело.

У приматов и человека в течение цикла развивается один фолликул (рис. 2.6). Причины, по которым происходит отбор и развитие доминантного фолликула из огромного числа примордиальных, еще не уточнены. Доминантный фолликул уже в первые дни менструального цикла имеет диаметр 2 мм и в течение 14 дней, к моменту овуляции, увеличивается в среднем до 21 мм. За это время происходит 100-кратное увеличение объема фолликулярной жидкости, количество выстилающих базальную мембрану клеток гранулезы увеличивается с  $0,5 \cdot 10^6$  до  $50 \cdot 10^6$  (рис. 2.7). В фолликулярной жидкости резко увеличивается содержание  $E_2$  и ФСГ. Подъем уровня  $E_2$  стимулирует выброс ЛГ и овуляцию. Ко времени овуляции в ооците возобновляется процесс мейоза. Сам процесс овуляции представляет собой разрыв базальной мембраны доминантного фолликула и кровотечение из разрушенных капилляров, окружающих текаклетки. Изменения в стенке преовуляторного фолликула, обеспечивающие ее истончение и разрыв, происходят под влиянием фермента коллагеназы; определенную роль играют также простагландины  $F_{2a}$  и  $E_2$ , содержащиеся в фолликулярной жидкости, протеолитические ферменты, образующиеся в гранулезных клетках, окситоцин и релаксин. После выброса яйцеклетки в полость фолликула быстро вырастают формирующиеся капилляры; гранулезные клетки подвергаются лютеинизации: увеличению в них цитоплазмы и образованию липидных включений. Этот процесс приводит к образованию желтого тела, клетки которого секретируют прогестерон.

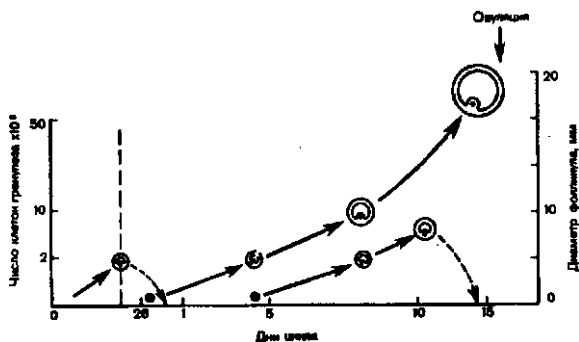


Рис. 11. Развитие доминантного фолликула в течение менструального цикла и процесс его физиологического «Грузин».

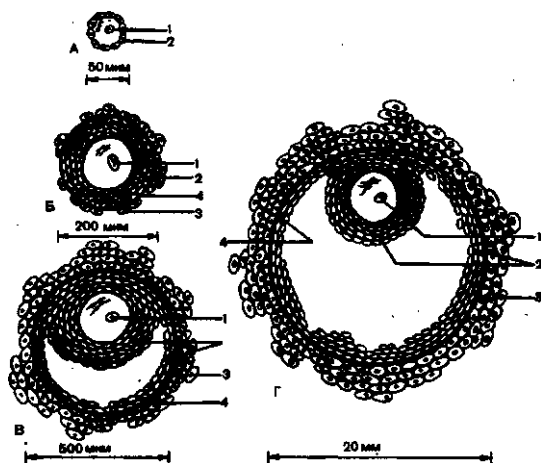


Рис. 2.7. Этапы развития доминантного фолликула:

*A* — примордиальный фолликул; *Б* — прсантральный фолликул; *В* — антральный фолликул; *Г* — преовуляторный фолликул; 1 — ооцит; 2 — клетки гранулезы; 3 — клетки тека; 4 — базальная мембрана

Полноценное желтое тело развивается только в тех случаях, когда в преовуляторном фолликуле образуется адекватное число гранулезных клеток с высоким содержанием рецепторов ЛГ. Увеличение размеров желтого тела после овуляции происходит в основном за счет увеличения размеров гранулезных клеток, в то время как число их не увеличивается из-за отсутствия митозов. У человека желтое тело секретирует не только прогестерон, но и эстрадиол и андрогены. Механизмы регрессии желтого тела изучены недостаточно, известно, что лютеолитическим действием обладают простагландины.

Сложный процесс биосинтеза стероидов завершается образованием эстрадиола, тестостерона и прогестерона. Стероидпродуцирующими тканями яичников являются клетки гранулезы, выстилающие полость фолликула, клетки внутренней теки и в значительно меньшей степени стромы. Клетки гранулезы и тека клетки синергично участвуют в синтезе эстрогенов, клетки текальной оболочки являются главным источником андрогенов, которые в незначительном количестве образуются и в строме; прогестерон синтезируется в тека клетках и клетках гранулезы.

На рис. 2.8 схематически изображены рецепторы ЛГ и ФСГ на мембране текаклеток и клеток гранулезы фолликула.

Материнской субстанцией для всех стероидных гормонов является холестерин — липопротеин низкой плотности, который поступает в яичник с током крови. В синтезе стероидов участвуют гонадотропины ФСГ и ЛГ, определяющие первые этапы синтеза, а также ферментные системы — ароматазы, под влиянием которых происходят конечные этапы синтеза, а именно превращение андрогенов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон). В текаклетках под влиянием ЛГ синтезируются андрогены,



которые с током крови попадают в гранулезные клетки фолликула и в них ароматизируются в эстрогены (рис. 2.9). Подтверждают эту теорию данные о высоком содержании ароматаз в гранулезных клетках зреющего фолликула, а также высокое (в 1000 раз больше, чем в периферической крови) содержание Е<sub>г</sub> в фолликулярной жидкости [Peters H., McNattu R., 1983].

В последние годы с появлением тончайших методов исследования появилась возможность более детального изучения механизма синтеза гормонов яичника. Получены новые данные о так называемых факторах роста, содержащихся в фолликулярной жидкости. Установлено существование инсулиноподобных факторов роста (ИПФР-1 и -2), синтезирующихся вне яичников в печени под влиянием гормона роста (ГР) и, возможно, в гранулезных клетках фолликула, где ИПФР-1 участвует в процессе синтеза эстрадиола. Другой фактор — эпидермальный фактор роста (ЭФР) — тормозит синтез стероидов в яичниках. Изучается механизм действия фактора роста фибробластов, интерлейкина-1, опухольного фактора роста. Изучение механизма их действия, несомненно, позволит выявить новые закономерности гормональной и генеративной функции яичников и действия гормонов на ткани мишени и прежде всего роль в пролиферативных и злокачественных процессах.

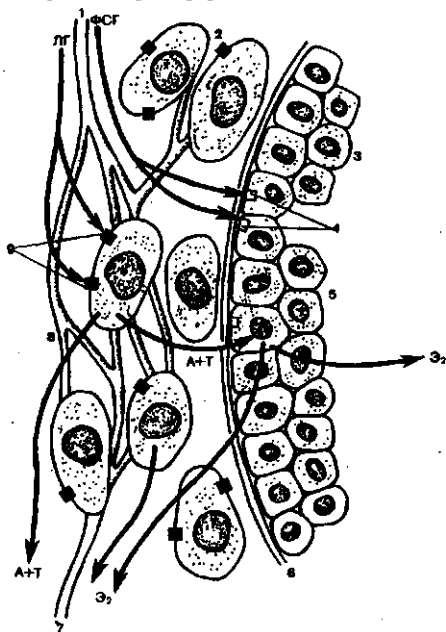


Рис. 2.8. Схематическое изображение стенки фолликула и стероидогенеза: **А+Т** — андростендион и тестостерон, образующиеся в клетках внутренней теки; **Э<sub>2</sub>** — эстрадиол, ароматизирующийся из андрогенов в гранулезах фолликула; черный квадрат — рецепторы ЛГ на мембране клеток внутренней теки; белый квадрат — рецепторы ФСГ на мембране клеток гранулезы; **1** — яичниковая артерия; **2** — клетки теки; **3** — клетки гранулезы; **4** — рецепторы ФСГ; **5** — фолликулярная жидкость; **6** — базальная мембрана; **7** — яичниковая вена; **8** — капиллярная сеть; **9** — рецепторы ЛГ

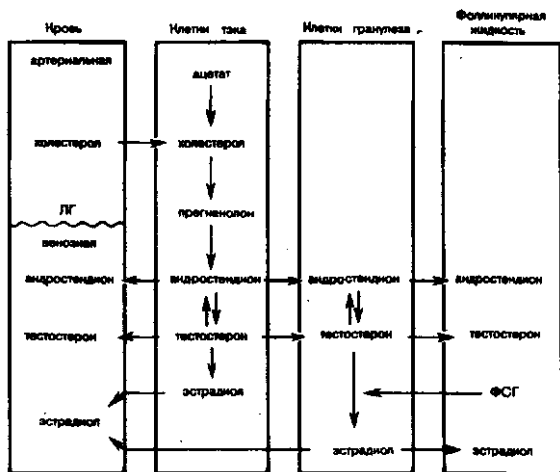


Рис. 2.9. Синтез стероидов в яичниках

В яичнике в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла секретируется 60–100 мкг эстрадиола, в лютеиновую фазу — 270 мкг, к моменту овуляции — 400–900 мкг в сутки. Около 10 % его ароматизируется внешнегонадно из тестостерона. Количество эстрона, образующегося в раннюю фолликулярную фазу, составляет 60–100 мкг, к моменту овуляции синтез его возрастает до 600 мкг в сутки. Только половина количества эстрона образуется в яичнике. Вторая половина ароматизируется в E2. Эстриол является малоактивным метаболитом эстрадиола и эстрона.

Прогестерон образуется в яичнике в количестве 2 мг/сут в фолликулярную фазу и 25 мг/сут в лютеиновую фазу менструального цикла. В процессе метаболизма прогестерон в яичнике превращается в 20а-дигидропрогестерон, обладающий сравнительно малой биологической активностью.

В яичнике синтезируются следующие андрогены: андростендион, предшественник тестостерона, в количестве 1,5 мг/сут (столько же андростендиона образуется в надпочечниках). Из андростендиона образуется около 0,15 мг тестостерона, примерно такое же количество его образуется в надпочечниках. Около 15 % тестостерона под влиянием энзимов ароматизируется в дигидротестостерон — самый биологически активный андроген. Количество его в женском организме оставляет 75 мкг/сут. Предшественниками тестостерона являются также депшроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат. Эти андрогены образуются в яичниках в очень незначительных количествах. Основное место их секреции — кора надпочечников.

В гранулезных клетках фолликулов образуется также белковый гормон ингибин, тормозящий выделение ФСГ гипофизом (Shiraishi S., 1986]. Кроме того, в яичнике секретируются белковые вещества местного действия — окситоцин и релаксин. Окситоцин обнаружен в фолликулярной жидкости, желтом теле, в матке и маточных трубах. В яичнике он оказывает лютеолическое действие, способствуя регрессу желтого тела (Sciaefter J. et al., 1984).

Релаксин образуется в клетках гранулезы фолликула и желтого тела в ничтожных количествах. В желтом теле беременности концентрация его многократно возрастает. Релаксин оказывает токолитическое действие на миоэпителий и способствует овуляции [Bryant-Greenwood G., 1982]. •

В яичниках образуются также простагландины, относящиеся к фосфолипидам. В яичнике биологическая роль простагландинов сводится к участию в овуляции путем усиления сократительной активности контрактивных элементов внутренней оболочки фолликула.

Третьим уровнем репродуктивной системы является гипофиз, точнее его передняя доля — аденогипофиз, в которой секретируются гонадотропные гормоны лютропин (лютеинизирующий гормон, ЛГ), фоллитропин (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ), пролактин (Прл), регулирующие функцию яичников и молочных желез. Все три гормона являются белковыми веществами, ЛГ и ФСГ по строению относятся к гликопротеидам, Прл — полипептид. Железой-мишенью ЛГ и ФСГ является яичник.

ФСГ стимулирует рост фолликула, пролиферацию гранулезных клеток, индуцирует образование рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы. Под влиянием ФСГ увеличивается содержание ароматаз в зреющем фолликуле. ЛГ стимулирует образование андрогенов (предшественников эстрогенов) в тека клетках, совместно с ФСГ способствует овуляции и стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы овулировавшего фолликула.

Пролактин оказывает многообразное действие на организм женщины. Его основная биологическая роль — рост молочных желез и регуляция лактации. Он обладает также жиромобилизующим эффектом и оказывает гипотензивное действие. Увеличение секреции пролактина является одной из частых причин бесплодия, так как повышение его уровня в крови тормозит стероидогенез в яичниках и развитие фолликулов [Дедов И. И., Мельниченко Г. А., 1985].

Четвертый уровень репродуктивной системы — гипофизотропная зона гипоталамуса. Она состоит из скопления нейронов, образующих вентро- и дорсомедиальные, аркуатные ядра. Нервные клетки этих ядер обладают нейросекреторной активностью. В них образуются гипофизотропные гормоны (рилизинг-гормоны) — либерины, по химической природе относящиеся к декапептидам. Рилизинг-гормон ЛГ (РГ ЛГ люлиберин) выделен, синтезирован и подробно описан. Выделить и синтезировать фоллиберин РГФСГ до настоящего времени не удалось. В то же время РГ ЛГ и его синтетические аналоги обладают способностью стимулировать выделение ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза. Поэтому в настоящее время принят один термин для гипоталамических гонадотропных либеринов — РГ Л Г.

Нейросекрет (РГ ЛГ) по аксонам нервных клеток попадает в терминальные окончания, тесно соприкасающиеся с капиллярами медиальной возвышенности гипоталамуса, из которых формируется портальная кровеносная система, объединяющая гипоталамус и гипофиз. Особенностью этой системы является возможность тока крови в ней в обе стороны — как к гипоталамусу, так и к гипофизу, что весьма важно для осуществления механизма обратной связи.

У грызунов РГ ЛГ синтезируется в нейронах преоптической области и аркуатных ядрах меднобазального гипоталамуса. Из преоптических ядер РГ ЛГ выделяется в циклическом ритме и «включает» циклический овуляторный выброс гонадотропинов; в аркуатных ядрах поддерживается тонический характер выделения РГ ЛГ и опосредованно — гонадотропинов гипофиза. Долгое время полагали, что и у человека имеется два центра (циклический и

тонический) секреции РГ ЛГ, поддерживающих соответственно базальный уровень выделения и овуляторный выброс гонадотропинов.

В 70—80-х годах была выполнена серия экспериментальных работ (на обезьянах), которые позволили выявить различия функции нейросекреторных структур гипоталамуса приматов и грызунов [Knobil E., 1980]. У приматов и человека аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса являются единственным местом образования и выделения РГ ЛГ, ответственного за гонадотропную функцию гипофиза. Секреция РГ ЛГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем ритме с частотой примерно один раз в час. Этот ритм получил название цирхорального (часового). Область аркуатных ядер гипоталамуса получила название аркуатного осциллятора. Цирхоральный характер секреции РГ ЛГ был подтвержден путем прямого определения его в крови портальной системы ножки гипофиза и яремной вены у обезьян и в крови у женщин с овуляторным циклом. У кастрированных самок обезьян с разрушенными аркуатными ядрами гипоталамуса введение РГ ЛГ в цирхоральном режиме нормализует гонадотропную функцию гипофиза.

Эти исследования позволили обосновать гипотезу о '...зрелой (запускающей) роли РГ ЛГ в функции репродуктивной системы. Цирхоральный ритм выделения РГ ЛГ формируется в пубертатном возрасте и является показателем зрелости нейросекреторных структур гипоталамуса.

Определенную роль в модуляции пульсации РГ ЛГ играет у человека и приматов эстрадиол. Это подтверждается следующим фактом: величина выбросов РГ ЛГ в преовуляторном периоде, т. е. на фоне максимального уровня Е2 в крови, значительно выше, чем в раннюю фолликулярную и лютеальную фазу цикла, хотя различий в частоте выбросов не отмечено. Влияние эстрадиола на выделение РГ ЛГ подтверждается исследованиями, установившими наличие рецепторов эстрадиола в дофаминергических нейронах области аркуатного ядра гипоталамуса [Pfaff D., 1983].

Несмотря на перmissивную роль гипоталамуса в секреции ЛГ, выделение гонадотропинов регулируется яичниковыми стероидами на уровне аденогипофиза. Показано, что пульсирующее введение РГ ЛГ кастрированным самкам обезьяны с поврежденным гипоталамусом восстанавливает выделение ЛГ из аденогипофиза, но при этом экзогенное введение эстрадиола влияет на величину выброса ЛГ.

Таким образом, цирхоральная секреция РГ ЛГ запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но ее функцию нельзя считать автономной. Она модулируется импульсами из экстрагипоталамических структур.

Регуляция выделения пролактина являлась предметом многочисленных исследований. Хотя в литературе имеются сообщения о наличии пролактин-рилизинг гормона в среднем гипоталамусе и экстрагипоталамических структурах, однако выделить и установить его химическую структуру не удалось. Известно, что тиролибериин стимулирует выделение пролактина. Основная роль в регуляции выделения пролактина принадлежит дофаминергическим структурам tuberoinfundibularной области гипоталамуса. Дофамин (ДА) тормозит выделение пролактина из лактотрофов гипофиза. Антагонисты ДА — резерпин, аминазин, метиддофа и другие вещества этой группы, истощающие запасы ДА в церебральных структурах, вызывают усиление выделения пролактина [Feusckiger E et al., 1982]. Способность ДА подавлять секрецию пролактина широко используется в клинике. Агонист ДА бромкриптин (парлодел) успешно применяется для лечения функциональной гиперпролактинемии и пролактинсекретирующей аденомы гипофиза.

Пятым уровнем репродуктивной системы являются экстрагипоталамические церебральные структуры, воспринимающие импульсы из внешней среды и jнгерорецепторов и передающие их через систему передатчиков нервных импульсов (нейротрансмиттеров) в нейросекреторные ядра гипоталамуса.

В последние годы опубликованы данные о роли нейротрансмиттеров в регуляции функции репродуктивной системы. Выделены и синтезированы классические синаптические нейротрансмиттеры: биогенные амины-катехоламины — дофамин (ДА), норадреналин (НА), индолы, серотонин и новый класс морфиноподобных опиоидных нейропептидов [Бабичев В. Н., 1985]. В условиях эксперимента показано, что в контроле гипоталамических нейронов, секретирующих РГ ЛГ, ведущая роль принадлежит ДА, НА и серотонину. Основные дофаминергические нейроны расположены в гипофизотропных областях гипоталамуса, а их аксоны идут к аркуатным и паравентрикулярным ядрам. НА-секретирующие нейроны располагаются вне гипоталамуса, в продолговатом мозге. НА регулирует передачу импульсов в преоптические ядра гипоталамуса и стимулирует овуляторный выброс РГ ЛГ. ДА поддерживает секрецию РГ ЛГ в аркуатных ядрах; серотонин опосредует тормозящее влияние на циклический выброс РГ ЛГ из нейронов переднего гипоталамуса. Основная роль в регуляции секреции пролактина принадлежит дофамину, который тормозит выделение пролактина из передней доли гипофиза.

Функцию нейротрансмиттеров несет еще один класс веществ — нейропептиды морфиноподобного действия — эндогенные опиоидные пептиды (ЭОП), способные связываться с опиатными рецепторами (ОР) мозга. За последние 10 лет накоплен большой фактический материал о строении ЭОП, распределении их в организме, многообразии выполняемых ими функций. Сформулировано понятие об эндогенной опиоидной системе, под которой понимают совокупность эндогенных опиоидных пептидов и их рецепторов [Herz A., Almeida O., 1992]. ЭОП образуются в результате расщепления трех молекул-предшественниц, дающих начало соответственно 3 группам ЭОП: эндорфинам (ЭНД), энкефалинам (ЭНК) и динорфинам (ДИН).

Эндорфины образуются при расщеплении проопиомеланокортина (ПОМК), в молекуле которого одновременно с последовательностью р-липотропина, частью которого является р-эндофин, содержатся последовательности а-, р- и у-меланоцитостимулирующего (МСГ) и адриокортикотропного (АКТГ) гормонов. В различных отделах мозга из одного предшественника в зависимости от специфической активности ферментного комплекса образуются разные продукты. Так, в передней доле гипофиза процесс идет с преимущественным образованием АКТГ, а в промежуточной — с преимущественным образованием р-ЭНД.

ЭОП широко распространены в организме. Наибольшее распределение в ЦНС по сравнению с другими ЭОП имеют ЭНК. Высокое содержание ЭНК и ЭНК-содержащих волокон обнаруживается в области полосатого тела и гипоталамуса при относительно Низком их уровне в коре головного мозга и мозжечке.

Регионарное распределение ЭНД более ограничено: клетки, содержащие р-ЭНД, локализируются преимущественно в области аркуатного и вентромедиального ядер гипоталамуса. Наибольшее количество ДИН отмечается в гипоталамических ядрах, волокна которых имеются почти во всех отделах мозга. Практически все ЭОП представлены в гипофизе, причем в передней и промежуточных долях — преимущественно ЭНД и ЭНК, тогда как основное количество ДИН приходится на заднюю долю гипофиза. ЭОП встречаются во всех отделах вегетативной нервной системы. Распределение ЭОП в раз-

личных структурах мозга предполагает их роль в деятельности нейроэндокринной системы, сенсорных процессах, поведенческой и вегетативной интеграции.

ЭОП имеются не только в пределах нервной системы, но и в других тканях и органах.

В яичниках содержание р-ЭНД значительно выше в желтом теле, чем в фолликулах, что позволяет предположить роль ЭОП в функционировании желтого тела. Наибольшее содержание этого нейропептида обнаружено в текалютеиновых клетках и желтом теле, несколько меньше — в зреющих фолликулах, тогда как в примордиальных фолликулах р-ЭНД не найдены. Это согласуется с данными F. Allem и соавт. (1987), обнаруживших, что содержание р-ЭНД в фолликулах диаметром более 1 см достоверно выше, чем в фолликулах диаметром менее 1 см. Результаты, полученные этими исследователями, показали, что содержание р-ЭНД фолликулов в фолликулярной жидкости примерно в 2 раза выше, чем в плазме крови.

Приведенные данные свидетельствуют о локальной продукции ЭОП в яичнике, поскольку фолликулярная жидкость в основном образуется в результате секреции гранулезного слоя внутренней теки и лишь частично является экссудатом плазмы.

Уровень иммунореактивного р-ЭНД зависит от фазы менструального цикла. В лютеиновую фазу цикла отмечается наибольшее содержание р-ЭНД в перитонеальной жидкости, что коррелирует с уровнем прогестерона в плазме крови и, следовательно, связано с развитием фолликула, овуляцией и образованием желтого тела. У женщин с нормальным менструальным циклом, а также при стимуляции овуляции имеет место предовуляторный пик р-ЭНД. В то же время у женщин с ановуляцией и аменореей уровень ЭНД существенно не меняется на протяжении длительного времени обследования (Petraglia F. et al., 1986), что безусловно указывает на взаимосвязь ЭОП и половых стероидных гормонов. Об этом также свидетельствуют данные о том, что в постменопаузе ЭНД обнаруживаются лишь в отдельных лютеиновых клетках, а в фолликулярной и перитонеальной жидкостях иммунореактивного Р-ЭНД и мет-ЭНК найдено не было.

Наиболее изученным действием ЭОП является их влияние на гонадотропную функцию гипофиза. В 1955 г. J. Barradoughli и соавт. установили, что морфин блокирует овуляцию у крыс, по-видимому, за счет снижения преовуляторного выброса гонадотропных гормонов. Дальнейшими исследованиями было доказано, что при разных путях введения ЭОП и их аналогов у различных видов животных и человека отмечается значительное снижение уровня ЛГ и ФСГ (Бабичев В. Н. и др., 1982; Yen S., 1985). При этом действие ЭОП на секрецию ФСГ значительно менее выражено, а в некоторых случаях вообще отсутствует. Подавляющее действие ЭОП на гонадотропную функцию гипофиза устраняется при одновременном введении антагонистов ОП, таких, как налоксон и налтрексон.

Введение одного лишь налоксона вызвало повышение уровня ЛГ в плазме крови, что связывают с увеличением частоты и амплитуды пульсирующего выделения ЛГ [Ropert., 1981]. Это свидетельствует о тормозящем влиянии ЭОП на тоническую секрецию гонадотропинов. Тот факт, что уровень ЛГ после назначения налоксона в среднюю лютеиновую фазу менструального цикла значительно выше, чем в раннюю фолликулиновую, свидетельствует о том, что угнетение ЛГ бывает максимальным во время лютеиновой фазы и эндогенная опиоидная активность в это время наиболее высокая. Различное

действие налоксона в лютеиновую и фолликулиновую фазы цикла сочетается с различной концентрацией р-ЭНД в портальной крови гипофиза в эти периоды.

Как оказалось, после овариэктомии [Ferin E., 1984], а также в препубертатном возрасте и в постменопаузальном периоде [Fraid S., 1984] налоксон не оказывает влияния на секрецию ЛГ, т.е. действие налоксона на уровень гонадотропинов начинает проявляться при определенном уровне половых стероидов. Это подтверждается результатами исследования [Caltiel Y., 1985], свидетельствующими, что в раннюю фолликулиновую фазу и после овариэктомии содержание р-ЭНД в портальной системе гипофиза животных резко снижается и повышается при проведении заместительной терапии эстрогенами и прогестероном [Shoupe P. et al., 1985].

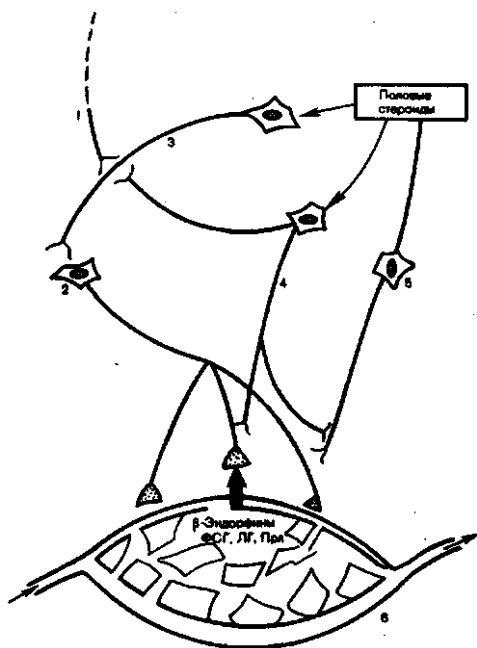
Таким образом, ЭОП вовлечены в регуляцию гонадотропной функции гипофиза, которая опосредуется через половые стероидные гормоны. Однако механизм контроля гонадотропной функции гипофиза ЭОП, в частности секреции ЛГ, полностью не изучен. Вероятнее всего, действие ЭОП осуществляется на надгипоталамическом уровне, через их контролирующее влияние на секрецию люлиберина. Косвенным доказательством этого являются, данные о том, что ЭОП содержатся в наиболее высоких концентрациях в преоптической области, срединном возвышении медиобазального гипоталамуса и аркуатных ядрах. Кроме того, некоторые из аксонов аркуатных ядер содержат люлиберин, дофамин и р-ЭНД, которые обнаруживаются в непосредственной близости от длинных портальных сосудов, соединяющих гипоталамус с передней долей гипофиза. О супрагипофизарной локализации действия ЭОП на уровень гонадотропинов свидетельствуют результаты экспериментальных исследований. Так, E. Ferin и соавт. (1982) показали, что р-ЭНД не оказывают влияния на уровень ЛГ у обезьян, у которых прервано сообщение между гипофизом и головным мозгом. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [Rasmussen S., 1983], наблюдавших снижение уровня люлиберина в системе перфузрованного гипоталамуса плода человека после введения р-ЭНД, внутригипоталамическое же введение налоксона крысам вызывало повышение секреции ЛГ [Orstead K. et al., 1987].

Как уже указывалось, влияние ЭОП на секрецию гонадотропинов зависит от уровня половых стероидных гормонов, т.е. стероиды и олионды взаимодействуют в регуляции ЛГ. Полагают, что ЭОП модулируют влияние половых стероидов на содержание люлиберина по механизму обратной связи [Saltiel A. et al., 1985; Kalra S., Kalra P., 1991] (рис. 2.10).

Касааясь вопроса об участии ЭОП в регуляции секреции гормонов передней доли гипофиза, следует отметить влияние ЭОП на уровень пролактина. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о стимулирующем действии р-ЭНД, ЭНК и их аналогов на выброс пролактина, которое блокируется налоксоном и другими антагонистами ОП [Yen S., 1985]. Как установлено в большинстве экспериментальных исследований, ЭОП влияют на секрецию пролактина на уровне гипоталамуса, в то время как действие агонистов ЭОП на клетки аденогипофиза не обнаружено. Известно, что одним из основных факторов, регулирующих выделение пролактина, является дофамин. Рядом экспериментальных исследований было показано, что опиондергический контроль за секрецией пролактина осуществляется через уменьшение объема дофамина и его выделение тубероинфундибулярными нейронами. Под воздействием ЭОП снижается обмен дофамина в срединном возвышении гипоталамуса и уменьшается его содержание в крови воротной

вены гипофиза [Reymond M., 1983). Стимулирующий эффект ЭОП на выброс пролактина ингибируется предварительным введением предшественников и агонистов дофамина, что является косвенным доказательством модулирующего действия ЭОП на уровень пролактина, которое реализуется через изменение дофаминовой активности. Основной же точкой приложения ЭОП по отношению к их влиянию на секрецию пролактина является пресинаптическое торможение освобождения дофамина, блокирующего секрецию пролактина.

В отличие от дофамина серотонин стимулирует освобождение пролактина. ЭОП активирует серотонинергические системы. В соответствии с этим блокада серотонинергических рецепторов или их активация влечет за собой соответственно снижение или повышение уровня пролактина.



**Рис. 2. 10.** Схема регуляции секреции люлиберина (РГ ЛГ):

1 — энкефалин; 2 — люлиберин в перикарионах гипоталамуса с нервными окончаниями на капиллярах; 3 — аксоны нор- и адренергических нейронов; 4 — эндорфинные аксоны; 5 — дофаминергические нейроны; 6 — капилляры портальной гипоталамо-гипофизарной системы

Однако в отношении механизма действия ЭОП на секрецию пролактина имеется и другая точка зрения. По мнению S. Yen и соавт. (1985), существует единый нейроэндокринный механизм опиоидергического контроля секреции пролактина и ЛГ. Хотя ЭОП и их синтетические аналоги вызывают увеличение выброса пролактина, однако блокада опиоидных рецепторов налоксоном не только не уменьшала уровень пролактина в плазме крови человека,



но даже увеличивала его, что сочеталось с увеличением уровня ЛГ и зависело от концентрации Ег и прогестерона. Очевидно, парадоксальное увеличение уровня пролактина в ответ на введение налоксона связано с пульсирующим выделением РГ ЛГ, который стимулирует выделение и гонадотропинов, и пролактина. Известно, что введение малых доз РГ ЛГ, а также его аналогов увеличивает секрецию пролактина у женщин с нормальным менструальным циклом и при гипогонадизме [Cargre F. et al., 1981]. Кроме того, высказано предположение, что влияние РГ ЛГ на уровень пролактина осуществляется паракринным влиянием гонадотрофов на лактотрофы [Denef C., 1983].

Таким образом, существование множества теорий относительно активирующего влияния ЭОП на уровень секреции пролактина указывает на необходимость дальнейшей изучения и уточнения опиоидергического контроля секреции пролактина.

ЭОП оказывают также влияние на выделение гормонов задней доли гипофиза — вазопрессина и окситоцина. Введение р-ЭНД и ЭНК различным животным сопровождалось увеличением уровня вазопрессина в плазме крови. Назначение же антагониста ОП-иалоксоина приводило к возрастанию уровня вазопрессина [Lightman B. et al., 1980]. ЭОП осуществляют тормозной контроль как базального уровня вазопрессина, так и изменений его, вызванных различными стимулами.

Как уже указывалось, ЭОП играют важную роль в регуляции менструального цикла, оказывая влияние на уровень секреции гормонов гипофиза, что имеет важное значение в понимании патогенеза некоторых нарушений репродуктивной функции.

Известно, что при гипогонадотропной аменорее значительно снижается пульсирующее выделение РГ ЛГ [Yen S., 1982].

Однако, принимая во внимание тот факт, что ЭОП ингибируют частоту и амплитуду выделения РГ ЛГ из медиобазального гипоталамуса [Orstead K. et al., 1987], логично предположить, что гипогонадотропная аменорея в определенной степени может быть связана с влиянием повышенного уровня ЭОП на выброс РГ ЛГ. Подтверждением этому являются данные о том, что введение налоксона при гипогонадотропных состояниях сопровождается повышением уровня ЛГ. Назначение налоксона при аменорее-галакторее и аменорее, обусловленной резкой потерей массы тела [Grossman A. et al., 1981], также сопровождалось нарастанием уровней ЛГ и ФСГ в плазме крови. Повышение уровня ЭОП, вероятно, играет роль в возникновении и других форм аменорей центрального генеза. Так, например, известна роль стресса в возникновении нарушений менструальной функции, в частности аменорей. По мнению М. Ferin и соавт. (1984), в ответ на стресс повышается выработка кортикотропин-релизинг-гормона, что в свою очередь ведет к усиленному синтезу проопиомеланокортина — предшественника АКТГ, р-ЭНД и других нейропептидов. Увеличение уровня р-ЭНД подавляет секрецию РГ ЛГ, а следовательно, ЛГ и ФСГ, что, возможно, и является причиной ановуляции, а в более тяжелых случаях — аменорей.

Известно также, что при ановуляции и аменорее уровень р-ЭНД не меняется и пика р-ЭНД нет [Retralgia F., 1986]. Повышенный выброс р-ЭНД и других ЭОП из передней доли гипофиза отмечается не только в ответ на стресс, но и на физические нагрузки. В связи с этим нарушения менструального цикла, а также возникновение в результате чрезмерных физических нагрузок аменорей, в частности у спортсменок, вероятно, также можно объяснить с позиций увеличения уровня ЭОП. Рядом исследователей [Laatikai-

переутомления и чрезмерных физических нагрузок, значительно повышен уровень р-ЭНД. Назначение же антагонистов ОП увеличивало пульсирующую секрецию ЛГ. Эти данные свидетельствуют о том, что в патогенезе этой формы аменореи важная роль принадлежит увеличению опиоидной активности.

ЭОП подобно морфиину являются сильнодействующими анальгетиками, особенно р-ЭНД. Как показано в многочисленных исследованиях, системное и внутривенное введение опиоидных пептидов вызывает повышение порога болевой чувствительности при тепловых, электрических и других воздействиях, которое снимается при введении налоксона. Исследования последних лет позволили сформулировать представление о так называемой эндогенной анальгетической системе, важное место в которой принадлежит ЭОП [Millan M., 1986]. Антиопиоцептивное (противоболевое) действие ЭОП реализуется путем влияния их на центральные структуры мозга, входящие в состав эндогенной опиоидной системы, а также в результате периферического действия, приводящего к торможению освобождения брадикининподобных веществ периферическими тканями [Rios L., 1983].

Особую роль в регуляции функции репродуктивной системы играют простагландины (Пг) — особый класс биологически активных веществ. В отличие от гормонов, образующихся в специальных железах и органах, поступающих в кровь и переносимых ею в ткани-мишени, простагландины синтезируются внутри клетки и освобождаются в тех же клетках, из которых они действуют. Поэтому простагландины называют клеточными гормонами.

В настоящее время описано более 30 видов простагландинов, производных полиненасыщенных жирных кислот. Основным предшественником Пг является арахидионовая кислота, из которой под влиянием фермента циклооксигеназы образуются вещества, отличающиеся по степени ненасыщения молекулы — простагландины, простаглицлины и тромбоксаны, причем простаглицлины и тромбоксаны образуются в ходе метаболизма простагландинов.

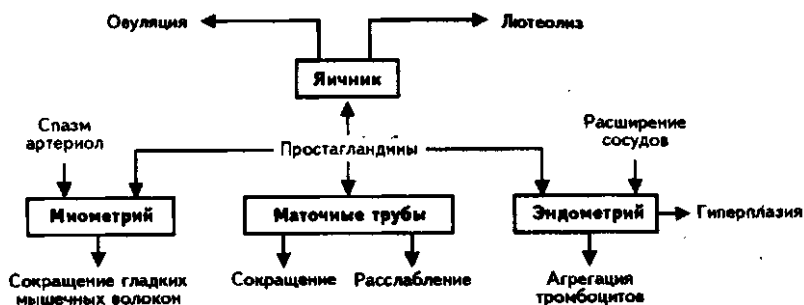
Пг образуются в клетках эндометрия, эндотелии сосудов матки, эндометрии, гранулезных клетках фолликулов, в мышечных волокнах матки и маточных труб. Пг действуют внутриклеточно через изменение концентрации цАМФ и ионов кальция. Однако Пг могут взаимодействовать и со специфическими рецепторами, расположенными на мембранах клеток. Например, в клетках миометрия или желтого тела Пг ведут себя как внешние, а не внутриклеточные гормоны [Варфоломеев С. Д., Мевх А. Г., 1985].

В организме отсутствует запас простагландинов, они быстро образуются и быстро инактивируются при поступлении в кровоток. Эстрогены и окситоцин усиливают синтез Пг; прогестерон и пролактин оказывают тормозящее действие. Мощным антипростагландиновым действием обладают нестероидные противовоспалительные фармакологические препараты (напроксен, индометацин, бруфен, ацетилсалициловая кислота). Действие их направлено на разрушение фермента циклооксигеназы и, следовательно, подавление синтеза Пг из арахидоновой кислоты. Эти препараты получили широкое применение в клинической практике при лечении патологических состояний, связанных с гиперпростагландинемией (альгодисменорея, угрожающее прерывание беременности и др.).

По данным Е. Kuss (1987), концентрация ПгРга вне беременности достигает максимума ко времени овуляции и перед началом менструации.

Участие простагландинов в функции репродуктивной системы женщины представлено на схеме 1.

СХЕМА 1



ПгЕ<sub>2</sub> участвует в процессе овуляции. Его образование в клетках гранулы фолликула увеличивается под влиянием эстрогенов и достигает максимума к моменту овуляции. Разрыв стенки фолликула — овуляция — зависит в значительной степени от содержания Пг, которые повышают сократительные свойства гладкомышечных элементов оболочки фолликула и уменьшают образование коллагена. Лютеолиз — регрессия желтого тела — происходит при участии ПгЕ<sub>2</sub>. В последние годы изучается участие ПгЕ в процессах гиперплазии эндометрия [Путырская Н.П., 1994].

Весьма сложную роль играет Пг в сократительной деятельности маточных труб, которые являются определяющим фактором продвижения яйцеклетки. В истмическом отделе маточных труб мышечные волокна расположены в виде трех слоев: внутреннего продольного, среднего циркулярного и наружного спирального. ПгЕ<sub>2</sub> в преовуляторную фазу менструального цикла стимулирует сокращения среднего циркулярного слоя; в первую и вторую фазы цикла подавляет его сократительную активность. ПгР<sub>2</sub> оказывает стимулирующий эффект на все слои мышечной ткани трубных углов и ампулярного отдела маточных труб (рис. 2.11). Как уже отмечалось, синтез Пг усиливается под действием эстрогенов. Таким образом, пассаж яйцеклетки по трубе происходит под действием ПгЕ<sub>2</sub> и ПгР<sub>2</sub>. В овуляторную фазу менструального цикла отверстие трубного угла в истмическом отделе маточной трубы закрывается под действием повышающегося содержания ПгЕ<sub>2</sub>, во вторую фазу истмический отдел расслабляется, проникновению яйцеклетки в полость матки способствует усиление сократительной активности всех отделов трубы под влиянием ПгF<sub>2</sub>α. Таким образом, ПгЕ<sub>2</sub> и ПгF<sub>2</sub>α осуществляют динамический контроль за продвижением яйцеклетки [Lindbloom B. et al., 1983]. Установлено, что ПгЕ<sub>2</sub> и ПгF<sub>1</sub>α образуются в миометрии; там же образуется и основной метаболит простагландина — простагландин h; возможно, местом его образования является эндотелий сосудов. ПгF<sub>2</sub>α оказывает сокращающий эффект на миометрии. Действие ПгЕ<sub>2</sub> на миометрий более дифференцировано: оно осуществляется по направлению от трубных углов ко дну матки, где стимулирующий эффект ПгF<sub>2</sub>α переходит в тормозящий. Очевидно, это также имеет значение для транспорта оплодотворенной яйцеклетки и способствует ее nidации.

Важно отметить, что стимулирующий эффект ПгF<sub>2</sub>α, сокращающий просвет

маточных труб во время менструального кровотечения, препятствует забрасыванию менструальной крови и частиц эндометрия в гюзадиматочное пространство и на брюшину малого таза. Известно, что развитию наружного эндометриоза способствует проникновение частиц эндометрия с менструальной кровью через маточные трубы в брюшную полость. Таким образом, простагладинам, видимо, принадлежит определенная роль в развитии эндометриоза.

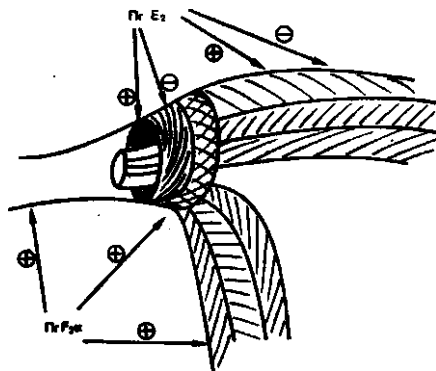


Рис. 2.11. Влияние простагладина на сократительную деятельность маточных труб

Немаловажную роль играют Пг в механизме менструального кровотечения [Гончарова В. Н. и др., 1987]. Сила и интенсивность менструаций определяются не только отторжением слизистой оболочки матки и ее структурой к моменту начала кровотечения, но и интенсивностью сокращений мышечных слоев миометрия, сокращением артериол и агрегацией тромбоцитов (т.е. способностью к внутрисосудистому тромбообразованию). Все эти процессы зависят от интенсивности образования и деградации Пг. Возможно, в этих процессах важная роль принадлежит основным метаболитам простагладина — простаглицлину и  $h$  или тромбоксану  $TxAg$ , активность которого в 20 раз превосходит активность  $nrF2a$ . N. Wiquist и соавт. (1983) указывают, что усиленное образование  $TxAg$  вызывает спастические сокращения беременной и небеременной матки; клиническими проявлениями этого служат отслойка плаценты и альгодисменорея.

Как установлено, в настоящее время основной причиной так называемой функциональной альгодисменореи является нарушение синтеза и деградации простагладина. При овуляторном менструальном цикле повышение образования простагладина перед менструацией способствует сокращению матки, отторжению слизистой оболочки и своевременному прекращению кровопотери за счет тромбообразования. Увеличение образования  $nrF2a$  в миометрии приводит к судорожным сокращениям миометрия и артериол, что вызывает ишемические боли спастического характера.

R. Carfield, R. Hayashi (1980) установили, что усиленное образование (или замедленная деградация) Пг может способствовать нарушению архитектоники мышечных клеток матки. В месте соприкосновения гладких мышечных волокон образуются щели и лакуны, нарушающие их тесное соприкосновение. В связи с этим нарушается синхронность сократительной деятельности ми-

ометрия, что и является причиной спастических сокращений при альгодисменорее.

В последние годы установлено, что в ткани эндометриоидных гетеротопий, удаленной во время оперативного вмешательства, определяется тромбоксан Аз и простаглицлин h, причем периотонеальные очаги эндометриоза содержат больше простаглицлинов, чем очаги, удаленные из овариальной ткани [Jh-korkala O., Viinikka L., 1983].

М. Vemom и соавт. (1986) показали, что содержание простаглицлинов в эндометриоидных гетеротопиях при малых формах эндометриоза выше, чем при распространенных. Есть основания предполагать, что роль простаглицлинов в развитии эндометриоза связана с их иммунодепрессивным действием. Этому вопросу посвящены многочисленные экспериментальные и клинические исследования. Так, установлено, что ПгЕ усиливает активность Т-супрессоров, блокируют процессы фагоцитоза и хемотаксиса; экзогенные и эндогенные ПгЕ при некоторых физиологических и патологических условиях угнетает клеточный и гуморальный иммунитет [Rogers F. et al., 1982; Ninne-man J., 1984; Ceapens J., Goodwin J., 1984]. В этой связи интересны данные J. Stratton и соавт. (1986), показавших, что у женщин, принимавших гормональные контрацептивы, понижался уровень простаглицлинов и тромбоксанов. Анализируя приведенные данные, можно предположить, что образующиеся в эндометриоидных гетеротопиях простаглицлины, подавляя местно иммунные клеточные реакции, способствуют распространению эндометриоидных гетеротопий по висцеральной брюшине малого таза.

Помимо непосредственного влияния на функциональное состояние репродуктивной системы женщины, простаглицлины способствуют развитию предменструального синдрома (ПМС), точнее обуславливают возникновение некоторых из его симптомов. Одной из возможных теорий возникновения ПМС является гиперпростаглицлиновая. Считается, что такие симптомы, как мигренеподобная головная боль, тошнота, диарея, озноб, проливной пот у женщин с тяжелыми формами ПМС, развиваются на фоне гиперпродукции **ПрЕ2** и **nrF2a**. Сторонники этой гипотезы подчеркивают сходство указанных симптомов с побочным действием простаглицлинов у женщин, которым проводится родовозбуждение препаратами простаглицлинов.

Появились сообщения о повышении синтеза **ПрЕ2**, ПгPга и простаглицлина h в ткани лейомиомы [Ress M., Tumbull A., 1985]. Эти же простаглицлины и простаглицлин обнаружены в клетках карциномы яичника женщины, причем синтез их особенно активно подавлялся индометрацином на фойе цитотоксической химиотерапии. Представляют интерес сообщения об участии Пг в регуляции процессов роста неизменных и злокачественных клеток. Так, Пг было обнаружено в клетках саркомы у экспериментальных животных и было доказано торможение роста этой опухоли под влиянием индометацина [Hofer D. et al., 1980].

Благоприятный эффект при применении нестероидных противовоспалительных препаратов при воспалительных процессах различных органов и тканей организма (мышц, суставов, придатков матки) является убедительным доказательством участия Пг в воспалительных реакциях.

В тканях мозга одни из простаглицлинов ПгOг, связываясь с синаптической мембраной нервных клеток, играет роль нейромодулятора. С. Leadein., S. Kalra (1985) в эксперименте показали, что **ПрЕ2** тормозит блокирующее действие р-эндорфинов на выброс ЛГ.

Таким образом, по мере изучения роли простаглицлинов в различных метаболических процессах выясняется их активное участие в развитии самых

разных физиологических и патологических процессов репродуктивной системы женщины.

В регуляции функции репродуктивной системы участвует кора головного мозга. Изучение этого уровня регуляции связано со значительными трудностями, и наши представления о процессах, происходящих в нем, не всегда основаны на точных данных. Поток информации, поступающий из внешнего мира, определяющий психическую деятельность, эмоциональный ответ и поведение, — все это сказывается на функциональном состоянии репродуктивной системы. Об этом свидетельствуют нарушения овуляции при различных острых и хронических стрессах, изменение менструального цикла при перемене климатических условий, ритма работы и т. д. Нарушения репродуктивной функции реализуются через изменение синтеза и потребления нейротрансмиттеров в нейронах мозга и в конечном счете через гипоталамические структуры ЦНС.

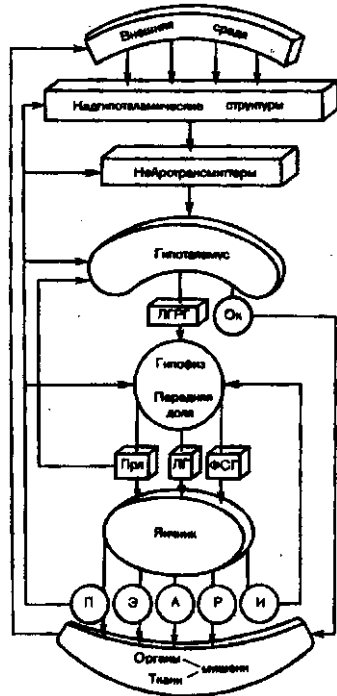


Рис. 2.12. Функциональная структура репродуктивной системы. Нейротрансмиттеры (дофамин, норадреналин, серотонин; опиоидные пептиды; р-эндорфины энкефалин); Ок — окситоцин; П — прогестерон; Э — эстрогены; А — андрогены; Р — релаксин; И — ингибин

Сведения о процессах, происходящих в репродуктивной системе, необходимо дополнить данными о ботранспорте стероидных (яичниковых) гормонов. Основная масса стероидных гормонов (около 80 %) находится в крови и транспортируется в связанном виде. Транспорт их осуществляется специальными белками — стероидсвязывающими глобулинами и неспецифическими транспортными системами — альбуминами и эритроцитами [Сергеев В. П., 1984]. В связанном виде стероиды неактивны, поэтому глобулины, альбумины и эритроциты можно рассматривать как своеобразную буферную систему, контролирующую доступ стероидов к рецепторам клеток-мишеней. В настоящее время установлено наличие двух прогестеронсвязывающих глобулинов. Тестостерон и эстрадиол связываются стероидсвязывающим глобулином, относящимся к р-глобулиновой функции белка плазмы, так называемые секстероидсвязывающие глобулины. Этот стероидсвязывающий глобулин образуется в печени, на его синтез оказывают влияние эстрогены. Так, например, при патологических состояниях, сопровождающихся снижением образования эстрогенов, синтез стероидсвязывающего глобулина снижается и увеличивается количество свободного тестостерона, что способствует развитию врилизации.

Сывороточный альбумин также обладает способностью связываться со стероидами, и в физиологических условиях около 10 % половых стероидов находится в связи с этим белком. Необходимо учитывать, что

некоторые лекарственные вещества, например нестероидные противовоспалительные препараты, снижают сродство стероидных половых гормонов к альбумину, что и приводит к повышению свободных стероидов в крови.

При изучении распределения стероидных гормонов в крови было показано, что около 20 % их связано с красными кровяными тельцами. В. П. Сергеев (1984) полагает, что половые стероиды взаимодействуют как с мембраной, так и с участками, находящимися внутри эритроцитов.

Стероидсвязывающие глобулины взаимодействуют преимущественно с эндогенными гормонами и почти не связывают их более активные синтетические аналоги. Рецепторы клеток связывают как эндогенные, так и синтетические стероиды (стероидные препараты). Это имеет важное значение при назначении заместительной терапии препаратами половых стероидов и их синтетических аналогов.

Итак, репродуктивная система представляет собой суперсистему, функциональное состояние которой определяется обратной афферентацией составляющих ее подсистем. Выделяют: I — длинную петлю обратной связи между гормонами яичника и ядрами гипоталамуса; между — гормонами яичника и гипофизом; II — короткую петлю — между передней долей гипофиза и гипоталамусом; III — ультракороткую — между РГ ЛГ и нейронами (нервными клетками) гипоталамуса.

Обратная связь у половозрелой женщины имеет как отрицательный, так и положительный характер. Примером отрицательной связи является усиление выделения ЛГ передней долей гипофиза в ответ на низкий уровень эстрадиола в раннюю фолликулярную фазу цикла. Примером положительной обратной связи является выброс ЛГ и ФСГ в ответ на овуляторный максимум содержания эстрадиола в крови. По механизму отрицательной обратной связи увеличивается образование РГ ЛГ при снижении уровня ЛГ в клетках передней доли гипофиза. Примером ультракороткой отрицательной связи является увеличение секреции РГ ЛГ при уменьшении его концентрации в нейросекреторных нейронах гипоталамуса.

В регуляции функции репродуктивной системы основными являются пульсирующая (цирхоральная) секреция РГ ЛГ в нейронах гипоталамуса и регуляция выделения ЛГ и ФСГ эстрадиолом по механизму отрицательной и положительной обратной связи. На рис. 2.12 представлена функциональная структура репродуктивной системы женщины.

## **2.2. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ (ОСНОВЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ)**

В процессе эмбрионального развития первыми закладываются половые железы. У эмбриона на 3-4-й неделе развития (4 мм длины) на внутренней поверхности первичной почки образуется закладка гонады. Первичная гонада имеет индифферентное строение, состоит из клеток целомического эпителия (наружный корковый слой), мезенхимы (внутренний мозговой слой) и половых клеток гооцитов, которые мигрируют в гонаду с помощью амёбовидных движений из области основания желточного мешка. Миграция происходит до 6-7-й недели эмбрионального развития, и с окончанием этого процесса заканчивается индифферентная стадия развития гонады [Kanson В., 1983].

Половая дифференцировка индуцируется половыми хромосомами, поступившими в яйцеклетку в процессе оплодотворения. Известно, что у женщины

имеется 2 половые хромосомы XX, у мужчины — хромосомы XY. В половых клетках в отличие от соматических содержится по одной половой хромосоме X в яйцеклетке и X или Y в сперматозоиде. Таким образом, при оплодотворении в слившиеся половые клетки попадает набор XX или XY. Присутствие хромосомы Y в ядре зиготы определяет развитие яичка, присутствие двух хромосом X — развитие яичника. Несмотря на то что данный раздел посвящен развитию репродуктивной системы женщины, представить себе половую дифференцировку без знания гормональной функции эмбриональных яичек невозможно. Поэтому основные положения о развитии яичек и их гормональной функции предваряют раздел об эмбриональном развитии репродуктивной системы женщины.

Установлено, что фактор, детерминирующий развитие яичек, локализуется в коротком плече Y-хромосомы. Механизм его действия связан с H—Y-антигеном. Его удалось обнаружить в крови и тканях с помощью иммунных реакций. H—Y-антиген образуется только при наличии H—Y-гена, локализующегося вокруг центромеры Y-хромосомы [Simpson D. et al., 1985]. С 7-й недели эмбрионального развития при длине зародыша 15 мм индифферентная гонада превращается под индуцирующим влиянием H—Y-антигена в яички. При этом гоноциты локализуются во внутреннем (мозговом) слое, в котором развиваются семенные тяжи, содержащие примордиальные половые клетки, превращающиеся сначала в сперматогонии, а затем в сперматозоиды. В это же время в эмбриональных яичках образуются клетки Сертоли, происходящие из целомического эпителия (рис. 2.13). Из мезенхимальной ткани между канальцами образуются клетки Лейдига. В яичках эмбриона синтез половых стероидов начинается с 8-й недели жизни. Уже в это время в клетках Сертоли образуется вещество белковой природы (полипептид), называемое антимюллеровым фактором. Оба этих вещества играют важнейшую роль в половой дифференцировке. Возможно, на гормональную секрецию эмбриональных тестикул стимулирующее влияние оказывает плацентарный хорионический гонадотропин, содержание которого с 8-й недели внутриутробно го развития достаточно велико.

Внутренние половые органы образуются из мезонефральных (вольфовых) и парамезонефральных (мюллеровых) протоков, которые закладываются у эмбриона при длине 15—16 мм. Парамезонефральные протоки образуются из эпителия уrogenитальной складки, мезонефральные — из собирательных канальцев первичной почки. При длине эмбриона около 30 мм половые протоки достигают уrogenитального синуса, и на этом индифферентная стадия их развития заканчивается. У плода мужского пола (т. е. при наличии яичек) под влиянием антимюллерового фактора дегенерируют парамезонефральные протоки и к 12-й неделе внутриутробной жизни остаются в виде рудиментарных образований — так называемой простатической маточки и морга гниевых гидатид. Из мезонефральных протоков образуются семенные пузырьки и семявыносящий проток (рис. 2.14).

Наружные половые органы у плода также проходят индифферентную стадию развития. Закладка их происходит на 6—7-й неделе эмбриональной жизни в виде полового бугорка, уретральной щели, ограниченной уретральными и лабиоскротальными складками. С 8-й недели внутриутробного развития начинается дифференцировка наружных половых органов по мужскому типу. Из полового бугорка образуется половой член, половая щель закрывается, наружные генитальные складки образуют мошонку и к 18—20-й неделе заканчивается формирование наружных половых органов по мужскому типу,



хотя процесс опускания яичек происходит значительно позже — на 8–9-м месяце внутриутробного развития.

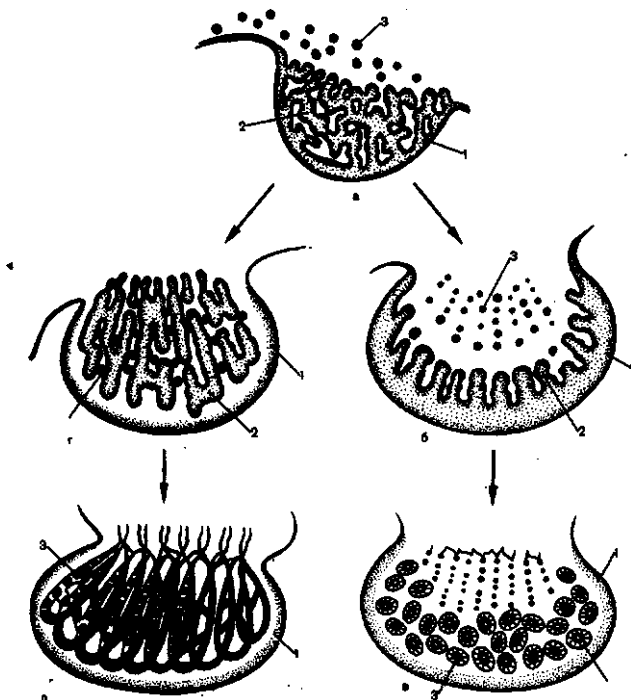


Рис. 2.13. Дифференцировка половых желез:

*a* — индифферентная стадия; *b*, *в* — стадии развития яичника; *г*, *д* — стадии развития яичка; 1 — эпителиальный (корковый) слой гонады; 2 — мезеххимальный (мозговой) слой гонады; 3 — гоноциты (половые клетки).

Формирование наружных половых органов по мужскому типу происходит под влиянием дигидротестостерона, образующегося под влиянием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы из тестостерона фетальных тестикул (рис. 2.15).

Дифференцировка репродуктивной системы женского типа по времени происходит несколько позднее. Формирование гонады женского типа начинается с 8–10-й недели внутриутробного развития. Для формирования яичника необходимо наличие двух X-хромосом в зиготе. Ген, индуцирующий развитие яичника, локализуется в длинном плече X-хромосомы [Бочков Н. П., 1984]. Под его влиянием первичные половые клетки (гоноциты) превращаются в оогонии, а затем в ооциты, вокруг которых из клеток мезенхимы образуются первичные гранулезные клетки. Эти образования располагаются в корковом (наружном) слое гонады, объем которого увеличивается; мозговой (внутренний) слой уменьшается и сохраняется в основании гонады у ворот яичника, через которые в него проникают сосуды и нервы. Половые клетки (оогонии) интенсивно размножаются путем митотического

деления. К IV лунному месяцу число их достигает 2,6 млн. С началом мейоза оогонии получают название ооцитов. На 20-й неделе развития у плода начинается процесс образования примордиальных фолликулов, которые представляют собой ооцит, окруженный уплотненными клетками эпителия. На V лунном месяце число первичных фолликулов достигает 4,2 млн и редуцируется к рождению до 1 млн. Процесс обратного развития фолликулов происходит в течение всей жизни женщины.

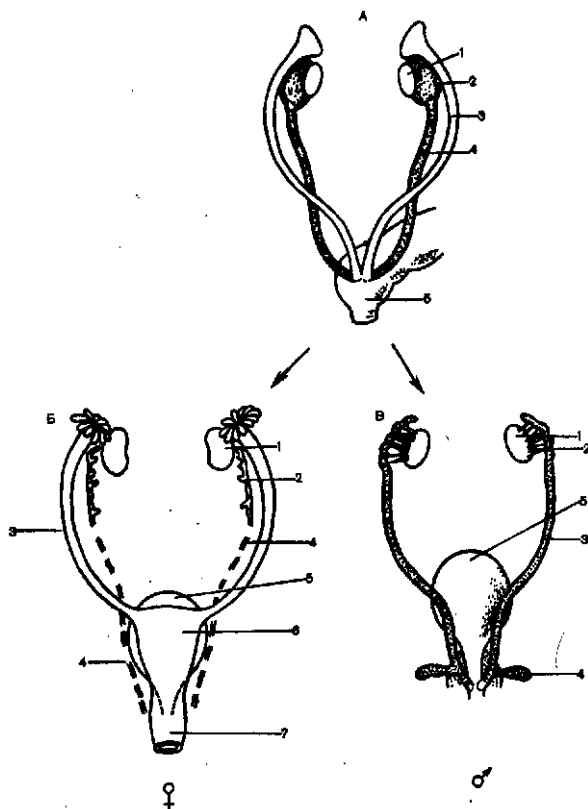


Рис. 2.14. Дифференцировка внутренних половых органов:

*A* — индифферентная стадия: 1 — гонада, 2 — первичная почка (мезонефрос), 3 — парамезонефральные (мюллеровы) протоки, 4 — мезонефральные (вольфовы) протоки, 5 — уrogenитальный синус; *Б* — формирование женских половых органов: 1 — яичник, 2 — остатки первичной почки (пара- и эпоофорон), 3 — маточные трубы, 4 — остатки мезонефрального протока (гартнеровский ход), 5 — мочевого пузыря, 6 — тело матки, 7 — шейка матки; *В* — формирование внутренних мужских половых органов: 1 — яичко, 2 — придаток матки, 3 — семявыносящий проток, 4 — семенные пузырьки, 5 — мочевого пузыря

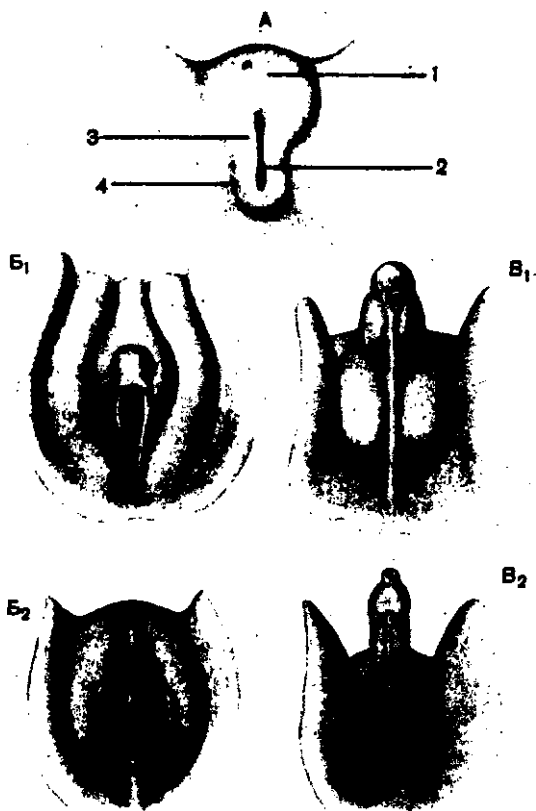


Рис. 2.15. Дифференцировка наружных половых органов:

*A* — индифферентная стадия: 1 — половой бугорок, 2 — половая щель, 3 — половые складки, 4 — уrogenитальная складка; *Б<sub>1</sub>*, 2 — стадии формирования женских наружных половых органов; *Б<sub>2</sub>*, 2 — стадии формирования наружных мужских половых органов

Белочная оболочка яичника появляется на 25-й неделе развития плода. По данным Б. И. Железнова (1985), созревание фолликулов происходит в глубоких слоях коркового слоя на границе с мозговым. На 31–32-й неделе гранулезные клетки располагаются в 6–8 рядов, хорошо видна внутренняя оболочка фолликулов. На 37–38-й неделе увеличивается число полостных и зреющих фолликулов, отмечаются небольшие фолликулярные кисточки. Е. Novae (1981) приводит сведения о более ранних сроках формирования примордиальных фолликулов — к 12-й неделе и первичных фолликулов — к 20-й неделе внутриутробной жизни. К моменту рождения яичник морфологически сформирован. В корковом слое располагаются множественные при-

мордиальные, в глубоких его отделах — зреющие и агрегирующиеся фолликулы; отмечаются также хорошо развитые строма, гранулезные и текакетки. Мозговой слой (остатки мезенхимального слоя индифферентной гонады) соотит из соединительной ткани. Нервные и кровеносные сосуды проходят через ворота яичника и мозговой слой, распадаясь на мелкие и мельчайшие ветви. Нервные веточки обильно оплетают сосуды, окружающие фолликулы; проникновения нервных волокон в фолликулы установить не удалось.

Если гормональная секреция яичек плода — процесс доказанный и даже количественно измеренный, то гормональная активность яичников долгое время подвергалась сомнению. Считается, что липиды, обнаруженные в текакетках зреющих фолликулов плода на 28-й неделе развития, являются гистохимическим доказательством синтеза стероидов [Железное Б. И., 1985]. С. Georg, S. Wilson (1978) показали способность культуры ткани яичников 12-22-недельного человеческого плода синтезировать эстрон, эстрадиол, тестостерон и дигидроэпиандростеидиол в присутствии хорнического гонадотропина и цАМФ.

В отличие от фетальных яичек гормональная а) гивность яичников плода незначительна.

Внутренние половые органы — маточные трубы, тело и шейка матки и верхняя треть влагалища — образуются из парамезонефральных протоков. Процесс этот начинается с 5-6-й недели и заканчивается к 18-й неделе внутриутробного развития. Из верхней трети парамезонефральных протоков развиваются маточные трубы; сливающаяся их средняя часть образует тело и шейку матки. Развитие матки из слившихся отделов парамезонефральных протоков начинается на 13—14-й неделе внутриутробного развития. Первоначально матка двурогая, затем приобретает седловидную конфигурацию и к моменту рождения часто сохраняет слабо выраженную седловидность. Образование шейки матки происходит на 16—20-й неделе развития плода. До  $\frac{33}{3}$ -й недели шейка матки составляет  $\frac{3}{4}$  общей длины матки, к 40-й неделе —  $\frac{1}{3}$ . На 18—19-й неделе в матке плода хорошо различимы циркулярно расположенные пучки миометрия; продольные мышечные слои обнаруживаются к 27-й неделе. В последующем до 40 недель происходит усложнение строения и увеличение толщины обоих слоев миометрия. Эндометрий недифференцированного строения обнаруживается на 18-й неделе внутриутробного развития. В это время можно определить плотный базальный и поверхностный рыхлый функциональные слои. На 21—22-й неделе появляются закладки эндометриальных желез, имеющие вид углублений, выстланных эпителием. К 24-й неделе развития плода в эндометрии уже имеются трубчатые железы.

Из верхних отделов парамезонефральных ходов развиваются фимбриальные отделы маточных труб. К концу внутриутробной жизни они принимают извитой характер, число извилин достигает 6—7. Мышечные волокна циркулярного направления отмечаются в маточных трубах с 17—18-й недели. Эпителий, выстилающий внутреннюю поверхность труб, дифференцируется на мерцательный и секреторный на 20-21-й неделе внутриутробного развития. С 30-й недели прогрессивно увеличивается складчатость, которая к 39—40-й неделе имеет древовидный характер и наиболее выражена в ампулярных отделах маточных труб.

Нижний отдел слившихся парамезонефральных ходов достигает урогенитального синуса, и из этих двух образований формируется влагалище: верхняя часть — из парамезонефральных каналов, нижние две трети — из урогенитального синуса. Канализация влагалища заканчивается к 21—22-й неделе внутриутробной жизни.

Остатки мезонефральных каналов сохраняются в виде параофорона и эпофорона, располагающихся в собственной связке яичников и иногда в виде так называемых гартнеровых ходов и кист — по боковым стенкам влагалища.

Наружные половые органы с 4-й по 7-ю неделю жизни эмбриона имеют индифферентный характер. До 16-й недели наружные половые органы женского плода мало отличаются от индифферентной стадии развития. С 17-й недели начинается быстрое развитие половых губ из лабиоскротальных складок. Сливаясь спереди, они образуют лонный бугорок, сзади — заднюю спайку и замыкают половую щель. Из уретральных складок образуются малые половые губы, которые с 17-й по 23-ю неделю развития представляют собой тонкие кожные складки. Из полового бугорка образуется клитор. К 24—25-й неделе в преддверии влагалища хорошо видна девственная плева, которая чаще всего имеет циркулярную форму.

Таким образом, формирование половых желез, внутренних и наружных половых органов происходит через индифферентную стадию. Если первый этап — развитие гонады — детерминируется генами, заключенными в половых хромосомах, то развитие внутренних и наружных половых органов по мужскому типу определяется факторами, секретируемыми яичками плода. Яичники не играют определяющей роли в развитии наружных и внутренних половых органов. Это было продемонстрировано в серии экспериментов на плодах кроликов А. Jost (1947, 1953). Кастрация плодов кроликов на этапе развития, когда половая железа еще индифферентна, приводила к развитию половых органов только женского типа. Еще более демонстративным является эксперимент с пересадкой в яичник эмбриона крысы участка яичника. Ткань яичка, секретирующая тестостерон, стимулирует развитие мезонефрального и подавляет развитие парамезонефрального протока на стороне пересадки. На противоположной стороне, где находится яичник, развиваются производные парамезонефрального протока.

Клинические наблюдения показывают, что при отсутствии половых желез (агенезия) или глубоком нарушении развития гонад (дисгенезия гонад) внутренние и наружные половые органы развиваются только по женскому типу независимо от набора и структуры половых хромосом. В то же время при различных формах истинного гермафродитизма строение внутренних и наружных половых органов зависит от наличия гормонально-активного тестостеронсекретирующей ткани (элементов яичек) в гонаде смешанного типа (см. раздел «Гермафродитизм»),

Гипоталамо-гипофизарная система — третий и четвертый уровни репродуктивной системы у человеческого зародыша — также закладывается на очень ранних этапах развития. На 5-й неделе внутриутробного развития из задней стенки зачатка глотки образуется эпителиальное выпячивание, из которого формируется передняя доля гипофиза. Со дна зачатка промежуточного мозга к ней направляется выпячивание участка нервной ткани — будущего нейрогипофиза. К 12-й неделе развития плода четко определяются основные типы аденоцитов (клеток аденогипофиза), секретирующих гонадотропные гормоны. Секреторная активность аденогипофиза начинается еще раньше — с 8—9-й недели [Левина С. Е., 1976]. ФСГ и ЛГ определяются у плодов с 9-й недели эмбриональной жизни в гипофизе, крови плода и в ничтожных количествах — в амниотической жидкости. После 12 недель развития имеются выраженные половые различия секреции ФСГ и ЛГ. С этого момента у плодов женского пола уровень гонадотропинов значительно выше, чем у плодов мужского пола. Поскольку в это время гормональная функция эмбриональных яичек активна, можно считать этот феномен следствием подавления тестостероном

образования гонадотропинов. Возможно, относительно высокий уровень ФСГ у плодов женского пола играет роль в процессе размножения оогоний (женских половых клеток).

Секреция пролактина передней долей гипофиза плода начинается позднее — с 19-й недели развития плода. Секреция АКТГ отмечается почти одновременно с началом образования гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), т. е. с 8—9-й недели.

Формирование нейросекреторных ядер гипоталамуса начинается с 8-й недели внутриутробного развития. В этот период уже различимы супраоптические, паравентрикулярные, а затем и вентромедиальные ядра. К 20-й неделе завершается топографическая дифференцировка ядер гипоталамуса.

Моноамины (иейротрансмиттеры) в области подбугорья методом флуоресценции обнаружены у плодов 10—13 нед., а РГ ЛГ — еще раньше — 8—9 нед. Установлено, что уже на 10-й неделе внутриутробной жизни адеиогипофиз плода отвечает на РГ ЛГ выделением ЛГ. Содержание гонадотропинов в сыворотке плода женского пола во II триместре беременности достаточно высоко.

Гонадотропины играют определенную роль в формировании первичных фолликулов и, возможно, в синтезе стероидов в тека клетках фолликулов. Во II триместре беременности уровень гонадотропинов снижается. Это обусловлено чувствительностью аденоцитов гипофиза к плацентарным эстрогенам, уровень которых в III триместре достигает максимальных величин.

Гипоталамус, так же как и другие отделы репродуктивной системы, подвергается половой дифференцировке. В начале 60-х годов были опубликованы результаты экспериментальных работ С. Baggalough, G. Gorski (1961), в которых приводились достоверные данные о половой дифференцировке гипоталамических структур, регулирующих гонадотропную функцию гипофиза. Самкам крыс сразу после рождения вводили тестостерон. По достижении половой зрелости у этих крыс самостоятельной течки не было. Отсутствовала циклическая функция гипофиза, характерная для женских особей; монотонный характер выделения гонадотропинов соответствовал таковому у самцов. Это дало основание считать, что тестостерон во внутриутробном периоде оказывает маскулинизирующее действие на регуляцию образования и выделения ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза.

Доказаны также половые различия в строении медиального преоптического ядра гипоталамуса крыс. У самцов объем этого ядра в 8 раз больше, чем у самок, что связано с наличием более крупных нейронов. У самцов, кастрированных сразу после рождения, эти различия не выявляются, у андрогенизированных самок сразу после рождения размер этого ядра резко увеличивается. В более позднем возрасте ни кастрация, ни введение тестостерона на размеры преоптического ядра влияния не оказывают (Joliler K. et al., 1984).

После того как было установлено маскулинизирующее влияние тестостерона яичек плода на гипоталамические структуры, оказалось, что введение эстрадиола вызывает тот же эффект, но еще более выраженный. Этот парадоксальный факт был объяснен следующим экспериментом: при введении дигидротестостерона, самого активного андрогена, маскулинизации гипоталамуса не наблюдалось. Дигидротестостерон не подвергается ароматизации и, следовательно, в эстрадиол превратиться не может. На основании этих данных F. Naffoliii (1982) предложил гипотезу, согласно которой тестостерон в ЦНС ароматизируется в эстрадиол, который и ответствен за половые различия гипоталамуса. Подтверждением этой гипотезы является тот факт,

что в тканях мозга животных и человека была обнаружена ароматаза — фермент, превращающий тестостерон в эстрогены.

Итак, в период внутриутробной жизни происходит не только морфологическое развитие основных уровней репродуктивной системы, но и формирование ее гормональной функции. О функциональной активности репродуктивной системы плода женского пола свидетельствуют обнаруженные элементы механизма обратной связи. На это же указывает выявленное снижение содержания ЛГ и ФСГ в гипофизе и крови плода в конце беременности в ответ на высокий уровень плацентарных эстрогенов.

Яичник способен к стероидогенезу в антенатальном периоде, но в значительно меньшей степени, чем яичко. Гормоны яичников не оказывают решающего влияния на половую дифференцировку репродуктивной системы, в период антенатального развития.

### 2.3. ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ И ДЕТСТВА

Период новорожденности. В течение первых 10 дней после рождения в морфологическом и функциональном состоянии репродуктивной системы существуют особенности, позволяющие выделить это время как период новорожденности. В этот период яичники имеют вытянутую форму, длина их равна 1,5—2 см, ширина 0,5 см и толщина 0,1—0,35 см, располагаются они в брюшной полости выше *l. iuionviiiata*. Поверхность их гладкая, число примордиальных фолликулов достигает примерно 700 000, отмечается большое число атрезировавшихся фолликулов. Имеются и зреющие (антральные) фолликулы, что указывает на возможность синтеза эстрогенов в период новорожденности. В половых органах и молочных железах новорожденной выявляются признаки эстрогенного влияния: эпителий слизистой оболочки влагалища состоит из 30—40 слоев и содержит клетки с относительно высоким карнопикнотическим индексом (до 30 %), реакция влагалищного содержимого кислая, в нем вегетируют лактобациллы. Цервикальный канал заполнен густой слизью. Матка новорожденной расположена в брюшной полости, область наружного зева шейки соответствует диагональной конъюгате входа в таз. Длина матки около 3 см, соотношение длины шейки и тела матки равно 3,1, причем угол между ними не выражен. Масса матки около 4 г. В эндометрии определяются пролиферативные и даже секреторные изменения. Примерно у 3 % новорожденных девочек происходит десквамация эндометрия, сопровождающаяся скудными сукровичными выделениями, у 25 % девочек в это время в мазке из влагалища определяются неизменные эритроциты. У новорожденных девочек часто наблюдается незначительное увеличение молочных желез [Кобозева Н. В. и др., 1981].

Эти изменения, длящиеся в течение первой недели жизни, относили за счет действия материнских плацентарных эстрогенов. В последние годы взгляд на происхождение эстрогенов у новорожденной изменился. В позднем периоде антенатального развития высокий уровень материнских эстрогенов тормозит выделение гонадотропинов фетального гипофиза; непосредственно после рождения уровень материнских эстрогенов в организме новорожденной резко падает, что стимулирует выделение ФСГ и ЛГ аденогипофизом новорожденного, ведущее к кратковременному усилению гормональной функции яичников новорожденной.

С гиперэстрогенией связана и кратковременная стимуляция выделения пролактина, приводящая к нагрубанию молочных желез и даже выделению молозива из сосков. К 10-му дню жизни все проявления эстрогенного вли-

нения исчезают. Слизистая оболочка влагалища истончается, число слоев эпителия уменьшается до 2-4, основной тип клеток — базальный и парабазальный, секрция цервикальной слизи прекращается, молочные железы уплощаются.

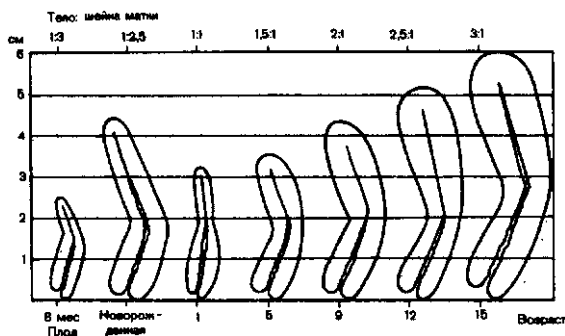


Рис. 2.16. Соотношение размеров шейки и тела матки и рост матки с периода внутриутробного развития до окончания периода полового созревания

Период детства продолжается до 8 лет, заканчиваясь к началу периода полового созревания. Его называли «нейтральным периодом» и «периодом покоя». Оба эти определения неточны, так как в это время в репродуктивной системе происходят определенные изменения, свидетельствующие об ее хоть и низкой, но все же определяемой функциональной активности.

Размеры матки в первый год жизни уменьшаются. Длина ее к концу 1-го года жизни составляет 2,5 см, масса 2,3 г. К 4 годам масса матки увеличивается до 2,8 г, а к 6 годам достигает массы матки новорожденной. Изменяются и соотношения шейки и тела матки: в конце первого года оно составляет 2:1, в 4 года — 1,7:1, в 8 лет — 1,4:1. К 3—4 годам матка опускается в малый таз (рис. 2.16).

Маточные трубы в периоде детства изменяются незначительно, оставаясь удлиненными и извитыми. Слизистая оболочка влагалища до 7 лет остается тонкой, число слоев эпителия — 2—4, основной тип клеток — базальный и парабазальный. Размеры яичников до 5—6 лет также изменяются незначительно, масса их увеличивается с 0,53 до 1,01 г и к 8 годам составляет около 1,5 г. Несмотря на то что с 6 мес. внутриутробного развития число ооцитов уменьшается, величина яичников увеличивается за счет растущих фолликулов. Созревание их имеет беспорядочный характер и ни один из них не достигает стадии зрелого фолликула. Происходит интенсивный процесс атрезии фолликулов и гибель заключенных в них ооцитов.

В гипоталамусе образуется РГ ЛГ в весьма малых количествах, в гипофизе образуется и выделяется ФСГ и ЛГ, происходит постепенное созревание механизма отрицательной обратной связи. Уже в детстве аденогипофиз и яичники заканчивают свое морфологическое развитие и представляют собой потенциально активные эндокринные железы. Многочисленные эксперименты на грызунах показали, что яичник неполовозрелого животного, пересаженный половозрелому кастрированному, циклически функционирует, так же как гипофиз неполовозрелой крысы циклически выделяет гонадотропины



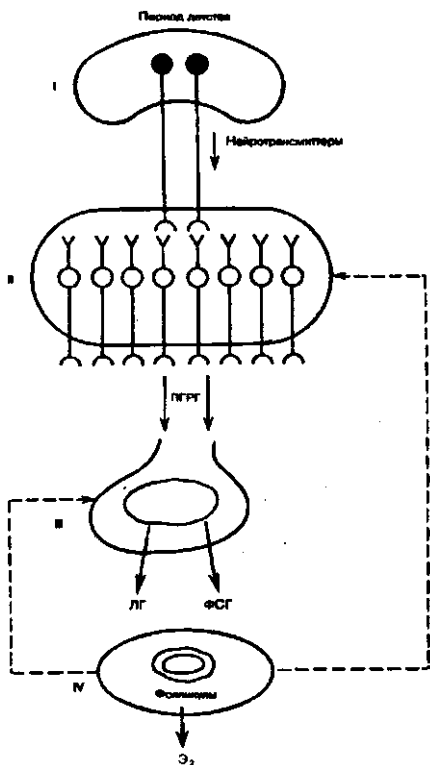


Рис. 2.17. Функциональное состояние репродуктивной системы в периоде детства:  
 /— ЦНС; II— гипоталамус; III— гипофиз; IV— яичник

после пересадки его взрослой самке на место удаленного гипофиза. Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями. При некоторых формах церебральной патологии, характеризующихся вовлечением в процесс медиобазального гипоталамуса у девочек развивается картина преждевременного полового созревания (ППС) с клиническими проявлениями циклической функции всех отделов репродуктивной системы. У девочек после хирургической кастрации (опухоли яичников, травмы органов малого таза) увеличивается содержание гонадотропинов в крови; гипергонадотропизм отмечается у детей с дисгенезией гоад.

Однако гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система в детстве характеризуется незрелостью. Незрелость гипофизотропной зоны гипоталамуса в детстве проявляется высокой чувствительностью аденогипофиза и нейросекреторных ядер медиобазального гипоталамуса к эстрадиолу, секретируемому в малых количествах яичником. Чувствительность гипоталамуса и аденогипофиза к эстрадиолу у детей в 5—10 раз выше, чем у жеиши репродуктивного

возраста. Малые доли эстрадиола тормозят выделение гонадотропинов аденогипофизом.

Таким образом, к 8 годам жизни, т.е. к окончанию периода детства, у девочки сформированы все пять уровней системы, функциональная активность которой регулируется только механизмом отрицательной обратной связи: выделение эстрадиола ничтожно, созревание фолликулов до антральных происходит редко и бессистемно; в ядрах медиобазального гипоталамуса образуется РГ ЛГ, но выделение его носит эпизодический характер, синаптические связи между адренергическим и дофаминергическим нейронами неразвиты, секреция нейротрансмиттеров скудная (рис. 2.17).

## 2.4. ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Период полового созревания по времени занимает около 10 лет, возрастными границами его считают 7 (8)—17 (18) лет. В течение этого времени, помимо созревания репродуктивной системы, заканчивается физическое развитие женского организма: рост тела в длину, завершается окостенение зон роста трубчатых костей; формируется телосложение и распределение жировой и мышечной ткани по женскому типу.

Созревание репродуктивной системы — процесс длительный и сложный. Гипотезы о механизмах полового созревания, обсуждавшиеся в 60-х годах, исходили из традиционного представления о тормозящем влиянии церебральных структур (энфнфаза, заднего отдела гипоталамуса, лимбической системы) на гонадотропную функцию гипофиза до определенного возраста, по достижении которого тормозящее влияние прекращалось и увеличивалось выделение гонадотропинов аденогипофизом.

Наиболее логичной и стройной была гипотеза В. М. Дильмана (1958) об изменении порога чувствительности гипофизотропных структур гипоталамуса и гипофиза к эстрогенным гормонам яичников. Низкий уровень эстрогенов в детстве тормозит секрецию гонадотропинов. В пубертатном возрасте порог чувствительности гипофизотропных структур гипоталамуса снижается, выделение гонадотропинов увеличивается и опосредованно возрастает продукция эстрогенов яичников.

В 1971—1973 гг. В. И. Бодяжина, Л. Г. Тумилович и Н. М. Ткаченко, опираясь на данные о морфологическом развитии гипоталамуса [Боголепова И. Н., 1968], а также на результаты наблюдения на клинического течения периода полового созревания, определение экскреции гонадотропинов и данные электроэнцефалографии, подтвержденные электрофизиологическими исследованиями на неполовозрелых животных, выделили три периода созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Первый период — препубертатный (7—9 лет) — характеризуется усилением секреции и выделения гонадотропинов под влиянием нейросекреции гипоталамических структур, достигших определенной степени зрелости. Выделение гонадотропинов имеет ациклический эпизодический характер в виде выбросов через каждые 5—7 дней, секреция эстрогенов низкая.

Второй период — первая фаза пубертатного периода (10—13 лет). В этот период происходит формирование суточной цикличности и увеличение выделения гонадотропинов, под влиянием которых возрастает секреция гормонов яичников. Этот период заканчивается наступлением менархе.

Третий период — вторая фаза пубертатного периода (соответствует возрасту 14—17 лет). Формируется циклический характер выделения гонадотропинов, который характеризуется высоким (овуляторным) выбросом ЛГ и

ФСГ на фоне базальной секреции, имеющей относительно монотонный характер. Циклический характер приобретает нейросекреция гипоталамуса, гипофиза и яичников, менструальный цикл носит овуляторный характер.

Выделение указанных периодов основано на данных о степени зрелости гипоталамических структур, определяющих:

- а) в препубертатном периоде — ациклический выброс гонадотропинов;
- б) в первую фазу пубертатного периода — формирование ритма выделения гонадотропинов;
- в) во вторую фазу пубертатного периода — количественное увеличение выброса гонадотропинов и формирование циклического ритма их выделения.

Эта гипотеза подтвердилась исследованиями, выполненными в последние годы, когда были разработаны методы определения РГ ЛГ и ЛГ в плазме крови и доказано формирование цирхорального ритма секреции РГ Л Г в начале периода полового созревания. В настоящее время установлено, что период созревания репродуктивной системы определяется созреванием нейросекреторных структур медиобазального гипоталамуса. В гипоталамусе выделяют две анатомически разные системы нервных- клеток: к первой относятся нейроны, начинающиеся в гипоталамусе и имеющие немиелинизированные аксоны. К ним относятся нервные клетки, в которых синтезируются либерины, в том числе РГ ЛГ, а также туберогипофизарная дофаминергическая система, в нейронах которой образуется нейротрансмиттер — дофамин. Ко второй системе относятся находящиеся вне гипоталамуса нейроны, миелинизированные аксоны которых располагаются внутри гипоталамуса. Они передают норадренергические или серотонинергические импульсы к нервным клеткам, в которых образуются либерины, и регулируют их образование и выделение.

В пубертатном периоде начинается созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, происходит развитие терминальных окончаний аксонов и арборизация отростков нейронов. Благодаря этому развиваются синаптические связи и облегчается передача нервных импульсов в нейросекреторные нейроны, секретирующие РГ ЛГ, которые поступают с током крови по портальной системе в аденогипофиз.

Созревание включает также развитие рецепторов половых стероидов, прежде всего эстрадиола. Этот процесс в физиологических условиях начинается в раннем детстве и завершается в конце пубертатного периода.

По современным представлениям сложные физиологические процессы, протекающие в периоде полового развития, можно представить следующим образом (учитывая сложность этого процесса, допущена некоторая схематизация).

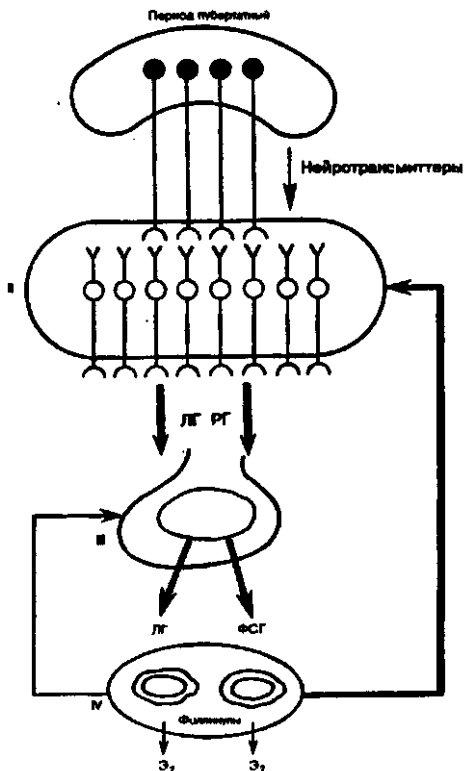
**В 7—9 лет (препубертатный период)** в гипоталамусе имеет место незначительное образование РГ ЛГ, выделение его носит эпизодический характер, синаптические связи между нейросекреторными нейронами развиты слабо, выделение незначительного количества ЛГ и ФСГ носит характер отдельных ациклических выбросов. Выделение эстрадиола весьма незначительно, однако механизм отрицательной обратной связи функционирует.

**В 10—13 лет (первая фаза пубертатного периода)** процесс созревания гипоталамических структур усиливается, образуется тесная синаптическая связь между клетками, секретирующими нейротрансмиттеры и либерины (РГ ЛГ, соматолиберин, кортиколиберин, тиролиберин). Секреция РГ ЛГ приобретает ритмичный характер, устанавливается циркадный (суточный) ритм выбросов РГ ЛГ, причем сначала эти выбросы происходят во время ночного

сна. Под влиянием увеличившегося выделения РГ ЛГ усиливается синтез гонадотропинов, выбросы которых также приобретают ритмический характер. Увеличение выбросов ЛГ и ФСГ стимулирует синтез эстрогенов в яичниках. Возрастает число рецепторов к половым стероидам в клетках всех органов репродуктивной системы, в том числе гипоталамусе и гипофизе. Чувствительность их к эстрадиолу в связи с этим изменяется. Достижение определенного высокого уровня эстрадиола в крови является сигналом к мощному выбросу гонадотропинов, который завершает созревание фолликула и выброс яйцеклетки. Первая менструация завершает первую фазу пубертатного периода.

В 14—17 лет (вторая фаза пубертатного периода) завершается созревание гипоталамических структур, регулирующих функцию репродуктивной системы. В этот период устанавливается стабильный ритм секреции РГ ЛГ. Выбросы его становятся более частыми и происходят каждые 70—100 мин в среднем один раз в час. Ритм этот получил название цирхорального (часового). Он формируется под влиянием церебральных структур и обусловлен генетически. Е. Knobil в работах 1974—1981 гг. доказал, что цирхоральный

Рис. 2.18. Функциональное состояние репродуктивной системы в периоде полового созревания:  
 I— ЦНС; II— гипоталамус;  
 III— гипофиз; IV— яичник



тип выделения РГ ЛГ является основой контроля гонадотропной функции адиогипофиза. В ответ на ритмичное выделение РГ ЛГ увеличивается выделение ЛГ и ФСГ, что приводит к усилению синтеза Ег в яичниках. Наступает момент, когда наряду с существовавшим еще в период антенатального развития механизмом обратной связи формируется механизм положительной обратной связи: достижение определенного уровня Е2 в крови является сигналом овуляторного выброса ЛГ и ФСГ на фоне постоянного цирхорального ритма их выделения (рис. 2.18). Во многих публикациях, посвященных периоду созревания репродуктивной системы, приводится схема Грумбаха (1974), иллюстрирующая формирование механизмов положительной и отрицательной обратной связи в течение первого и второго десятилетия жизни. На схеме (рис. 2.19) представлены функциональные изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в различные возрастные периоды.

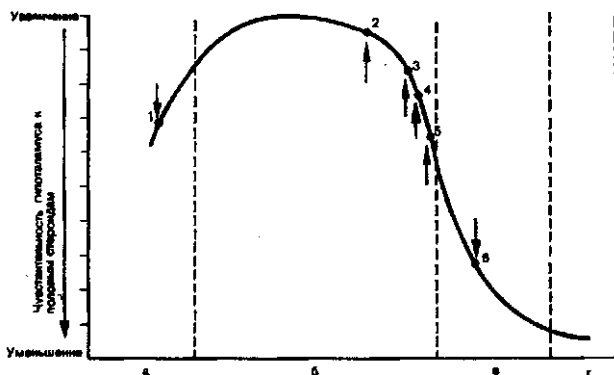


Рис. 2.19. Схема процесса созревания гипоталамо-гипофизарных механизмов регуляции функции яичников:

а — плод; б — детство; в — пубертатный период; г — репродуктивный период; / — созревание механизма отрицательной обратной связи; 2 — повышение выделения РГ ЛГ; 3 — повышение чувствительности гипофиза к РГ ЛГ, повышение уровня ЛГ; 4 — повышение чувствительности яичников к гонадотропинам, повышение уровня половых гормонов; 5 — увеличение выброса ЛГ во время сна; б — активация механизма положительной обратной связи

Течение физиологического периода полового созревания протекает в строго определенной последовательности. Так, в препубертатном периоде начинается «скачок» роста, появляются первые признаки феминизации фигуры, округляются бедра за счет увеличения количества и перераспределения жировой ткани, начинается формирование женского таза, увеличивается число слоев эпителия во влагалище, где появляются клетки промежуточного типа.

В первую фазу пубертатного периода (10–13 лет) начинается увеличение молочных желез — телархе; в клетках эпителия влагалища начинается пикиоз ядер, изменяется флора влагалища, появляются лактобациллы; начинается

оволосение лобка (11—12 лет) — пубархе. Завершает этот период наступление первой менструации — менархе (в возрасте около 13 лет), которая совпадает по времени с окончанием быстрого роста тела в длину.

Во вторую фазу пубертатного периода (14—17 лет) молочные железы и половое оволосение завершают развитие, последним заканчивается оволосение подмышечных впадин, которое начинается в 13 лет. Менструальный цикл приобретает овуляторный характер, происходит остановка роста тела в длину и окончательно формируется женский таз.

Увеличение матки начинается в 8 лет, но особенно интенсивно она увеличивается в 10—11 лет. В 12—13 появляется угол между телом и шейкой матки, матка занимает физиологическое положение (*anteflexio*) в малом тазу, и соотношение шейки и тела матки становится равным 3:1. Увеличение размеров яичников — процессе более постепенный: нарастание их массы в 11—12 лет совпадает с увеличением объема фолликулов (рис. 2.20). В пубертатном периоде также отмечается увеличение передней доли гипофиза и других эндокринных желез, функция которых определяется тропными гормонами гипофиза (рис. 2.21).

Рис. 2.20. Увеличение массы матки (1), яичников (2), объема фолликулов (3) в периоде детства и полового развития. На оси абсцисс — возраст в годах, на оси ординат — масса в граммах; объем фолликулов в тг

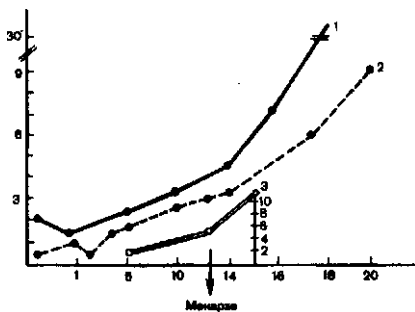
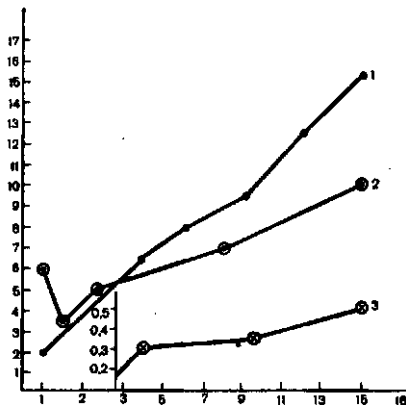


Рис. 2.21. Увеличение массы коры надпочечников (1), щитовидной железы (2), передней доли гипофиза (3) в периоде детства и полового развития. На оси абсцисс — возраст в годах, на оси ординат — масса в граммах



Развитие вторичных половых признаков и феминизация фигуры происходят под влиянием гормонов яичников и андрогенов надпочечников. На «скачок» роста также влияют половые стероиды, обладающие анаболическим действием: андрогены, ускоряющие рост скелета, и эстрогены, вызывающие созревание костной ткани и окостенение ростковых зон трубчатых костей.

Первые 1,5 года после менархе частота овуляторных циклов достигает 80 %. Примерно у Уз девушек первые 3—5 лет после менархе менструальные циклы характеризуются недостаточностью желтого тела, но чаще циклы бывают ановуляторными. Этим объясняется частота дисфункциональных маточных кровотечений в пубертатном возрасте.

Следует отметить, что на время наступления и течение периода полового созревания влияют многочисленные факторы, которые принято разделять на внутренние и внешние. К первым относятся наследственные, конституциональные, состояние здоровья и масса тела. Известно, например, что у девочек с большой массой тела менархе наступает раньше, чем у их сверстниц с меньшей массой. Менархе наступает при достижении массы тела  $47,8 \pm 0,5$  кг, когда жировой слой составляет 22 % от общей массы тела [Богданова Е. А. и др., 1984]. Колебания массы тела зависят от содержания жировой ткани. От возраста менархе до 18 лет у здоровых девушек содержание жировой ткани увеличивается на 4,5 кг. Так, в 16 лет содержание жировой ткани составляет 27 %, а в 18 лет — 28 % от общей массы тела. В жировой ткани происходит метаболизм эстрогенов, внегонадный их синтез, что приводит к возрастанию уровня эстрогенов, участвующих в процессах феминизации.

К внешним факторам, влияющим на наступление и течение периода полового созревания, относятся: климатические (освещенность, высота и ад уровнем моря, географическое положение), питание (достаточное содержание в пище белков, жиров, углеводов, микроэлементов и витаминов). Большая роль в течение пубертатного периода отводится таким заболеваниям, как заболевания сердца с сердечной недостаточностью, тонзиллиты, тяжелые желудочно-кишечные заболевания с нарушением всасывания, почечная недостаточность, нарушения функции печени. Перечисленные заболевания ослабляют организм девочки и тормозят нормальное течение процесса полового созревания.

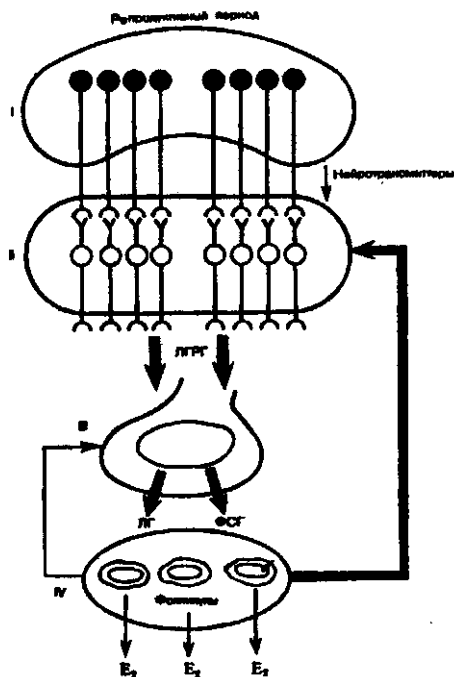
Первая овуляция является кульминационным периодом полового созревания, но половую зрелость еще не означает. Зрелость наступает к 16—18 годам, когда не только репродуктивная система, но и весь организм женщины окончательно сформирован и готов к зачатию, вынашиванию беременности, родам и вскармливанию новорожденного.

## 2.5. ПЕРИОД ПОЛОВОЙ ЗРЕЛОСТИ

Период половой зрелости, или репродуктивный, занимает около 30 лет — с 16—18 до 45 лет. Функцию репродуктивной системы, направленную на регуляцию овуляторного менструального цикла, у половозрелых женщин схематично можно представить следующим образом.

В нейронах медиобазального гипоталамуса происходит пульсирующая секреция РГ ЛГ в цирхоральном режиме. Из аксонов нервных клеток нейросекрет (РГ ЛГ) поступает в портальную систему и с кровью переносится в переднюю долю гипофиза. Образование двух гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) под влиянием одного РГ ЛГ объясняется различной чувствительностью к

нему клеток гипофиза, секретирующих ЛГ и ФСГ, а также различной скоростью их метаболизма: период полужизни ЛГ равен примерно 30 мин, ФСГ — около 3000 мин. ФСГ и ЛГ гуморальным путем стимулируют рост фолликула, синтез стероидов и созревание яйцеклетки. Повышение уровня  $E_2$  в преовуляторном фолликуле вызывает выброс ЛГ и ФСГ и овуляцию. Под влиянием ингибина тормозится выделение ФСГ. В клетках лютеинизированной гранулы под влиянием ЛГ образуется прогестерон. Уменьшение содержания  $E_2$  стимулирует выделение ЛГ и ФСГ (рис. 2.22).



**Рис. 2.22.** Функциональное состояние репродуктивной системы в периоде половой зрелости:

I — ЦНС; II — гипоталамус; III — гипофиз; IV — яичник

Репродуктивная система в этот период характеризуется определенными морфологическими параметрами. Строение наружных половых органов, влагалища, шейки, тела матки и яичников подробно описаны. Слизистая оболочка матки, влагалища, цервикального канала претерпевает циклические изменения в соответствии с фазами менструального цикла. Как морфофункциональный, так и гормональный характер этих изменений достаточно известен и многократно описан в руководствах по гинекологии.

На рис. 2.23 представлены циклические изменения в половых органах женщин репродуктивного возраста.



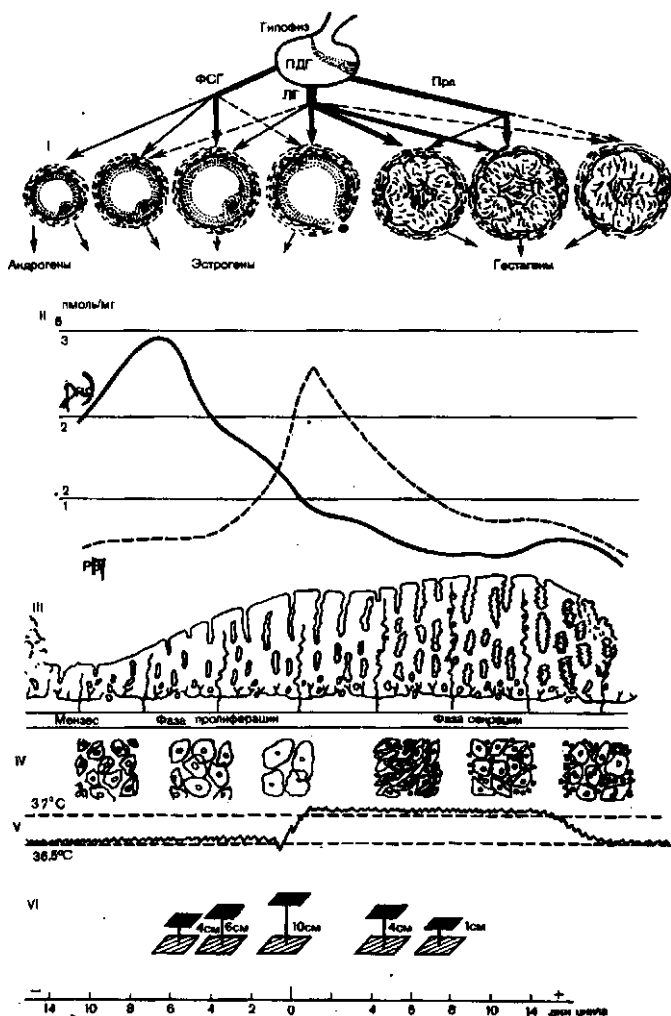


Рис. 2.23. Циклические изменения в органах репродуктивной системы в течение менструального цикла:

/— гонадотропная регуляция функции яичников, ПДГ— передняя доля гипофиза; //— содержание рецепторов прогестерона — РП (2, 4, 6; пунктирная линия) и эстрадиола—РЭ (/,,2, 3; сплошная линия); ///—циклические изменения эндометрия; IV— цитология эпителия влагалища; V— базальная температура; VI— натяжение цервикальной слизи

## 2.6. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Термины «климакс» и «менопауза» в последние годы употребляются все реже. Более принятой считается следующая терминология:

- пременопаузальный период — от 45 лет до наступления менопаузы;
- перименопаузальный период — пременопаузальный и два года после менопаузы;
- менопауза — последняя менструация, которая в среднем наступает в возрасте 50,8 года;
- постменопаузальный период — начинающийся после менопаузы и длящийся до смерти женщины.

Если возраст 75 лет, составляющий среднюю продолжительность жизни современной женщины, принять за 100 %, то длительность периодов различной функциональной активности репродуктивной системы можно выразить следующими цифрами: препубертатный период — 16 %, репродуктивный — 44 %, пременопаузальный — 7 %, постменопаузальный — 33 % [Напеев А., 1986].

**Перименопаузальный** период жизни характеризуется высокой социальной значимостью женщины, обусловленной накопленным опытом, знаниями и трудовым стажем. Вместе с тем в этом возрасте постепенно прогрессируют такие процессы, как снижение иммунной защиты и повышение частоты аутоиммунных болезней, повышается неинфекционная заболеваемость, снижается резистентность к колебаниям окружающей температуры и атмосферного давления (повышается метеолабильность), теряется основа костной ткани и развивается остеопороз, начинаются дегенеративные изменения в сердечно-сосудистой системе. Происходят сдвиги в метаболизме: повышается уровень липопротеидов низкой и очень низкой плотности, холестерина, триглицеридов, глюкозы в крови; нарастает масса тела за счет увеличения жировой ткани (гиперплазия адипоцитов). В женском организме все перечисленные физиологические процессы протекают на фоне выраженных изменений функционального состояния и структуры репродуктивной системы.

Согласно гипотезе, выдвинутой В. М. Дильманом в 1958 г. и затем развитой в последующих работах (1968, 1974 и 1983 гг.), старение гипоталамуса означает особый биологический феномен — повышение порога его чувствительности (т. е. снижение чувствительности) к эстрогенам. В работах В. М. Дильмана речь идет о чувствительности так называемого циклического центра секреции люлиберина медиобазального гипоталамуса, области, которая по современным представлениям является местом пульсирующей, цирхоральной секреции РГ ЛГ (см. главу 1). Это приводит к нарушению механизмов отрицательной обратной связи и увеличению выделения гонадотропинов. Факт увеличения выделения гонадотропинов в моче женщины пременопаузального возраста известен еще с 40-х годов и затем подтвержден исследованиями, проведенными в 50—70-х годах. Повышение образования и выделения гонадотропинов характерно для всего перименопаузального возраста. Повышение содержания ФСГ в крови начинается с 40 лет, ЛГ — с 45 лет. После менопаузы уровень ЛГ возрастает еще в 3 раза, а ФСГ — примерно в 14 раз по сравнению с секрецией их в репродуктивном периоде. Высокое содержание гонадотропинов в гипофизе позволяет использовать его для изготовления препаратов с активным гонадотропным действием и применять в клинике для стимуляции овуляции.

Учитывая данные о генетически запрограммированной на определенные возрастные границы пульсирующей секреции РГ ЛГ в гипофизотропной зоне гипоталамуса, можно полагать, что старение гипоталамуса есть постепенное

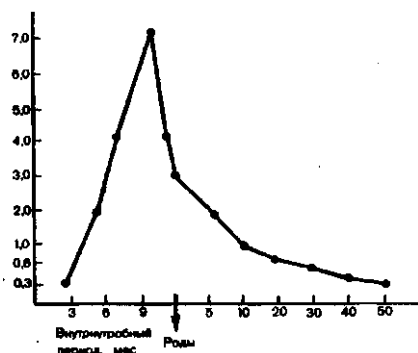


Рис. 2.24. Динамика содержания ооцитов в яичниках в антенатальном и постнатальном периодах жизни. На оси абсцисс — возраст в годах, на оси ординат — содержание ооцитов (млн)

ских и серотонинергических нейронов гипоталамуса и адгипоталамических структур. Очевидно, происходят возрастные изменения и в рецепторном аппарате — уменьшается число рецепторов эстрадиола в гипоталамусе, гипофизе и тканях-мишенях.

В течение всей жизни женщины в яичниках уменьшается число примордиальных фолликулов, содержащих ооциты; максимальное число ооцитов приходится на 20-ю неделю внутриутробной жизни — 7 млн, к 43 годам число ооцитов в среднем составляет всего 10 000 (рис. 2.24). В пременопаузальном периоде процесс гибели ооцитов и атрезии примордиальных фолликулов ускоряется. В фолликулах уменьшается число слоев гранулезы и тека клеток — основных источников стероидов. Подобных дистрофических процессов в строме яичников не происходит, и она длительное время сохраняет гормональную активность, секретируя андростендион и в очень незначительном количестве тестостерон.

Уменьшение образования эстрадиола в яичниках влияет на выделение гонадотропинов гипофизом. Нарушается механизм положительной обратной связи — не происходит овуляторного выброса ЛГ и ФСГ и, как следствие этого, нарушается процесс овуляции. На смену овуляторным циклам приходят циклы с недостаточностью желтого тела, затем ановуляторные. При отсутствии желтого тела синтез прогестерона резко снижается и возникает протестерондефицитное состояние — основная причина климактерических дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) из гиперплазированного эндометрия.

При физиологическом течении пременопаузального периода происходит постепенное уменьшение гормональной функции яичников, которая клинически характеризуется наступлением менопаузы.

Постменопауза. В постменопаузальном периоде жизни в репродуктивной системе женщины прогрессируют инволютивные изменения, значительно более интенсивные, чем в пременопаузальном периоде, так как протекают на фоне резкого снижения уровня эстрадиола. Старение органов репродуктивной системы определяется снижением регенеративного потенциала клеток. Стероидные гормоны (Ег), взаимодействуя с ДНК клетки, ста-

прекращение пульсирующего, ритмичного синтеза и выделения РГ ЛГ, которые усугубляют нарушения гонадотропной функции гипофиза, фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках. Несомненно, в этом процессе играют роль и такие компоненты репродуктивной системы, как и ейротрансмиттеры. В перименопаузальном периоде отмечается увеличение образования катехоламинов в тканях мозга [Worley R., 1981]; в глубоком постменопаузальном периоде — уменьшение образования дофамина, серотонина, норадреналина [Btisse E., 1986]. Можно полагать, что нарушение передачи нервных импульсов связано с возрастными дегенеративными изменениями в терминальных окончаниях дендритов дофаминергических

мулируют синтез специфических белков, активно участвующих в жизнедеятельности тканей-мишеней.

В первые годы после менопаузы продолжается образование половых стероидов, но синтез их значительно отличается от такового в репродуктивном и даже пременопаузальном возрасте. Основным путем образования эстрогенов становится экстрагландулярный, внеяичниковый путь образования эстрогенов из андрогенов. Андрогены (андростендиол и тестостерон), образующиеся в клетках стромы яичников, наиболее интенсивно ароматизируются в клетках жировой ткани в эстрон и *E<sub>2</sub>*. Если основным эстрогеном в репродуктивном периоде является *E<sub>g</sub>*, то в постменопаузальном — эстрон, биологическая активность которого значительно ниже. Основная часть эстрогена (98 %) образуется из андростендиона, секретирующегося в строме яичников. С возрастом секреция андростендиона в яичнике снижается, и из общего количества его, циркулирующего в крови, 30 % секретируется в яичниках, а 70 % — корой надпочечников.

В. Pгосоре (1968) выделил два типа морфологических изменений при старении яичников: первый тип — атрофические процессы захватывают все структуры яичников; второй тип — на фоне атрофических изменений отмечается умеренная гиперплазия стромы яичников. Этот тип яичников в постменопаузальном периоде выделяет больше андрогенов, которые внегонадным путем превращаются в эстрон.

Экстрагландулярный тип синтеза эстрогенов в постменопаузальном возрасте происходит путем ароматизации андростендиона в эстрон. Этот процесс наиболее интенсивно протекает в жировой ткани, усиливается при ожирении, заболеваниях печени, нарушении функции щитовидной железы.

Во всех органах репродуктивной системы происходят атрофические изменения: уменьшается масса матки, ее мышечные элементы замещаются соединительными; истончается за счет уменьшения числа слоев эпителий влагалища.

С. П. Красикова (1987) отмечает, что уменьшение размеров матки наиболее интенсивно протекает в первый год после менопаузы. За это время матка уменьшается в длину и ширину на 1 см, в переднезаднем размере — на 0,5 см. К 80 годам эхоскопические размеры матки составляют: длина — 4,3 см, ширина — 3,2 см, переднезадний размер — 2,1 см. Масса яичников к 50 годам уменьшается до 6,6 г, к 60 годам — до 5 г.<sup>3</sup> У женщин старше 60 лет масса яичников менее 4 г, а объем — около 3 см<sup>3</sup>, в то время как объем яичников у женщины репродуктивного возраста составляет в среднем 8,2 см<sup>3</sup>. Яичники постепенно сморщиваются за счет развития соединительной ткани, которая подвергается гиалинозу и склерозированию. Через 5 лет после наступления менопаузы в яичниках обнаруживаются только единичные фолликулы. При ультразвуковом исследовании толщина эндометрия в постменопаузе в среднем 3,1 мм (от 1 до 5 мм) [Narsi M. et al., 1991].

У 66 % больных климактерическим синдромом (КС) отмечается избыточное отложение подкожного жирового слоя, чаще ожирение имеет равномерный характер; у 40 % этих больных отмечена наследственная предрасположенность к ожирению. F. Bottiglioni и соавт. (1984) отметили увеличение массы тела у 49 % обследованных и установили корреляцию между избыточной массой тела, количеством потребляемых калорий, возрастом и уровнем образования. По-видимому, в увеличении массы тела в климактерическом периоде играют роль психосоциальные, гормональные и наследственные факторы.

В климактерическом периоде происходит ускорение свертываемости крови в основном за счет активации прокоагулянтного звена системы гемостаза (Макацария А. Д., Марченко Л. А., 1986), повышение функциональной ак-

тивности тромбоцитов за счет уменьшения частоты дезагрегации [Стан Т. Б. и др., 1983], структурной и хронометрической гиперкоагуляции, снижения антикоагулянтного потенциала крови [Маркорасян Р. А., 1982; Марченко Л. А., 1985]. При ожирении отмечается выраженное повышение свертываемости крови и сопутствующее снижение фибринолитической активности [F. Bottiglionì и соавт., 1984]. Прежде всего этому способствует возраст, а также гиперлипидемия. В этом же возрастном периоде снижается порог чувствительности организма к возникновению тромбозомболических осложнений, т. е. повышен разрешающий эффект триггеров тромбозов (травмы, операция, инфекция, заболевания почек и т.д.).

Кроме того, происходят атрофические изменения в тканях мочевого пузыря, уретры, мышц тазового дна. Эти процессы являются причиной нарушения функции мочевого системы, неудержания мочи при напряжении и опущения стенок влагалища, характерных для женщин постменопаузального возраста.

Существенно меняются все виды обмена, в том числе и минеральный. Важнейшим его последствием является остеопороз — снижение плотности костей в результате уменьшения количества костного вещества и недостаточного его обывзвествления. Потеря костной массы начинается в пременопаузальном возрасте, наибольшая скорость потери костного вещества приходится на 3—5-й годы после менопаузы. Процесс остеопороза протекает длительно и малозаметно. Выявить его рентгенологически можно только при потерях костной тканью не менее 30 % солей кальция. Половые гормоны оказывают активное влияние на процессы костеобразования, и снижение уровня эстрогенов является одной из основных причин остеопороза после менопаузы. Показана прямая коррелятивная связь между снижением уровня эстрогенов и уменьшением костного вещества и кальция в костях.

Для женщин постменопаузального возраста характерно увеличение выделения кальция с мочой, а также уменьшение его всасывания в кишечнике. О роли дефицита эстрогенов в развитии возрастного остеопороза, а также о возможных путях его профилактики свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, проведенных С. Christansen и соавт. (1982) и G. Jensen и соавт. (1982). Авторы показали, что у женщин, длительно принимавших эстрогеносодержащие контрацептивы, сохранность структуры костей и содержание кальция в них достоверно выше и соответственно клинические проявления остеопороза (переломы, боль и т.д.) встречаются достоверно реже. Риск перелома костей снижается на 13—50 %, а содержание минералов в костях увеличивается на 12 %.

Таким образом, в период постменопаузы происходит ряд процессов, которые, по существу являясь «физиологическими», приводят к развитию патологических состояний сердечно-сосудистой, обменной, костной и других систем организма. Эти процессы' протекают на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов — гормонов широкого биологического спектра действия. Разумеется, дефицит эстрогенов — далеко не единственная причина происходящих изменений, но эстрогены играют не последнюю роль в изменении гомеостаза при старении организма женщины.

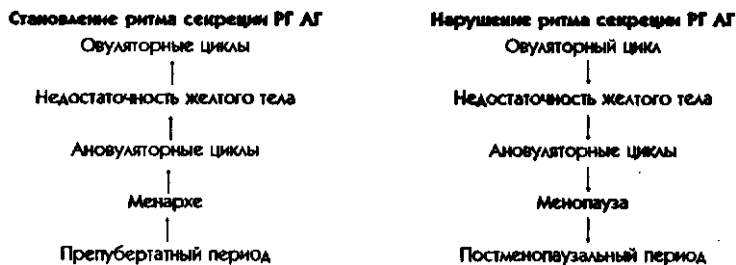
\* \* \*

В заключение главы о функциональном состоянии репродуктивной системы женщины в различные возрастные периоды еще раз выделим основные положения, характеризующие репродуктивную систему. Функциональное единство различных по своей структуре отделов ЦНС, эндокринных желез и органов-мишеней обеспечивается двумя основными факторами: передатчи-

ками нервных импульсов в межнейронных контактах ЦНС — нейротрансмиттерами и рецепторами гормонов, расположенными на мембране (рецепторы гонадотропинов), в цитоплазме и ядре (рецепторы половых стероидов) клеток тканей органов-мишей. Функциональная активность репродуктивной системы обусловлена генетически запрограммированным пульсирующим цирхоральным ритмом секреции РГ ЛГ в нервных клетках гипофизотропной зоны гипоталамуса. Созревание этой системы, так же как и ее старение, — процесс постепенный. Но протекают они в разной последовательности.

В период становления первыми морфологически созревают и становятся потенциально активными уже в антенатальном периоде эндокринные железы (яичники, гипофиз). Количественное увеличение секреции РГ ЛГ и формирование цирхорального его ритма начинаются в препубертатном возрасте и завершаются в период половой зрелости. Угасание функции репродуктивной системы начинается в пременопаузальном периоде, а прекращение ее наступает в постменопаузе. Механизмы старения репродуктивной системы имеют обратную последовательность по сравнению с процессами ее созревания и характеризуются постепенной потерей пульсирующего ритма секреции РГ ЛГ, что в конечном итоге приводит к уменьшению его выделения. Поскольку процессы овуляции и менструации являются основными клинически регистрируемыми свидетельствами функции репродуктивной системы, то процесс становления и увядания этой системы можно представить себе в виде схемы 2 (модификация таблицы G. Leyendecker и соавт., 1981).

СХЕМА 2



## 2.7. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Несмотря на сложность строения репродуктивной системы, основной формой ее нарушения является ановуляция. Клиническими формами проявления нарушения функции репродуктивной системы являются ановуляторное бесплодие и нарушения менструального цикла от аменореи до ациклических маточных кровотечений. В связи с этим классификация нарушений менструальной функции, основанная на клинической симптоматике нарушений цикла, не отвечает современным требованиям.

Наиболее рациональной и патогенетически обоснованной является классификация, предложенная В. Н. Серовым в 1978 г. Хотя автор и называет ее классификацией нарушений менструальной функции, по существу она является классификацией причин нарушения функции репродуктивной системы с описанием функционального состояния яичников, анатомических изменений в них и характера нарушений менструального цикла.

Таблица 2.7

## Классификация нарушения репродуктивной системы

Клиническое наименование		Уровень и характер поражения репродуктивной системы	Функциональное состояние яичников	Структура яичников	Характер нарушений менструального цикла		
<b>I. Нарушения ооцитов созревания:</b>							
1.	Преждевременное половое созревание:	Функциональные или органические нарушения гипоталамических структур	Овуляторные циклы	Соответствует репродуктивному возрасту	Регулярные менструации		
	изосексуальное					Яичники, феминизирующая опухоль	—
	гетеросексуальное (врожденный АГС)	Кора надпочечников, моногенная мутация Кора надпочечников, вирилизирующая опухоль	Соответствует детскому возрасту	Примордиальные и преантральные фолликулы	Аменорея первичная		
2.	Задержка полового созревания	Функциональные или органические нарушения гипоталамо-гипофизарных структур	Соответствует препубертатному возрасту	Примордиальные, преантральные, антральные фолликулы			
						3.	Отсутствие полового созревания: дисгенезия гонад:
	типичная чистая	Единичные примордиальные фолликулы					
	стертая						
смешанная	Элементы недоразвитой ткани яичек						

II 1	Клиническое наименование	Уровень и характер поражения репродуктивной системы	Функциональное состояние яичников	Структуре яичников	Характер нарушенный менструального цикла
II	НейрообменнО'Эндокринные синдромы:	<b>Функциональные или органические нарушения надгипоталамических, гипоталамических, гипофизарных структур</b>	<b>Ановуляция</b>		
1.	Связанные с беременностью: послеродовое ожирение			<b>Поликистозные яичники</b>	<b>Олигоменорея</b>
	послеродовый гиполитугитаризм			Преантральные, антральные; агрегирующие фолликулы	<b>Аменорея вторичная</b>
	гиперпролактинемия			<b>Поликистозные яичники</b>	<b>Аменорея вторичная, олигоменорея</b>
2.	Не связанные с беременностью: гиперпролактинемия: функциональная			Преантральные, антральные; агрегирующие фолликулы	<b>Аменорея вторичная</b>
	пролактинома гипофиза			Кистозная атрезия фолликулов, гиперплазия тека ткани, стромы; фиброз оболочки	<b>Олигоменорея, кровотечения</b>
	поликистозная болезнь яичников			<b>Овуляторные циклы</b>	<b>Регулярный цикл</b>
	предменструальный синдром;			<b>Ановуляция</b>	<b>Олигоменорея, аменорея вторичная</b>
	климактерический синдром			Поликистозные яичники	<b>Олигоменорея</b>
	постпубертатный АГС			<b>Овуляторные циклы</b>	<b>Регулярный цикл</b>
	альгоменорея функциональная	<b>Гиперпростагландинемия</b>	<b>Соответствует репродуктивному возрасту</b>		
	посткастрационный синдром	<b>функциональные нарушения гипоталамических структур</b>	<b>—</b>		



Клиническое наименование		Уровень и характер поражения репродуктивной системы	Функциональное состояние яичников	Структура яичников	Характер нарушений менструального цикла
III	Дисфункциональные маточные кровотечения: пубертатного периода (ювен ильные)	Функциональные нарушения гипоталамических и надгипоталамических структур	Ановуляция	Атрезирующие и персистирующие фолликулы	Ациклические кровотечения
	репродуктивного периода			Персистирующие фолликулы	
	пременопаузальные			Персистирующие и атрезирующие фолликулы	
IV	Ятрогенные заболевания: гиперстимуляция яичников	Яичники	Множественная овуляция	Множественные фолликулярные и текалوتينовые кисты, отек стромы	Аменорея вторичная
	гиперторможение	Передняя доля гипофиза			
V	Заболевания неустановленного генеза: синдром истощения яичников синдром резистентных яичников	Яичники, рецепторный аппарат (?)	Ановуляция	Примордиальные, преантральные фолликулы	
VI	Пороки развития и приобретенные заболевания:		Овуляторные циклы	Соответствует репродуктивному возрасту	Аменорея первичная
	гипатрезии	Девственная плева, влагалище			
	аплазии	Матка, шейка матки, влагалище			
	внутриматочные синехии (синдром Ашермана)	Эндометрий			Аменорея вторичная

Причиной нарушений функции репродуктивной системы в большинстве случаев автор считает первичные отклонения в гипоталамо-гипофизарной регуляции, которая всегда сопровождается клинической симптоматикой дисэнцефальных сдвигов [Серов В. Н., 1984].

Классификация нарушений репродуктивной системы, дополненная полученными за прошедшее десятилетие данными, расширившими наши представления о некоторых патогенетических механизмах, представлена в табл. 1.7. Как следует из приведенной классификации, нарушения функции яичников, менструального цикла и бесплодие являются симптомами, общими для различной патологии, и даже основная морфологическая характеристика яичников имеет много общего при разных патологических состояниях репродуктивной системы. Лишь ановуляция является универсальным выражением нарушения репродуктивной функции яичников.

В представленной классификации сознательно оставлены некоторые допущения. В частности, не представлены отдельно нарушения репродуктивной системы при ожирении и потере массы тела, острых стрессах, так как патогенетические механизмы этих нарушений описаны в нейрообменно-эндокринных синдромах. Не представлены нарушения репродуктивной системы при заболеваниях щитовидной железы, поскольку эти сведения выходят за рамки задач, поставленных в руководстве по неоперативной гинекологии. Не выделены постме нопаузальные кровотечения, являющиеся следствием органических заболеваний матки и яичников; по этим же соображениям не выделена вторичная (органическая) альгоменорея. Постпубертатный аденогенитальный синдром лишь условно можно отнести к нейроэндокринным синдромам, поскольку эта форма гиперадрогении является следствием мутационной, так же как и врожденный аденогенитальный синдром. Однако эта патология, как правило, проявляется в репродуктивном возрасте и характеризуется нарушением гонадотропной функции, что и позволяет ее условно отнести к нейроэндокринным синдромам. Функциональная алодисменорея также условно отнесена к нейроэндокринным синдромам, поскольку эндокринная функция яичников при этом не страдает. (Гиперпростагландинемия — повышение образования и содержания в крови тканевых гормонов простагландинов — рассмотрена нами в числе эндокринных синдромов.)

Хотелось бы убедить читателей в нецелесообразности и неоправданности построения классификации, за основу которой взят характер менструальных нарушений, поскольку они ни в коей мере не отражают существа патологических процессов в репродуктивной системе.

Многолетний опыт практической гинекологии свидетельствует о том, что нарушения функции репродуктивной системы чаще являются следствием нарушения функции высших регулирующих механизмов. В последние годы появились многочисленные клинические доказательства этого. Так, введение синтезированного РГ ЛГ внутривенно в цирхоральном режиме в течение определенного времени вызывает овуляцию при различных формах гипоталамической аменореи, гиперпролактинемии, болезни поликистозных яичников, задержке полового созревания. В свою очередь, нарушения фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках становятся причиной таких заболеваний, как гиперплазия и предрак эндометрия, миома матки, способствуют развитию эндометриоза и фиброзно-кистозной мастопатии. Таким образом, функциональные нарушения вызывают морфологические изменения в тканях-мишенях, которым соответствует определенная клиническая картина.

### **ГЛАВА 3**

## **НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

К нарушениям развития половой системы относятся:

1) аномалии полового развития без нарушения половой дифференцировки (преждевременное половое созревание, задержка полового созревания); .

2) аномалии полового развития, сопровождающиеся нарушением половой дифференцировки (врожденный аденогенитальный синдром — АТС, дисгенезия гонад, пороки развития матки и влагалища).

Частота аномалии развития половой системы составляет около 2,5 %. Хромосомная и генная патология является причиной примерно 30 % нарушений полового развития. Определенную роль играет наследственная предрасположенность, проявляющаяся при действии повреждающего фактора внешней среды. К таким повреждающим факторам относятся: физические (ионизирующая радиация, гипоксия, экстремальные термические и механические воздействия); химические (алкоголь, наркотики, ряд химических соединений, угнетающих ферментные системы, синтез белков и другие процессы); биологические — бактерии, вирусы (краснуха, цитомегалия и др.); некоторые лекарственные препараты, особенно при приеме их в несоответствующих дозах в ранние сроки беременности. В эксперименте показана роль авитаминоза и других нарушений обмена веществ в возникновении этой патологии.

Клинические наблюдения указывают на более высокий процент аномалий развития половой системы у потомства больных родителей (алкоголизм, эндокринные заболевания и др.) по сравнению с этими показателями в популяции. У пожилых родителей рождение детей с аномалиями развития наблюдается значительно чаще, чем у молодых.

Как известно, закладка половых органов происходит в первые недели беременности, а интенсивное их развитие отмечается в 8—12 недель. В соответствии с этим пороки развития половых органов формируются в указанные сроки внутриутробной жизни. Так, пороки развития матки образуются на 8—10-й неделе беременности, когда происходит слияние средней трети парамезонефральных (мюллеровых) протоков; пороки развития влагалища формируются позднее, как результат нарушения слияния и канализации нижних отделов парамезонефральных протоков.

Очень редко встречается полное отсутствие (аплазия) тех или иных половых органов. Нередко наблюдается удвоение внутренних половых органов, например матки и влагалища. К аномалиям относятся и остановка развития формирующегося органа на ранней стадии, что определяет рудиментарное его строение (рудиментарная матка, рудиментарный рог матки). Аномалии развития половых органов нередко сопровождаются нарушением функций репродуктивной системы: нарушением характера менструаций (олигоменорея, альгодисменорея, аменорея), репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности), половой функции (препятствия к половому акту и др.).

Порокам развития половых органов часто сопутствуют аномалии развития мочевой системы, что объясняется общностью основных этапов их развития на стадии раннего эмбриогенеза и анатомической близостью закладок половых и мочевых органов. Пороки развития мочевой системы наблюдаются у 30—58 % женщин с аномалиями строения половых органов (например, являются рудиментарно замкнутое влагалище и аплазия почки на этой же стороне).

Поскольку пороки развития матки и влагалища лечатся оперативно, в настоящее время они рассматриваться не будут.

Физиологический процесс полового развития протекает в определенной генетически закодированной последовательности, начинаясь в начале второго десятилетия жизни и заканчиваясь к 16—17 годам. Физиология полового развития описана в главе 2. Его нарушения могут быть следствием органических и функциональных изменений ЦНС, количественной и структурной аномалии половых хромосом, анатомической и функциональной патологии эндокринных желез (надпочечников и яичников). Нарушения полового развития могут быть не только признаком патологии структуры и функции репродуктивной системы, но и симптомом, угрожающим здоровью и жизни женщины.

К нарушениям полового развития относятся преждевременное половое развитие (ППР), задержка полового развития (ЗПР), отсутствие полового развития и гермафродитизм — нарушения половой дифференцировки с несоответствием строения наружных, внутренних половых органов и половых желез.

### 3.1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

ППР клинически может проявляться в виде гетеросексуальной формы (ППР по женскому типу) и в виде гомосексуальной формы (ППР по мужскому типу).

#### 3.1.1. Гомосексуальное преждевременное половое развитие

Преждевременным половым развитием называют появление вторичных половых признаков и менструаций у девочек в возрасте до 8 лет. ППР относится к редкой форме аномалий развития, частота его не превышает 2,5 % среди гинекологических заболеваний у девочек. Несмотря на интерес исследователей и клиницистов к этой патологии, вопросы этиологии и патогенеза ППР все еще недостаточно изучены. Клиническая картина ППР подробно освещена в работах Л. Г. Тумилович (1971), М. А. Жуковского (1982), L. Wilkins (1983), W. Blunk (1981), A. Huber, G. Hirsch (1981). Все эти исследования были выполнены в детских отделениях эндокринологических и гинекологических клиник.

#### **Церебральная форма истинного преждевременного полового развития.**

Церебральную форму называют истинным ППР, подчеркивая этим, что при нарушениях ЦНС в процесс вовлекаются гипофизотропные структуры гипоталамуса, в которых начинается преждевременная секреция РГ ЛГ, стимулирующая образование и выделение гонадотропинов гипофизом. Это в свою очередь вызывает созревание фолликулов, усиление секреции эстрогенов в яичниках, т. е. функционирование всех уровней репродуктивной системы.

Церебральная патология у девочек с ППР может иметь органический или функциональный характер. Клиническим критерием для определения харак-

тера нарушений ЦНС при этом служат проявления и тяжесть неврологических и психических изменений.

Причинами органических поражений ЦНС являются:

- анте-, интранатальная патология и в первую очередь асфиксия, родовая травма; отягчающими моментами являются недоношенность и гипотрофия плода при тяжелых формах токсикозов беременности;
- тяжелые интоксикации и инфекции в течение первого года жизни ребенка (диспепсия, дизентерия, часто осложненная пневмонией);
- церебральные инфекции — менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты.

Наиболее частым путем вовлечения гипоталамуса в патологический процесс является внутренняя гидроцефалия, растягивающая дно III желудочка мозга, являющегося верхней границей гипоталамуса.

К редким органическим поражениям нервной ткани относятся опухоли мозга: астроцитомы, ганглионевромы, эпилептиформы и особый вид новообразования гипоталамуса — гамартома, по строению сходная со структурой синего бугра гипоталамуса. При органическом поражении мозга ППР, как правило, развивается после появления или на фоне церебральной и неврологической симптоматики.

Нарушения ЦНС функционального характера возникают после перенесенных в первые годы жизни (2-4 года) инфекционных заболеваний, интоксикаций. Одна из наиболее частых причин — тонзиллогенная инфекция, играющая важную роль в развитии иейрозидокриных нарушений у детей. Особая уязвимость гипоталамических структур ЦНС наблюдается у детей, перенесших неблагоприятные воздействия в анти- и интранатальном периоде развития (токсикозы беременности, соматические заболевания матери во время беременности, осложненные роды).

Нарушения ЦНС функционального характера протекают с весьма скудной неврологической симптоматикой. При тщательном неврологическом обследовании выявляются анизорефлексия, анизокория или другие симптомы нарушения черепных нервов. При функциональных изменениях ЦНС у больных отмечаются обменные и вегетативные нарушения: субфебрилитет, гипергидроз, акроцианоз, ожирение. Нередко единственным указанием на вовлечение диэнцефальных структур мозга являются данные электроэнцефалограммы. Это позволило рассматривать ППР на фоне функциональных нарушений ЦНС как одну из форм нейроэндокринного синдрома у детей [Ткаченко Н. М., Тумилович Л. Г., 1971].

Церебральное ППР протекает в виде полной или неполной формы. Для полной формы характерно развитие вторичных половых признаков и менструации. При этом последовательность появления, развития вторичных половых признаков и наступление менархе не отличается от таковых при физиологическом половом созревании. Темпы развития вторичных половых признаков при полной форме ППР значительно опережают темпы их развития при своевременном половом развитии. В соответствии с ускорением полового созревания отмечается ускорение и физического развития. Девочки растут быстро вследствие ускоренного роста костей. При этом темп созревания — окостенения эпифизарных зон роста трубчатых костей — опережает темп их роста. У девочек с полной формой ППР в первое десятилетие жизни длина тела достигает 150—155 см и далее они не растут (рис. 3.25). Телосложение их по достижении возраста 14—15 лет имеет специфические черты: относительно короткие руки и ноги при длинном туловище. Это объясняется тем,

что окостенение эпифизов трубчатых костей заканчивается раньше, чем прекращается рост позвоночного столба.

У девочек с полной формой ППР костный или биологический возраст резко опережает календарный. Менархе наступает у них после появления на рентгенограмме кистей рук гороховидной кости у головки первой пястной кости. Менструальный цикл имеет овуляторный характер.

К редким формам церебрального ППР относится преждевременное половое созревание в сочетании с фиброзной дисплазией костей и асимметричной пигментацией кожи — так называемый синдром Олбрайта—Брайцева. Причины развития костной патологии (переломов, дисплазии костей, разрежения костной ткани) трудно объяснимы, поскольку эта патология протекает на фоне повышения уровня эстрогенов, которые, как известно, усиливают процессы кальцинации костей и костеобразования. Отмечено, что процесс патологии костной ткани с возрастом иногда самостоятельно затихает [Брайцев В. Р., 1954]. Эта форма ППР бывает только у девочек, во всей мировой литературе не описано ни одного случая заболевания мальчиков. Наряду с ППР и патологией костей у больных на коже имеются большие асимметрично расположенные пигментные пятна, обычно на груди или спине (рис. 3.26).



Рис. 3.25. Полная форма изосексуального ППР. Девочка 10 лет. Менархе в 6 лет. Длина тела 152 см, костный возраст 18 лет (наблюдение М. Г. Мороз).



Рис. 3.26. Синдром Олбрайта-Брайцева. ППР у девочки 4 лет. На коже асимметричные пигментные пятна с неровными контурами (наблюдение Л. Г. Тумилевич).

При неполной форме ППР наблюдается различная степень развития вторичных половых признаков при отсутствии менструаций. Отмечается ускоренное физическое развитие, прежде всего ускорение роста в длину. Скорость роста трубчатых костей и скорость окостенения их эпифизов совпадают. Поэтому девочки с неполной формой ППР, достигнув репродуктивного возраста, по росту и телосложению не отличаются от женщин, половое развитие которых началось своевременно. Если при полной форме ППР темп полового развития ускорен, то при неполной он удлинит и иногда превосходит время физиологического развития в 2 раза [Мороз М. Г., 1987].

Вариантами неполной формы ППР являются выделяемые некоторыми авторами преждевременное развитие полового оволосения (premature pubarche) и преждевременное развитие молочных желез (premature thelarche). Неполная форма ППР представляет собой как бы растянутую во времени первую фазу периода полового созревания. Менархе у девочек с неполной формой ППР наступает в 10—11 лет.

**Конституциональная форма истинного преждевременного полового развития.** При этой форме ППР не удастся выявить неврологической, церебральной или какой-либо иной патологии. Преждевременным является только возраст, в котором начинается процесс полового созревания. Темп и последовательность этого процесса не нарушаются. При этом длительность полового созревания соответствует таковому при физиологическом течении пубертатного периода. Оно протекает гармонически и является как бы сдвинутым во времени процессом полового развития. Поскольку сроки созревания, нейросекреторных структур гипоталамуса генетически запрограммированы, можно предположить, что при конституциональной форме ППР имеются генетически обусловленные отклонения от этой программы. Процесс формирования цирхорального ритма секреции РГЛГ — пускового механизма репродуктивной системы — происходит не во вторую, а в **первую** декаду жизни. Косвенным подтверждением этого предположения является семейный, наследственный характер конституционального ППР.

**Яичниковая форма, ложное преждевременное половое созревание.** Яичниковая форма ППР обусловлена секрецией половых гормонов опухолью ткани яичников. Секретия эстрогенов тканью опухоли имеет автономный характер. При этом гипоталамические структуры и гипофиз остаются незрелыми и не выделяют РГЛГ и гонадотропных гормонов. Поэтому эта форма ППР, называется ложной.

Чаще всего ППР вызывают гранулезоклеточные и гранулезотеклоклеточные опухоли яичников, продуцирующие эстрогенные гормоны. Величина гранулезо-, теклоклеточных опухолей варьирует от микроскопических до заполняющих весь малый таз. Большинство исследователей рассматривают гранулезоклеточную опухоль как потенциально злокачественную.

Значительно реже ППР вызывают тератобластомы и хорноэпителиомы с элементами тератобластом. В этих опухолях, содержащих ткани различной степени зрелости, находится хориальная ткань, секретирующая гонадотропные гормоны, которые оказывают стимулирующее влияние на синтез стероидов в яичниках.

При гормонально-активных опухолях яичников клиническая картина ППР отличается от таковой при церебральной форме заболевания. Основное отличие состоит в том, что первым симптомом ложного ППР обычно являются менструальноподобные выделения ациклического характера при слабо развитых вторичных половых признаках. Развитие наружных и внутренних половых органов соответствует таковому у девочек в конце первой фазы пубертатного

периода. Отмечается утолщение девственной плевы, слизистой оболочки влагалища, скопление цервикальной слизи в наружном зеве шейки матки, полагается угол между телом и шейкой матки. В то же время длина, масса тела, костный возраст девочек с гормонально-активными опухолями яичников не превышают нормативы календарного возраста.

Таким образом, для ложного ППР, обусловленного гормонально-активной опухолью яичников, характерно нарушение последовательности развития признаков полового созревания — первым симптомом являются менструальноподобные выделения при отсутствии признаков ускорения физического развития. Появление менструальноподобных выделений у девочек в возрасте до 8 лет побуждает родителей немедленно обратиться к врачу. Поэтому от начала гормональной секреции опухолевой тканью до обращения к врачу проходит мало времени и вторичные половые признаки не успевают развиться.

Причиной ППР могут быть также фолликулярные кисты яичников. Источником эстрогенов являются, очевидно, клетки гранулезы, выстилающей внутреннюю оболочку фолликулярной кисты. Подтверждением гормональной активности подобных кист являются соответствующее возрасту состояние вторичного яичника, обнаруживаемое при оперативном лечении, и прекращение симптомов ППР после удаления фолликулярной кисты. Размеры этих кист незначительны и достигают 3—4 см в диаметре. Кисты могут подвергаться самостоятельному обратному развитию в течение 1,5—2 мес., при этом исчезают признаки ППР [Бодяжина В. И. и др., 1973]. Для клинических проявлений ППР на фоне фолликулярных кист характерны скудные сукровичные выделения из половых путей, проявления эстрогенового влияния на состояние половых органов: утолщение кожи вульвы, увеличение складчатости влагалища; отмечается слабopоложительный симптом «зрачка», однако размеры матки не увеличиваются. Отмечаются начальные стадии развития молочных желез (набухание сосков) и полового оволосения, но ускорения физического развития не происходит. Поскольку эти явления исчезают после самостоятельного обратного развития фолликулярной кисты, эта форма ППР была названа транзиторной.

Диагностика преждевременного полового развития не представляет затруднений. Обычно диагноз ставят при объективном осмотре ребенка. Причину, вызвавшую гиперэстрогению, установить сложнее. Тщательное обследование девочек включает: гинекологическое исследование с подробной регистрацией состояния вульвы, шейки матки, симптома «зрачка», натяжения шеечной слизи, кольпоцитологии. Важное значение для диагностики имеют данные о динамике полового развития. Как указывалось, темп и последовательность развития сохраняются при конституциональной форме ППР. При церебральной полной форме темпы полового развития ускорены, последовательность не изменена. Для неполной формы ППР характерно замедление темпов полового развития. При яичниковой форме последовательность полового развития нарушена: первыми появляются кровянистые менструальноподобные выделения.

Девочкам с клиническими проявлениями ППР показано обследование у детских гинекологов для своевременного выявления причин, вызвавших эту патологию развития. К числу обязательных методов обследования относятся:

- 1) ультразвуковое исследование органов малого таза;
- 2) лапароскопия при сомнительных данных ультразвукового исследования;
- 3) неврологическое исследование с применением ЭЭГ и РЭГ;
- 4) определение содержания гонадотропинов в плазме крови;
- 5) определение костного возраста (рентгенография костей рук и черепа).



При УЗИ органов малого таза большую помощь оказывают исследования Н. С. Мартыш (1985), определившей возрастные нормативы размеров матки и яичников с первых лет жизни до периода полового созревания.

При подозрении на гормонально-активную опухоль яичников и если данных, полученных при УЗИ, недостаточно, производят лапароскопию, уточняющую размеры яичников и их макроскопическое строение.

Из гормональных исследований информативно только определение уровня гонадотропинов в крови. При истинном ППР — церебральном или конституциональном — уровень ЛГ и ФСГ повышен и соответствует такому в пубертатном возрасте; при ложном ППР, обусловленном автономной секрецией эстрогенов опухолевой тканью яичников, гонадотропины в крови определяются в ничтожных количествах, соответствующих календарному возрасту детей. Определение эстрогенов можно использовать в качестве дополнительного метода обследования, так как о повышенном количестве эстрогенов свидетельствуют клинические симптомы и такие простые тесты, как определение КПИ и индекса созревания в клетках эпителия влагалища.

Лечение. Вопросы терапии ППР имеют два аспекта: лечение патологии, вызвавшей ППР, и торможение процесса ППР.

При церебральной форме ППР, обусловленной последствиями нейроинфекции, родовой травмы, асфиксии, лечение представляет чрезвычайно сложную задачу. Большая роль отводится профилактике асфиксии и родовой травмы. Правильное ведение беременности и родов предотвращает нарушения ЦНС, для лечения многих из которых невропатологи все еще не имеют эффективных средств.

В целях торможения процесса полового созревания появилась возможность блокировать действие гормонов на ткани-мишени. Применение таких препаратов, как медроксипрогестерона ацетат, приводит к обратному развитию молочных желез, незначительному торможению роста и прекращению менструаций. Применяется препарат в дозе 100—200 мг 1 раз в 2 недели в течение 6 мес. Несмотря на то, что с момента внедрения этого препарата прошло около 20 лет, широкого применения он не получил.

В последние годы для подавления преждевременной активности нейроэндокринных структур гипоталамуса и гонадотропных клеток гипофиза применяются синтетические агонисты РГ ЛГ. Действие препаратов основано на блокаде рецепторов ЛГ и ФСГ, вследствие чего выделение их из передней доли гипофиза резко снижается, что приводит к прекращению преждевременной гормональной активности яичников.

При разработке методов лечения ППР необходимо иметь в виду следующее.

1. При церебральных формах ППР терапия должна быть направлена на текущие или резидуальные процессы, вызвавшие изменения в структуре и функции церебральных тканей. Эта терапия проводится и контролируется совместно с невропатологами и психоневрологами.

2. Данные катамнеза девочек с церебральной формой ППР свидетельствуют о том, что в детородном возрасте репродуктивная функция у них не нарушена. В связи с этим правомочно задать вопрос: стоит ли добиваться временного торможения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и не приведут ли попытки торможения к нарушению репродуктивной системы и дальнейшей жизни?

3. Нелеченные девочки с конституциональной формой и ППР церебрального генеза, став взрослыми, отличаются от сверстниц только относительно низким ростом (150—155 см) и диспластичным телосложением (относительно короткие конечности при длинном туловище).

Вопрос о торможении процесса ППР возникает в связи с тем, что дети могут быть травмированы своим необычным для данного возраста видом и особым отношением сверстников и взрослых. В подобной ситуации целесообразнее избрать путь немедикаментозного воздействия и постараться отвлечь девочек от сознания своей исключительности беседой, разъяснением, даже временной изоляцией от детского коллектива.

Все сказанное относится только к конституциональной и церебральной формам ППР. Опухоли яичников подлежат удалению с последующим тщательным гистологическим исследованием. Хотя есть мнение о потенциальной злокачественности гранулезоклеточных опухолей у девочек, удаляют только пораженный яичник. В течение 2 мес. все симптомы ППР претерпевают обратное развитие и прекращаются менструальноподобные выделения. Процесс полового созревания наступает в обычные возрастные сроки.

Фолликулярную кисту яичников, вызвавшую симптомы ППР, по современным представлениям, удалять не рекомендуется. По данным наших наблюдений, в течение 2 мес. киста, обычно не превышающая 3—4 см в диаметре, претерпевает обратное развитие, после чего исчезают вызванные ею симптомы.

Обследование и лечение девочек с ППР необходимо проводить в условиях крупных стационаров, оснащенных соответствующим оборудованием и имеющих квалифицированных специалистов. ППР — весьма редкая патология, и концентрация таких детей в крупных стационарах соответствующего профиля трудности не представляет.

### 3.1.2. Гетеросексуальное преждевременное половое развитие

Гетеросексуальное ППР называют появление признаков полового созревания противоположного (мужского) пола у девочек в первом десятилетии жизни. Наиболее частой клинической формой гетеросексуального ППР является патология, получившая название «адреногенитальный синдром» (АГС), который известен среди клиницистов как врожденная гиперплазия надпочечников, ложный женский гермафродитизм или преждевременное половое созревание девочек по гетеросексуальному типу.

Систематическое изучение АГС у женщин началось в 60-х годах одновременно с углубленным изучением функции надпочечников. Большой вклад в эти исследования внесли М.А.Жуковский (1982), А. Crollman (1969) и L. Wilkins (1963).

Онтогенез, структура и функция надпочечников. Надпочечники относятся к числу важнейших эндокринных желез, без которых жизнь невозможна и функция которых заключается в поддержании гомеостаза. Масса надпочечников составляет 10 г, длина 4,5 см, ширина 0,6 см; правый надпочечник имеет треугольную форму, левый — форму полумесяца. Гистологическое строение надпочечников характеризуется наличием фиброзной капсулы и клеточных зон: верхней — клубочковой, промежуточной — пучковой и нижней — сетчатой. Под ними расположен мозговой слой надпочечников, представляющий собой эндокринную ткань, секретирующую катехоламины (адреналин, норадреналин), не имеющие прямого отношения к функции репродуктивной системы. По существующим представлениям, синтез стероидов в коре надпочечников происходит таким образом, что в клубочковой зоне образуются минералокортикоиды (кортикостерон и дезоксикортикостерон), в пучковой зоне — глюкокортикоиды (основной у человека — кортизол), в сетчатой зоне образуются половые стероиды — андрогены и в незначительном количестве эстрогены.

Функция коры надпочечников, как и гонад, регулируется по принципу

обратной связи. Уровень кортизола оказывает регулирующее влияние на выделение аденокортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза: повышение уровня кортизола тормозит, снижение — стимулирует выделение АКТГ. Синтез АКТГ в гипофизе регулируется, как и синтез гонадотропинов, релизинг-гормоном гипоталамуса — кортиколиберином.

Так же как половые железы, кора надпочечников является гормоально-активным органом еще во внутриутробном периоде. У эмбриона 5—6 недель происходит закладка коры надпочечников из складки мезодермы (эпителиальная ткань) вблизи краниального полюса мезенефроса. При длине эмбриона 12 мм кора надпочечников четко выражена; мозговой слой надпочечников появляется при длине эмбриона 18 мм, у которого клетки образуются из той же ткани, что и нервные ганглии. Кора надпочечников плода состоит в основном из сетчатой зоны, в которой синтезируются половые стероиды; в период внутриутробной жизни эта зона носит название плодовой. К 12-й неделе развития плода размер надпочечников плода больше, почки, к 24-й неделе — в 2 раза меньше, при рождении — в 3 раза меньше почки. Сразу после рождения ребенка размеры надпочечников значительно уменьшаются за счет кровоизлияния в ткань фетальной зоны. У взрослого человека масса надпочечников в 28 раз меньше почки (рис. 3.27).

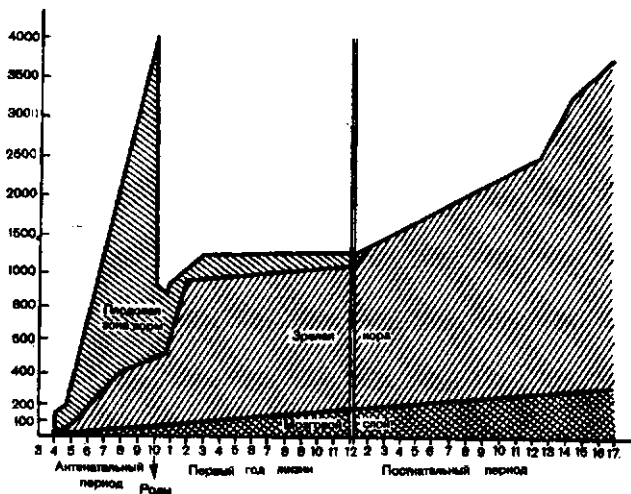


Рис. 3.27. Соотношение коркового и мозгового слоев надпочечников в антенатальном периоде, в периоде детства и полового созревания. На оси ординат — объем надпочечников (мг), на оси абсцисс — периоды развития (антенатальный — в лунных месяцах, первый год жизни — в календарных месяцах, далее — годы).

В период внутриутробной жизни фетальная зона коры надпочечников является частью фетоплацентарной системы, состоящей из надпочечников плода и матери, печени плода и матери, и играет важнейшую роль в ее функции. В фетальной зоне образуется дегидроэпиандростерон (ДЭА) и дегидроэпиандростерона-сульфат (ДЭА-С), которые под влиянием ферментов плаценты превращаются в основной гормон — протектор беременности зстриол. После рождения и прекращения существования фетоплацентарной системы в пло-

довой коре надпочечников происходят кровоизлияния и она резко уменьшается в размерах. В детском возрасте роль сетчатой зоны коры надпочечников, секретирующей андрогены и эстрогены, незначительна. В физиологических условиях активация синтеза андрогенов происходит в начале препубертатного периода, когда андрогены надпочечников участвуют в «скачке» роста и развитии полового оволосения — так называемый период адренархе. Умеренная активация функции сетчатой зоны наблюдается в постменопаузе, во время угасания функции яичников.

Этиология, патогенез. АГС является следствием врожденного дефицита ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов надпочечников. Этот генетический дефект имеет рецессивный путь наследования, носителями дефектного гена могут быть и мужчины, и женщины.

Гиперпродукция андрогенов в коре надпочечников при врожденном АГС является следствием мюногенной мутации, врожденного генетически обусловленного дефицита ферментной системы С21-гидроксилазы. При этом нарушается синтез кортизола — основного глюкокортикоидного гормона коры надпочечников, образование которого уменьшается. При этом по принципу обратной связи возрастает образование АКТГ в передней доле гипофиза и усиливается синтез предшественников кортизола, из которых вследствие дефицита энзима образуются андрогены.

Основным субстратом стероидных гормонов в надпочечниках (как и в яичниках) является холестерин, из которого через прегнеиолон образуются 3 основные группы стероидов с различным биологическим действием: 1) минералокортикоиды, регулирующие водный и минеральный обмен (клубочковая зона); 2) глюкокортикоиды, участвующие в белковом, жировом, углеводном обмене, обладающие массивным противовоспалительным и тормозящим иммунные реакции действием, играющие ведущую роль в процессах адаптации организма (пучковая зона); 3) гормоны сетчатой зоны — андрогены (сильные — тестостерон, слабые — ДЭА, ДЭА-С, андростендион) и образующиеся в ней в небольших количествах эстрадиол и эстрон. В физиологических условиях андрогены синтезируются в женском организме в небольших количествах. Упрощенная схема синтеза стероидов в надпочечниках и участвующие в синтезе ферментные системы представлены на рис. 3.28.

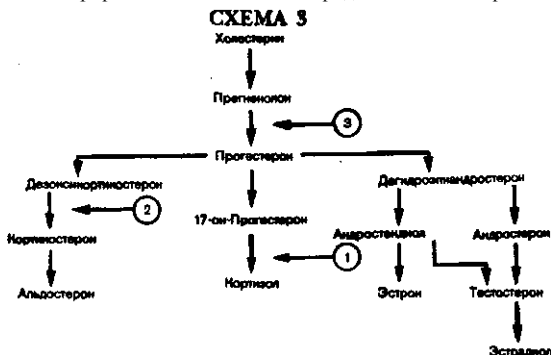


Схема стероидогенеза в коре надпочечников. Стрелкой указаны этапы синтеза, на которых проявляется дефицит энзима:

/ — С21-гидроксилаза; 2 — С<sub>11</sub>-гидроксилаза; 3 — 3β-ол-дегидрогеназа.

Описано 6 форм дефицита разных ферментных систем. В клинической практике чаще встречаются следующие:

1. АТС с синдромом потерн соли: дефицит 30—ол-дегидрогеназы приводит к резкому уменьшению образования кортизола, вследствие чего развиваются частая рвота, обезвоживание организма и гиперкалиемия с нарушением сердечной деятельности.

2. АТС с гипертензией: дефицит 11р-гидроксилазы приводит к накоплению кортикостерона и как следствие к развитию гипертензии на фоне нарушения водного и электролитного обмена.

3. АТС, простая вирилизирующая форма: дефицит С21-гидроксилазы вызывает увеличение образования андрогенов и развитие симптомов гиперандрогенни без существенного снижения синтеза кортизола. Эта форма АТС наиболее часта и составляет до 95 % всех случаев врожденного АТС [Q. Ge et al., 1992]. Она не сопровождается соматическими нарушениями развития.

Дефицит С21-гидроксилазы, несмотря на врожденный характер, может проявляться в различные периоды онтогенеза; в зависимости от этого выделяют врожденную, пубертатную, постпубертатную формы.

Врожденный адреногенитальный синдром. Нарушение функции надпочечников начинается внутриутробно, почти одновременно с началом их функционирования как эндокринной железы. Эта форма характеризуется вирилизацией наружных половых органов: увеличением клитора (вплоть до пеннсообразного), слиянием больших половых губ и Перснстенцией урогенитального синуса, представляющего собой слияние нижних двух третей влагалища и уретры и открывающегося под увеличенным клитором (рис. 3.28а). При рождении ребенка нередко ошибаются в определении его пола — девочку с врожденным АГС принимают за мальчика с гипоспадной и крипторхизмом (рис. 3.29). Следует отметить, что даже при выраженном врожденном АГС яичник и матка развиты правильно, хромосомный набор женский 46,XX, так как внутриутробная гиперпродукция андрогенов начинается в тот период, когда наружные половые органы еще не завершили половую дифференцировку.



Рис. 3.28а. Степени внутриутробной вирилизации урогенитального синуса: /— развитие по женскому типу; II— незначительное увеличение головки клитора; III— увеличение клитора, персистенция урогенитального синуса (неразделение нижней трети влагалища и уретры); IV— пенисообразный клитор, персистенция урогенитального синуса, значительное укорочение уретры.

Для этой формы АГС характерна гиперплазия коры надпочечников за счет сетчатой зоны, в которой синтезируются андрогены. Поэтому второе ее название — «врожденная гиперплазия коры надпочечников». В случае выраженной вирилизации наружных половых органов, отмечаемой при рождении, эту форму называют ложным женским гермафродитизмом. Это самая частая у женщин форма гермафродитизма среди нарушений половой дифференцировки.



Рис. 3.29. Наружные половые органы больной 15 лет с врожденной формой АГС (наблюдение Л. Г. Тумилович).

В первом десятилетии жизни у девочек с врожденной формой АГС развивается картина преждевременного полового созревания по гетеросексуальному типу.

В возрасте 3—5 лет у девочек под влиянием продолжающейся гиперандрогении развивается картина ППР по мужскому типу: начинается и прогрессирует вирильный гипертрихоз, в 8—10 лет появляются стержневые волосы на верхней губе и подбородке, «бакенбарды».

Гиперандрогения благодаря выраженному анаболическому действию андрогенов стимулирует развитие мышечной и костной ткани, происходит быстрый рост трубчатых костей в длину, телосложение, распределение мышечной и жировой ткани приобретает мужской тип. У девочек с врожденным АГС к 10—12 годам длина тела достигает 150—155 см, дети уже не растут более, так как происходит окостенение зон роста костей. Костный возраст детей в это время соответствует 20 годам. Благодаря хорошему развитию мышечной ткани они выглядят, по выражению L. Wikins (1963), как «маленькие Геркулесь».

Диагностика этой патологии достаточно хорошо разработана и описана в руководствах по детской эндокринологии [Жуковский М. А., 1982; Blunk W., 1981; Козлов Г. И., 1991].

**Диагностика.** Объективным диагностическим методом является эхоскопия или компьютерная томография. Надпочечники представляются увеличенными, причем сохраняют свою треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе.

Самым информативным тестом для диагностики является повышенное содержание 17-КС в моче и/или тестостерона 17ОНП и ДЭА в крови, нормализующееся после проведения пробы с глюкокортикоидами препаратами.

гиперандрогении, которая четко коррелирует с уровнем тестостерона, ДЭА и 17ОНП в крови или 17-КС в моче. Терапию проводят длительно, так как дефицит ферментной системы имеет врожденный характер. Отмена лечения приводит к подъему уровня андрогенов в крови и возврату всех признаков вирилизации. У нелеченых девочек половое развитие по женскому типу не наступает: молочные железы не развиваются, телосложение имеет вирильные черты, отмечается первичная аменорея. При своевременном начале лечения удается нормализовать процесс полового развития, менархе наступает своевременно, менструации имеют овуляторный характер, развиваются молочные железы; в дальнейшем возможны беременность и роды. При грубой вирилизации наружных половых органов производится пластическая корригирующая операция: удаление penisобразного клитора, рассечение передней стенки урогенитального синуса и формирование входа во влагалище.

Дифференциальную диагностику врожденного АГС проводят с вирилизирующей опухолью надпочечников, развившейся у девочек в первое десятилетие жизни. Отличием клинической картины вирилизирующей опухоли надпочечников является то, что вирилизация наружных половых органов проявляется только в увеличении клитора. Урогенитального синуса при вирилизирующих опухолях надпочечников у девочек не бывает, поскольку гиперандрогения начинается после рождения при сформированных по женскому типу наружных половых органах. Интенсивность и темп развития вирильной симптоматики зависят от скорости роста опухоли и количества активных андрогенов, секретируемых ее тканью.

Важнейшим дифференциально-диагностическим тестом является проба с препаратами глюкокортикоидов. После приема этих препаратов содержание 17ОНП, ДЭА и тестостерона в крови, 17-КС в моче не изменяется, что указывает на автономную секрецию андрогенов тканью опухоли. Важное диагностическое значение имеет одностороннее увеличение надпочечника, выявляемое при проведении компьютерной томографии или экзоскопии.

Лечение опухолей оперативное. Вирилизирующие опухоли надпочечников у детей часто бывают злокачественными. Оперативное удаление опухоли надпочечников производят в специализированных хирургических отделениях.

### 3.2. ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Недоразвитие вторичных половых признаков и отсутствие или редкие нерегулярные менструации в возрасте 15 лет и старше расценивают как задержку полового развития (ЗПР). Не следует отождествлять ЗПР с первичной аменореей—отсутствием менархе в возрасте 16 лет и старше. ЗПР— понятие более широкое и первичная аменорея часто является ее симптомом.

Церебральные формы задержки полового развития. ЗПР, так же как и преждевременное половое развитие, — патология полиэтиологическая. Причинами ЗПР могут быть церебральные нарушения органического характера: травматические, токсические, инфекционные поражения (энцефалиты, эпилепсия, опухоли гипоталамической области). Эта патология ЦНС наряду с выраженными нервно-психическими симптомами может вызвать ЗПР, если в процесс вовлечены структуры медиобазального гипоталамуса. Подобные больные составляют контингент психиатрических больниц, поскольку у них преобладают нервные или психические расстройства.

К церебральным формам относятся ЗПР при психозах, неврозах вследствие стрессов (конфликты в семье, школе, эмоциональные перегрузки). Одна из церебральных форм ЗПР — нервная анорексия (anorexia nervosa), т. е. отказ

от еды, который расценивается как невротическая реакция в ответ на пубертатные изменения в организме. Эта патология наблюдается, как правило, у девушек с отягощенной психической наследственностью, в связи с чем показано тщательное обследование у психиатра.

К этой форме близко примыкает ЗПР на фоне потери массы тела. Некоторые эмоционально неустойчивые девушки в период полового созревания в возрасте 13—15 лет начинают соблюдать так называемую косметическую диету, приводящую к потере значительной массы тела. На фоне похудения прекращаются менструации; если менархе еще нет, то отмечается первичная аменорея, прекращается развитие молочных желез, скуднеет половое оволосение, уменьшаются размеры матки. Тщательное клиническое и гормональное обследование этих пациентов позволило установить, что у них достоверно снижен уровень гонадотропинов в крови, при сохраненных потенциальных резервных возможностях гипофиза к секреции гонадотропинов. Проба с введением РГ ЛГ у них положительная. И. С. Долженко (1988) считает нервную анорексию и аменорею на фоне потери массы тела сходными состояниями. Можно полагать, что аменорея на фоне потерн массы тела является начальной стадией нервной анорексии.

Патогенетические механизмы ЗПР на фоне потери массы тела весьма сложны. Полагают, что в результате хронического стресса нарушено образование и выделение эндорфинов. В надгипоталамических и гипоталамических дофаминергических структурах нарушаются процессы синтеза и секреции люлиберина и уменьшается образование гонадотропинов гипофизом [Богданова Е. А., 1983; Varnea E. et al., 1984]. Определенную роль играет уменьшение количества жировой ткани, являющейся местом внегонадного синтеза эстрогенов. Е. Baker (1985) указывает, что пубертатный «скачок» роста начинается при количестве жировой ткани не менее 16 % от массы тела, развитие полового оволосения — при 19 %, менархе — при 24 %. Потеря 10 % жировой ткани в периоде полового созревания приводит к прекращению менструаций. Автор подчеркивает, что и в период половой зрелости быстрая потеря массы тела за счет 10—15% жировой ткани вызывает развитие вторичной аменореи.

Нарушения функции гипоталамических структур, регулирующих репродуктивную систему и процессы полового развития, возникает после таких распространенных заболеваний, как тонзиллит, чистые респираторные вирусные инфекции, которые могут и не отразиться на функциональном состоянии других органов и систем.

В результате воздействия патогенных факторов возникают нейроэндокринные нарушения:

- недостаточное образование и выделение нейротрансмиттеров;
- недостаточное образование риллизинг-гормонов;
- изолированная недостаточность образования люлиберина (гипоталамический гипогонадизм).

К церебральным формам относят ЗПР, обусловленную патологией гита» физа:

- опухали гипофиза, чаще всего пролактинсекретирующие аденомы;
- функциональная гиперпродукция пролактина гипофизом;
- врожденный дефект передней доли гипофиза, при котором в ней не образуются гонадотропины (изолированный гипофизарный гипогонадизм).

ЗПР может не являться проявлением какой-либо патологии и иметь конституциональный, наследственный, генетически обусловленный характер.



Описаны семьи, в которых у женщин половое развитие начиналось в возрасте позже 15 лет, но протекало в дальнейшем без каких-либо нарушений, менструальная и репродуктивная функции не страдали и менопауза наступала не раньше, чем у женщин в популяции.

**Клиническая картина.** В настоящем разделе описаны церебральные формы ЗПР, при которых основной и порой единственной жалобой является нарушение полового развития. Девушки с ЗПР отличаются от сверстниц не только недостаточным развитием вторичных половых признаков и аменореей, но и отсутствием «феминизации фигуры», т. е. распределения жировой и мышечной тканей по женскому типу и изменений в строении таза. У девушек с ЗПР антропометрическими исследованиями установлено евнухоидное телосложение: удлинение рук и ног, относительно короткое туловище, уменьшение поперечных размеров таза. Рост их обычно выше, чем у сверстниц, своевременное адренархе обеспечивает им «скачок» роста. Хронологический возраст опережает биологический (костный). Дефицит эстрогенов, играющих важную роль в процессах окостенения, является причиной затягивания у таких девушек периода роста в длину.

При гинекологическом исследовании отмечается гипоплазия половых органов (выраженный половой инфантилизм). Наружные и внутренние половые органы у пациенток с ЗПР в 16—18 лет соответствуют таковым в 10—11 лет, т. е. первой фазе пубертатного развития. Яичники сформированы правильно, но нормального процесса фолликулогенеза и овуляции в них не происходит.

Исключение составляют девушки с гиперпролактинемией (пролактинома гипофиза или функциональная гиперпролактинемия). У этих пациенток обычно признаком ЗПР является первичная аменорея в сочетании с нерезко выраженной гипоплазией матки. Телосложение, длина тела у них соответствуют возрастным нормативам, а молочные железы развиты правильно или слегка гипертрофированы вследствие гиперпролактинемии.

Яичниковая форма задержки полового развития. Эта форма наименее изучена, очевидно, в связи с ее редкостью. При ней не установлено хромосомной патологии и изменения содержания полового хроматина. В строении яичников, кроме уменьшения фолликулярного аппарата, изменений не выявлено. Подобные яичники называют гипопластическими. В классификации нарушений полового развития Е. Novak (1981) называет их «нечувствительными», резистентными к гонадотропной стимуляции яичниками. Возможно, в патогенезе данной патологии играют определенную роль детские инфекционные заболевания (коревая краснуха, паротит и др.) или токсические влияния, вызывающие нарушения фолликулярного аппарата или иннервации яичников, что приводит к изменению их чувствительности к гонадотропинам.

**Клиническая картина.** Для клинической картины ЗПР при гипопластических яичниках характерны интерсексуальные черты телосложения; несмотря на задержку процессов окостенения эпифизов трубчатых костей, длина тела девочек не превышает обычные возрастные нормативы. Вторичные половые признаки недоразвиты, отмечается также гипоплазия наружных и внутренних половых органов. Характерна первичная аменорея, однако могут быть редкие и скудные менструации.

Для гормональной характеристики таких больных типичным является резкое снижение уровня эстрогенов в крови при повышении содержания гонадотропинов. В мазке из влагалища преобладают парабазальные клетки, встречаются единичные промежуточные.

**Диагностика.** Больные с ЗПР обращаются к врачу, как правило, в возрасте не ранее 17—18 лет. До этого времени они сами, их родители

и даже врачи выжидают появления признаков полового развития. Для гинеколога важно иметь четкие представления о том, когда можно ставить диагноз ЗПР и начинать обследование для выявления вызвавших ее причин.

Е. Novak (1981) предлагает при обследовании девушек с ЗПР использовать следующие критерии:

- отсутствие менархе в возрасте старше 16 лет;
- отсутствие признаков начала полового созревания в возрасте 13–14 лет и старше;
- отсутствие менархе в течение 3 лет и более от начала появления развития молочных желез и полового оволосения;
- несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту.

Основной проблемой в диагностике ЗПР является установление уровня поражения репродуктивной системы. Как всегда, важное значение имеет анамнез, при сборе которого уточняют сведения о половом развитии сестер и кровных родственников. При осмотре тщательно отмечают особенности телосложения, состояние половых органов и развитие вторичных половых признаков.

У больных с ЗПР при подозрении на церебральные формы патологии необходимо неврологическое обследование. Из инструментальных методов исследования применяют:

- ЭЭГ и РЭГ, позволяющие дифференцировать органические или функциональные нарушения церебральных дисэнцефальных структур;
- рентгенографию черепа и турецкого седла, по показаниям — компьютерную томографию мозга;
- пациенткам с выявленной патологией в области турецкого седла исследование цветовых полей зрения и глазного дна;
- ультразвуковое исследование органов малого таза для уточнения размеров матки и яичников;
- при наличии дополнительных показаний — лапароскопию с биопсией гонад.

Вспомогательное значение имеет рентгенография кистей рук для определения костного возраста.

**Гормональные исследования.** Определение пролактина целесообразно проводить пациенткам с нормальным типом телосложения и хорошо развитыми молочными железами. Лакторея или выделение жидкости молочного цвета при надавливании на околососковые поля является клиническим свидетельством гиперпролактинемии. Этим больным необходимо рентгенологическое исследование или компьютерная томография турецкого седла для выявления пролактиномы гипофиза.

Определение гонадотропинов имеет важное диагностическое значение. Низкий уровень ЛГ и ФСГ исключает первичную яичниковую недостаточность, однако не позволяет дифференцировать гипоталамический или гипофизарный уровень патологии.

С этой целью применяются функциональные пробы.

1. Проба с РГ ЛГ: внутривенно вводят 100 мкг РГ ЛГ с последующим определением ЛГ в крови через 15, 30, 60 и 120 мин. Увеличение содержания ЛГ указывает на сохранную гонадотропную активность гипофиза и нарушение функции гипоталамических структур. Отсутствие повышения уровня ЛГ свидетельствует о рефрактерности гипофиза, т. е. отсутствии образования в нем гонадотропинов.

2. Проба с кломифеном: прием клостилбегита (кломифена) по 100 мг в день в течение 5 дней с последующим (через 2—3 дня) определением в крови ЛГ и Е<sub>2</sub> через 4—5 дней. Подъем уровня ЛГ или Е<sub>2</sub> указывает на активацию гипоталамических структур (усиление выделения РГ ЛГ), активацию гонадотропной функции гипофиза и опосредованно яичников. Определение эстрогенов в известной степени может заменить исследование по тестам функциональной диагностики.

3. Проба с пергоналом: позволяет выяснить функциональное состояние яичников, их ответ на стимуляцию гонадотропными препаратами и таким образом исключить их первичную неполноценность.

Лечение центральных форм ЗПР является сложной задачей. При наличии резидуальных процессов, необратимых изменений в диэнцефальных отделах мозга имеется мало шансов на восстановление нормальной функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Эффективна терапия гиперпролактинемии, как функциональной, так и обусловленной пролактинсекретирующей аденомой гипофиза препаратами бромкриптина.

В разработке комплексной терапии ЗПР, направленной на нормализацию функции диэнцефальной области, необходимо участие невропатолога. Помимо общих воздействий, предпринимаемых в целях нормализации функции высших регулирующих репродуктивную систему структур, применяют гормональную терапию — заместительную, препаратами половых гормонов в циклическом режиме, гонадотропными препаратами, стимулирующими функцию яичников. В последние годы появились весьма обнадеживающие результаты применения РГ ЛГ в цирхоральном режиме. Пока еще клинические данные накапливаются и анализируются, и речь идет только о применении этого вида лечения для стимуляции овуляции, т. е. о лечении бесплодия, а не ЗПР. В настоящее время имеются сообщения о применении пульсирующего введения РГ ЛГ при ЗПР у девушек и юношей.

J. Stanhope и соавт. (1986) сообщили о применении РГ ЛГ у девушек 16 лет с ЗПР, у которых через 8 мес после начала терапии отмечено развитие молочных желез, появление полового оволосения и менархе. При динамическом ультразвуковом сканировании было выявлено развитие преовуляторных фолликулов в яичнике. Применение РГ ЛГ для лечения гипоталамических форм ЗПР—задача ближайшего будущего.

Лечение ЗПР на фоне потери массы тела основано на полноценном питании. Поскольку в семье неизбежно возникает конфликтная ситуация между «голодающей» девушкой и родителями, желательна госпитализация, которая уже сама является лечебным мероприятием. Четкий больничный режим и общение со сверстницами, как правило, оказывают положительный эффект. Лечение в стационаре проводится в течение 2—3 нед. и заключается в назначении седативной терапии (настои, отвары трав, бромиды, седативные препараты); витаминотерапии (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, витамин С, а-токоферола ацетат). Назначают также дробное питание с применением ферментных препаратов (желудочный сок, пепсин, абомин), средств, возбуждающих аппетит (плантаглюцид, аппетитный сбор) в возрастных терапевтических дозах. (Должеико И. С., 1988]. При этом важную роль играют беседы врача о пагубных последствиях косметической диеты для детородной функции. Лечение ЗПР при гипопластических яичниках состоит в применении заместительной циклической гормонотерапии.

### 3.3. ОТСУТСТВИЕ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Отсутствие менархе, развития молочных желез, полового и подмышечного оволосения в возрасте после 16 лет являются симптомами отсутствия полового развития. Причиной данной патологии является аплазия гонад или порок их развития, при котором отсутствует функционирующая активная гормонопродуцирующая ткань яичников.

Половое развитие не наступает у девочек, которым по каким-либо показаниям было произведено удаление яичников в возрасте до 8—10 лет. Другой причиной отсутствия полового развития является генетически обусловленный порок развития половых желез, называемый дисгенезией гонад. Дисгенезия гонад — редкая патология, частота ее 1 на 10—12 тыс. новорожденных.

Этиология, патогенез. В главе 2, в разделе, посвященном половой дифференцировке, были описаны факторы, под влиянием которых происходит нормальное развитие половых желез. Для развития яичников необходимо наличие двух половых X-хромосом, для развития яичка — хромосом X и Y; таким образом, женский кариотип обозначается как 46,XX, мужской — 46,XY.

В ходе мейотического деления половых клеток возможно возникновение аномального набора половых хромосом. При слиянии таких половых клеток в оплодотворенную яйцеклетку попадает патологический набор половых хромосом. Аномальный набор хромосом может возникнуть во время одного из первых митотических делений. Хромосомные дефекты могут быть количественные: отсутствие одной хромосомы (моносомия 45,X; удвоение или утроение числа половых хромосом 47,XXX или 47,XXY — полисемия). Возможно образование мозаичных наборов половых хромосом, когда различные клоны клеток будут иметь различный хромосомный набор: 45,X/46,XX/47,XXX и т. д. Дефекты хромосом могут иметь структурный характер, например, потеря части хромосомы — делеция; перенос части хромосомы на другую хромосому — транслокация; удвоение части хромосомы — дубликаты и т. д.

Аномальные наборы половых хромосом исключают нормальное развитие структурных компонентов полноценной гонады. Установлено, что X-хромосома несет в себе не только детерминанты развития яичника, но и детерминанты роста тела в длину. Так, в коротком плече X-хромосомы локализованы гены, определяющие рост в длину. Выпадение этих фрагментов приводит к низко рослости. На длинном плече X-хромосомы находятся гены, определяющие развитие яичников: их аномалии приводят к нарушению развития гонады. Поэтому возможны различные клинические варианты дисгенезии гонад.

В клинической практике чаще всего встречаются четыре клинические формы дисгенезии гонад: типичная, или классическая (синдром Шерешевского — Тернера), стертая, чистая и смешанная.

**Типичная форма дисгенезии гонад, или синдром Шерешевского—Тернера<sup>1</sup>.** Для этой формы характерен кариотип 45,X. Больные отличаются весьма специфической внешностью, которая получила название фенотип Шерешевского—Тернера. Обязательными симптомами являются низкий рост (до 150 см), короткая широкая шея с низкой линией роста волос, кожные складки, идущие от сосцевидных отростков к акромиальному; микрогитатия и высокое небо; низко расположенные ушные раковины; деформация локтевого сустава типа кубитус вальгус; широко расставленные соски молочных

<sup>1</sup> При участии Е. А. Кирилловой.

желез; множественные пигментные пятна на коже. Непостоянными признаками являются аномалии прикуса— ретро- и прогнатия, косоглазие, эпикант, щитовидная грудная клетка, крыловидные (отстающие) лопатки. У 38 % больных встречаются аномалии развития почек и мочеточников, у 16 % — пороки развития сердечно-сосудистой системы и среди них чаще всего коарктация аорты и дефект межжелудочковой перегородки. Наружные половые органы, так же как и внутренние, гипопластичны, имеется выраженный половой инфантилизм. По данным УЗИ, гонады представляют собой тонкие (шириной около 0,3—0,5 см) соединительно-тканые тяжи (рис. 3.30). При гистологическом их исследовании находят элементы стромы, гилусные клетки; ооциты и фолликулы отсутствуют. Редко обнаруживают единичные примордиальные фолликулы.

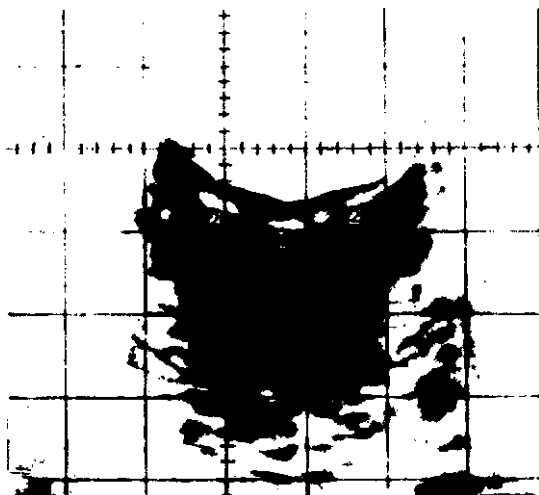


Рис. 3.30. Эхоскопическая картина внутренних половых органов больной с дисгенезией гонад:

1 — рудиментарная матка; 2 — тяжи на месте гонад (наблюдение Н. С. Мартыш)

**Диагностика.** Типичные признаки синдрома Шерешевского — Тернера имеются уже при рождении. Дети, родившиеся в срок, отличаются малой массой тела — до 2600—2800 г, своеобразными отеками рук и йог, которые вскоре проходят без лечения. У детей, подростков и взрослых диагноз ставится на основании внешнего вида пациентов, отсутствия полового хроматина в буккальных мазках и подтверждается определением кариотипа. Синдром Шерешевского — Тернера был одним из первых описанных и изученных проявлений хромосомной патологии. Установлено, что кариотип 45,X и описанный выше фенотип не являются единственным признаком этого синдрома. Содержание ЛГ и ФСГ в плазме резко повышено. Возможны варианты как в кариотипе, так и в клинической картине.

Стертая форма дисгенезии гонад. Наибольший интерес и сложности в диагностике представляет стертая форма дисгенезии гонад. Само название свидетельствует о значительной вариабельности клинических проявлений этой формы. Причиной заболевания является также наличие хромосомной

аномалии в кариотипе больных. Наиболее часто при этом типе дисгенезии гонад кариотип имеет мозаичный характер 45,X/46,XX. Как правило, тяжесть клинических проявлений зависит от процентного соотношения нормального и аббернтного клеточных клонов. Чем выше процент клона 45,X, тем ближе больные по внешнему виду к клинической картине заболевания к больным с синдромом Шерешевского — Тернера. Превалирование нормального клеточного клона 46,XX сглаживает соматические признаки типичной формы дисгенезии гонад. У больных реже отмечают низкий рост, может наблюдаться недостаточное, но спонтанное развитие вторичных половых признаков при наличии первичной аменореи; у 20 % больных в нормальные сроки наступает менархе, а у 10 % больных отмечают относительно регулярные менструации в течение до 10 лет после менархе, которые затем переходят в олиго менорею и вторичную аменорею. Наружные и внутренние половые органы гипопластичны. При УЗИ и лапароскопии выявляются резко гипопластичные гонады, которые при гистологическом исследовании содержат элементы стромы, соединительную ткань с единичными примордиальными фолликулами.

В литературе описано около 60 женщин с мозаичным кариотипом 45,X/46,XX, у которых была сохранена репродуктивная функция, однако у 70 % из них наступившая беременность закончилась или самопроизвольным выкидышем на разных сроках, или рождением детей с пороками развития и хромосомными синдромами.

Помимо мозаичного кариотипа, среди больных со стертой формой дисгенезии гонад встречаются и другие варианты хромосомных aberrаций, например делеция длинного или короткого плеча X-хромосомы (Xc-, Xp-), изо-хромосомы по длинному плечу X (Xc), по короткому плечу X (Xp), сбалансированные транслокации между X-хромосомой и аутосомой. Клинические проявления у пациенток с такими вариантами кариотипов укладываются в критерии стертой формы дисгенезии гонад.

Чистая форма дисгенезии гонад<sup>1</sup>. При этом клиническом варианте дисгенезии гонад соматических уродств и задержки роста нет. Характерны нормальный рост, отсутствие соматических пороков развития, недоразвитые вторичные половые признаки и выраженный половой инфантилизм. Телосложение варьирует от евнухоидного до интерсексуального. Кариотип больных чаще всего 46,XX или 46,XY (синдром Свайера). Гонады представляют собой фиброзные тяжи, в которых иногда имеются элементы стромы.

Причины возникновения чистой формы дисгенезии гонад с кариотипом 46,XX не ясны до сих пор. Предполагают воздействие средовых факторов (инфекционных или токсических), которые могли препятствовать миграции половых клеток, подавлять митотическую активность клеток зачатка гонад или разрушать фолликулярный аппарат. Однако описание семейных случаев заболевания, кровнородственных браков в родословных больных с чистой формой дисгенезии гонад с кариотипом 46,XX и 46,XY больше говорит о наследственной природе данной патологии, т. е. генном генезе заболевания. Е. А. Кириллова (1987) относит эту патологию к моногенным мутациям, т. е. заболеваниям, в основе которых лежит изменение одного гена.

Диагноз ставят на основании клинической картины заболевания, экоскопии органов малого таза, определении кариотипа и полового хроматина, лапароскопии.

<sup>1</sup>

При участии Е. А. Кирилловой.

При общности клинической картины двух вариантов «чистой» формы дисгенезии гонад с кариотипом 46,XX и кариотипом 46,XY (синдромом Свайера) последний отличается некоторыми особенностями, а именно повышенной частотой возникновения гормонально-активных опухолей в дисгенетических гонадах. В связи с этим необходимо обязательное удаление дисгенетических гонад у больных с чистой формой дисгенезии гонад при кариотипе 46,XY и отсутствии полового хроматина.

**Смешанная форма дисгенезии гонад<sup>1</sup>.** Эта форма описана A.Sohval в 1963 г. Для больных характерны нормальная длина тела, интерсексуальное телосложение и элементы вирилизации наружных половых органов: незначительное увеличение клитора, редко — персистенция уrogenитального синуса, слияние нижней трети влагалища и мочеиспускательного канала. У них отмечаются также соматические аномалии развития, характерные для синдрома Шерешевского - Тернера: короткая шея с низкой линией роста волос, бочкообразная грудная клетка, кубитус вальгус, множественные пигментные пятна и др. В кариотипе этих больных при большом разнообразии мозаичных наборов обязательно присутствует Y-хромосома или ее участок. Наиболее часто встречается кариотип 45,X/46,XY. Гонады у этих пациентов имеют смешанное строение (отсюда и название этой формы «гонадальный дисгенез»). Как правило, у этих пациентов при лапаротомии и гистологическом исследовании обнаруживают, с одной стороны, фиброзный тяж, с другой — недоразвитые элементы тестикулярной ткани типа клеток Сертоли или Лейдига и недифференцированные половые клетки гоноциты. У этих больных в пубертатном возрасте или близком к пубертатному нередко развиваются опухоли гонад комбинированного строения, включающие элементы стромы полового тяжа и половые клетки типа гонадобластомы, эмбриональной карциномы. Опухоли такого строения возникают к 20—25 годам жизни примерно у 75 % больных со смешанной формой дисгенезии гонад. Поскольку опухоли включают ткань, секретирующую андрогены, вирилизация усиливается, что выражается в увеличении гипертрофированного клитора, появлении полового оволосения, нередко гипертрофии и омоужествления скелета.

Как и при двух описанных выше формах дисгенезии гонад, в диагностике большое значение имеют анамнестические данные и осмотр больных. Обязательными являются определение полового хроматина и кариотипа; ультразвуковое исследование внутренних половых органов и лапароскопия с биопсией гонад.

**Лечение дисгенезии гонад.** Тактика ведения больных зависит от формы дисгенезии гонад и кариотипа больных. В основу терапии должно быть положено правило: наличие кариотипа 46,XY или мозаицизма с присутствием клеточного клона 46,XY либо фрагментов Y-хромосомы является абсолютным показанием к оперативному удалению дисгенетических гонад. Это производится в связи с высоким риском малигнизации при данных формах дисгенезии гонад (Савицкий Г. А., 1975; Кириллова Е. А., 1987).

Таким образом, лечение смешанной и чистой форм дисгенезии гонад с кариотипом 46,XY следует начинать с удаления гонад, не дожидаясь появления признаков вирилизации, указывающих на развитие вирилирующей опухоли из дисгенетической гонады.

Больным с типичной и чистой формами дисгенезии гонад при кариотипе 46,XX проводится заместительная терапия половыми гормонами. Эта терапия необходима для феминизации фигуры, развития молочных желез, полового оволосения, наружных и внутренних половых органов и циклических менструальноподобных выделений. Указанные изменения избавляют девушек от сознания неполноценности и способствуют их социальной адаптации. Но это не единственная причина необходимости подобной терапии. У больных с дисгенезией гонад резко повышено выделение гонадотропинов гипофизом, что расценивается как постоянная угроза бластоматозного роста зачатков ткани половых желез в неполноценной гонаде. Применение препаратов половых гормонов подавляет выделение гонадотропинов гипофизом и снижает риск развития злокачественного перерождения гонад.

Обычно лечение начинают с применения эстрогенов. Удобнее всего таблетированные препараты: этинилэстрадиол (микрофоллини) по 0,05 мг (1 таблетка) в день в течение 20 дней, или метилэстрадиол по 0,02 мг (1 таблетка) 1-2 раза в день в том же режиме. Подобных циклов проводится 2—3, причем менструальноподобная реакция чаще всего наблюдается уже после первого курса. Затем переходят к заместительной терапии эстрогениными и гестагенными препаратами. В качестве гестагенов можно использовать 1 % масляный раствор прогестерона по 1 мл (10 мг); прегнии в дозе 0,01 г (1 таблетка), по 2 таблетки 3 раза в день; норколут по 5 мг (1 таблетка) в день.

Перечисленные гестагениные препараты назначают после эстрогенов с 21-го по 26-й день условного менструального цикла.

Эта терапия проводится длительное время, годами. Поэтому рекомендуется через каждые 3—4 мес. прерывать лечение на 1—2 мес. Последовательное применение эстрогенов и гестагенов вызывает близкие к физиологическим изменения в эндометрии и гарантирует от развития гиперпластических процессов в нем.

Из комбинированных эстроген-гестагеновых препаратов, используемых для контрацепции при дисгенезии гонад, следует предпочесть двух- или трехфазные имитирующие физиологические колебания гормонов яичников в организме. Гормональная терапия при дисгенезии гонад показана не только для формирования вторичных половых признаков и появления менструальноподобных выделений. Как показали исследования Кузнецова С. Ю. (1993), при дисгенезии гонад отмечаются выраженные нарушения метаболизма: увеличивается уровень холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, что указывает на высокую степень риска развития атеросклероза и кардиоваскулярной патологии. Отмечается снижение плотности костной ткани, угрожающей остеопорозом и переломами костей. Таким образом, гормональная терапия является профилактикой этих нарушений.

#### **3.4. ГЕРМАФРОДИТИЗМ**

Особую группу составляют пороки развития половых органов, называемые гермафродитизмом. Истинный гермафродитизм, или двуполость, — наличие у одного индивидуума гонад обоего пола: яичника и яичка или гонад смешанного строения (овотестис). Ложным, или псевдогермафродитизмом, называют несоответствие строения наружных половых органов полу гонад. В настоящем руководстве нет необходимости подробно излагать эту специальную проблему. Целесообразно остановиться лишь на тех формах гермафродитизма, с которыми встречается гинеколог.



Ложный женский гермафродитизм. Наиболее распространенной формой является врожденный АГС. Генетически обусловленная гиперпродукция андрогенов в надпочечниках, начавшаяся внутриутробно, вызывает вирилилизацию наружных половых органов у плода на индифферентной стадии их развития. В результате при рождении обнаруживают penisобразный клитор, перстирующий урогенитальный синус (слившиеся нижние трети влагалища и мочеиспускательного канала) при наличии нормально сформированных матки, труб и яичников.

Врожденный АГС вызывает бурную вирилилизацию у девочек и приводит к преждевременному половому развитию по гетеросексуальному типу. Эта патология описана в разделе «Преждевременное половое развитие».

Ложный мужской гермафродитизм. К его более редкой феминизирующей форме относится синдром тестикулярной феминизации (синдром Морриса). Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) встречается редко: 1 случай на 12—15 тыс. новорожденных. При этой патологии, которая относится к моногенным мутациям (т. е. в основе ее возникновения лежит изменение одного гена), отмечается врожденное отсутствие фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, превращающей тестостерон в более активный дигидротестостерон.

Кариотип больных — 46.XY. Наличие Y-хромосомы определяет развитие тестикул из индифферентной гонады. Однако гормональная секреция этих тестикул — неполноценна — синтез тестостерона снижен, дигидротестостерон не образуется, процесса сперматогенеза нет. Вследствие этого дифференцировки наружных половых органов по мужскому типу не происходит. При рождении отмечается женский (нейтральный) тип строения наружных половых органов с укороченным, слепо заканчивающимся влагалищем. Половые железы больных STF выделяют эстрогены, секреция которых в пубертатном возрасте увеличивается, в связи с чем в возрасте 12—13 лет у них начинается развитие молочных желез. Однако околососковые поля всегда недостаточно выражены, а соски недоразвиты. У пациентов с STF отсутствуют рецепторы андрогенов в тканях-мишенях. Волосяные фолликулы, которые также являются тканью-мишенью андрогенов, у этих больных лишены рецепторов к андрогенам, поэтому весьма характерным признаком STF является отсутствие полового и подмышечного оволосения [Kuttenn F., Debray S., 1983].

Различают полную и неполную формы STF.

Полная форма STF. Клиническая картина довольно типична. Фенотип больных чисто женский, молочные железы развиты достаточно хорошо. Наружные половые органы развиты по женскому типу, однако влагалище заканчивается слепо, почти всегда укорочено. У уз больших гонад расположены в брюшной полости, у  $1/3$  — в паховых каналах, при этом часто у них имеется паховая грыжа, содержимым которой является яичко; еще у  $1/3$  больных яички расположены в толще больших половых губ.

В диагностике полной формы STF важное значение имеет внешний вид больных; отсутствие полового оволосения, а при гинекологическом исследовании — наличие слепо заканчивающегося влагалища. Диагностическое значение имеют указания на врожденную паховую грыжу, которая у женщин обычно встречается чрезвычайно редко. УЗИ позволяет диагностировать отсутствие матки; лапароскопия подтверждает аномалию развития: отсутствие матки и маточных труб и наличие яичек (если они находятся в брюшной полости), отличающихся от яичников меньшими размерами, круглой формой, гладкой сероватой оболочкой и мягкой консистенцией (они легко сдавливаются манипулятором).

Неполная форма СТФ. У больных уже в первом десятилетии жизни проявляются вирильные черты, строение наружных, половых органов приближается к мужскому типу: отмечается слияние больших половых губ, увеличение клитора, перстения урогеитального синуса. В период полового созревания развивается гипертрихоз и незначительно увеличиваются молочные железы. Так же как и при полной форме СТФ, матка и маточные трубы отсутствуют, яички обычно находятся в брюшной полости.

Лечение синдрома тестикулярной феминизации. Непополненные яички у больных с полной и неполной формами СТФ представляют потенциальную опасность озлокачествления. Опухолевый рост обнаруживается примерно в 33—50% наблюдений [Савицкий Г. А., 1975]. Поэтому такие яички удаляют. При полной форме СТФ операцию выполняют обычно в возрасте 16—18 лет после завершения роста и развития молочных желез. При неполной форме СТФ гонады следует удалять до наступления полового созревания, которое протекает с явлениями вирилизации. В дальнейшем проводят циклическую гормонотерапию во избежание развития посткастрационного синдрома и предупреждения атрофии молочных желез, слизистой оболочки вульвы и влагалищ». При неполной форме СТФ выполняют также коррекцию наружных половых органов: удаление клитора, рассечение наружной стенки урогеитального синуса и при необходимости — пластику влагалища из тазовой брюшины [Савицкий Г. А., 1975; Давыдов С. Н., 1970; Курбанова А. Г., 1980].

#### 4.1. НЕЙРООБМЕННО-ЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ

##### 4.1.1. Послеродовое ожирение

В 1970 г. В. Н. Серовым была описана особая форма нарушения менструальной и репродуктивной функции на фоне увеличения массы тела после беременности или родов. Эта патология была названа автором послеродовым нейроэндокринным синдромом (ПНЭС), хотя сам автор относит к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившейся искусственным или самопроизвольным абортom.

ПНЭС является частой причиной эндокринного бесплодия и нарушений менструального цикла. У 4—5 % женщин после прерванной беременности и родов возникает ожирение с нарушением репродуктивной функции. Следует подчеркнуть, что речь идет о беременности, осложненной токсикозами первой или второй половины, избыточным увеличением массы тела, оперативными вмешательствами и кровотечением во время родов.

Нарушения репродуктивной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями, ведущим среди которых является прогрессирующее нарастание массы тела, развиваются в течение 3—12 мес. после родов или прервавшейся беременности.

Патогенез ПНЭС до конца не выяснен, однако его связь с беременностью несомненна. Во время физиологически протекающей беременности происходят выраженные метаболические сдвиги, необходимые для развития и роста плода: снижение толерантности к глюкозе (содержание «глюкозного поля» после нагрузки глюкозой повышается в 3 раза), увеличение секреции инсулина в 1,5 раза, жирных кислот — в 1,2 раза, триглицеридов — в 1,8 раза, холестерина — в 1,5 раза, ЛПНП — в 1,6 раза [Дильман В. М., 1983; Brockmoff A. et al., 1984]. Перечисленные метаболические сдвиги в значительной степени определяются изменениями функции эндокринных желез матери и включением новой эндокринной системы мать — плацента — плод.

Схема влияния плацентарных и гипофизарных гормонов на организм матери представлена на рис. 4.31. Как видно из этой схемы, гормональные сдвиги при физиологически протекающей беременности характеризуются:

- уменьшением выделения ЛГ и ФСГ и повышением выделения пролактина гипофизом, вследствие чего практически прекращается гормональная функция яичников и фолликулогенез;
- повышением выделения АКТГ и увеличением синтеза кортизола в коре надпочечников;
- некоторым повышением содержания ГР к концу беременности;
- значительным возрастанием продукции эстрогенов, прогестерона и лактогена в плаценте по мере увеличения срока беременности.

В результате описанных изменений функции передней доли гипофиза и

включения функции плаценты происходят последовательные метаболические сдвиги:

- повышенное содержание кортизола в сочетании с плацентарным лактогеном оказывает диабетогенное действие, что приводит к постпщевой гипергликемии и соответственно увеличению уровня инсулина в крови;
- нарушение толерантности к углеводам, увеличение инсулина в плазме, повышение уровня свободных жирных кислот приводят к накоплению запасов жира и увеличению спонтанного липолиза;
- интенсификация, утилизация жирных кислот в печени в сочетании с гиперинсулинемией приводит к увеличению синтеза триглицеридов, холестерина и соответственно ЛПНП и ЛПОНП [Куць А., Лотоцки В., 1984].

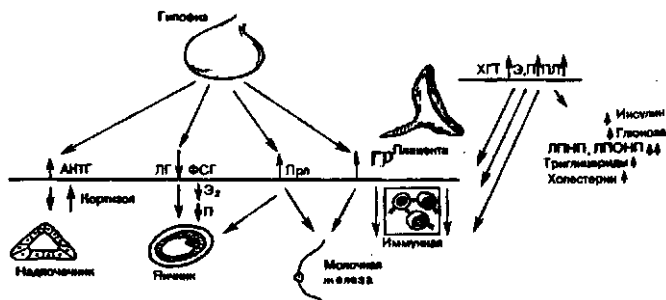


Рис. 4.31. Обменно-эндокринные сдвиги в организме матери во время беременности

Вследствие этого при нормально протекающей беременности увеличивается масса тела, возникает гипергликемия, гиперхолестеринемия и повышается уровень триглицеридов в крови. Повышение содержания кортизола, эстрогенов и прогестерона способствует снижению активности клеточного иммунитета, т. е. возникновению иммунодепрессии, которая является гормонально-метаболическим фоном для развития гиперпластических процессов в организме. Полиморфный характер этих изменений позволил В. М. Дильману (1983) употребить для характеристики метаболических изменений в течение беременности термин «запланированная болезнь». Это определение парадоксально, но довольно удачно отражает изменения метаболизма в материнском организме, необходимые для нормальной регуляции гестационного процесса и обеспечения роста и развития плода.

После родов или прервавшейся беременности у здоровых женщин постепенно происходит нормализация гомеостаза: восстанавливаются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые взаимоотношения, гонадотропная функция гипофиза и овуляторные циклы в яичниках. У женщин с неблагоприятным преморбидным фоном, характеризующимся функциональной лабильностью гипоталамических и адгипоталамических структур (наследственная отягощенность эндокринными заболеваниями, ожирением, перенесенные в детстве или пубертатном возрасте инфекции, интоксикации), нормализации гипофизотропных функций гипоталамуса и метаболических сдвигов не происходит; у них развивается клиническая картина ПНЭС.

Содержание тропных гормонов гипофиза, инсулина и стероидных гормонов у женщин с ПНЭС представлено на рис. 4.32.

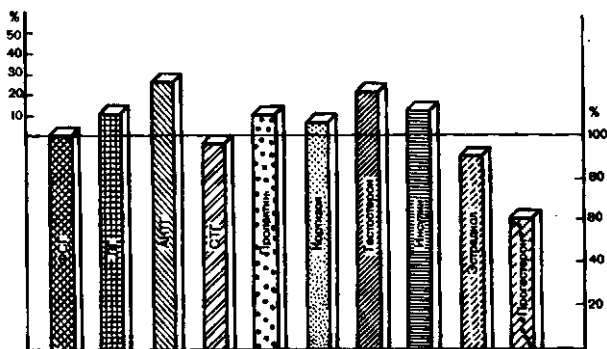


Рис. 4.32. Содержание в крови гормонов гипофиза, инсулина, стероидных гормонов у женщин с послеродовым нейрообменно-эндокринным синдромом.

Для ПНЭС характерны повышение выделения АКТГ и вследствие этого увеличение содержания кортизола; повышение выделения пролактина, увеличение уровней инсулина и тестостерона в крови; незначительное снижение уровня Е2 и выраженное уменьшение прогестерона (отсутствие овуляции).

У женщин с ПНЭС уровень тестостерона в крови — в пределах верхней границы нормы, уровень кортизола — выше нормы. Кроме того, у них нарушен углеводный обмен: отмечается гипергликемия — от четко выраженной тенденции до значительного снижения толерантности к глюкозе. Нарушен также липидный обмен: увеличена концентрация в крови ЛПНП, ЛПОНП, холестерина, триглицеридов и повышен коэффициент атерогенности [Серов В. Н. и др., 1985; Улятовская Л. Н., 1986].

Женщины с ПНЭС имеют характерный семейный анамнез: ожирение, сахарный диабет или диабетоподобные состояния, гипертония. Сами женщины обычно отмечают неустойчивый менструальный цикл и менархе с тенденцией к задержкам, избыточную массу тела с детства, частые ОРВИ. Характерно, что такие женщины часто болели инфекционными заболеваниями (корь, паротит, краснуха) в пубертатном и постпубертатном возрасте. Основным анамнестическим признаком ПНЭС является быстрая прибавка массы тела (не менее 8—10 кг) после прервавшейся беременности или родов. Беременность и роды, как правило, протекают с явлениями токсикоза и других осложнений и являются точкой отсчета для развития ожирения, нарушений цикла, бесплодия и гипертрихоза.

Клиническая картина. Основными клиническими симптомами ПНЭС являются ожирение (массовый индекс обычно выше 30), ановуляторная гипофункция яичников, умеренный гипертрихоз, тенденция к гипертензии, гипергликемия. Помимо эндокринных и метаболических нарушений, для ПНЭС характерны симптомы гипоталамических (диэнцефальных) нарушений: головная боль, быстрая утомляемость, головокружения, полиурия, полидипсия, полифагия, гипертермия. Интенсивность гипертензии и гипергликемии зависят от длительности заболевания.

Внешний вид больных ПНЭС имеет ряд типичных черт, облегчающих диагностику. За счет ожирения увеличены окружность грудной клетки и межберцовый размер тела. Эти изменения морфотипа являются следствием

так называемого кушпнгоидного распределения жировой ткани в области плечевого пояса и низа живота, климактерического горбика. На коже живота, бедер и ягодиц имеются полосы растяжения от бледно- до ярко-розовой окраски. Гипертрихоз обычно слабо выражен; имеются и другие признаки гиперандрогенни: жирная себорея, угревая сыпь на коже лица, спины и груди. Отмечается нарушение менструальной функции, как правило, по типу олигоменореи. У 10—12 % женщин наблюдаются ациклические маточные кровотечения, которые очень редко бывают обильными. Нарушения менструального цикла при ПНЭС обусловлены нарушением гипоталамической регуляции выброса ЛГ и ФСГ гипофизом, что приводит к нарушению фолликулогенеза, созревания яйцеклетки и овуляции. Несмотря на олигоменорею и даже аменорею, в эндометрии женщин с ПНЭС нередко находят выраженные пролиферативные изменения. Частота железисто-кистой гиперплазии достигает 40 %, рецидивирующей железисто-кистой гиперплазии — 8 %, атипической гиперплазии — 22 % [Улятовская Л. Н., 1985]. У каждой пятой больной обнаруживаются изменения в ткани молочных желез, частота фиброзно-кистозно мастопатии достигает у них 22 % [Самойлова Т. Е., 1989]. Лапароскопические исследования выявили два типа макроскопических изменений и яичниках у женщин с ПНЭС; первый — не увеличенные яичники со сглаженной капсулой без следов овуляции и желтых тел, второй — увеличенные округлые (в среднем 3—4 см) яичники с гладкой поверхностью, утолщенной белесоватой капсулой, через которую просвечивают множественные мелкие голубоватые кисточки диаметром 2—4 мм. Первый и второй тип изменений яичников четко коррелируют с длительностью заболевания: второй тип встречается у женщин с длительностью заболевания более 3 лет. Эти данные свидетельствуют о том, что у женщин с нелеченым ПНЭС постепенно формируются вторичные поликистозные яичники, так называемые полнкистозные яичники гипоталамического генеза.

В развитии ожирения у больных ПНЭС определенную роль играет изменение пищевого поведения, центры которого находятся в вентромедиальных и латеральных ядрах гипоталамуса, имеющих множественные связи со структурами ЦНС и самим гипоталамусом через нейротрансмиттеры. [Seilens L., 1985]. Важным фактором развития гипоталамического ожирения является характерная для ПНЭС гиперинсулинемия. Существует теория критических периодов развития ожирения, когда увеличивается число адипоцитов (жировых клеток). Один из этих периодов — последний триместр беременности [Бсюл Е. А. и др., 1986]. Это укладывается в сформулированные выше представления о ПНЭС как нарушении нормализации обмена-эндокринных сдвигов после беременности и родов.

Гипертрихоз. Источником андрогенов при ПНЭС могут быть и надпочечники, поскольку имеет место умеренный гиперкортицизм, и яичники, морфологические особенности которых (множественная кистозная атрезия фолликулов) приводят к нарушению процесса, ароматизации и изменению стеиоидогенеза в сторону преобладания андрогенов. Гипертрихоз обычно не имеет особенно выраженного характера: на лице — лишь единичные стержневые волосы; более интенсивным бывает оволосение белой линии живота и внутренней поверхности бедер.

У женщин с ПНЭС значительно чаще, чем в популяции, встречаются транзиторная гипертензия, гипертоническая болезнь, гипергликемия и сахарный диабет, а также заболевания желчевыводящих путей и обменный полиартрит. Как указывалось выше, у них нарушен обмен со значительным увеличением содержания атерогенных липопротеинов, холестерина коэф-

фицент атерогенности и 1,5 раза больше, чем у здоровых женщин с соответствующей возрасту массой тела. Перечисленные заболевания и нарушения обмена, свойственные возрасту 45 лет и старше, свидетельствуют о высоком риске развития атеросклероза и, следовательно, преждевременном старении женщин с ПНЭС.

Диагноз. ПНЭС относится к числу заболеваний, в диагностике которых гормоношные исследования не играют определяющей роли. Поскольку и основе заболевания лежат нарушения функции нейтральных (гипоталамических и адгипоталамических) структур, эндокринные нарушения имеют плюригландулярный характер. Относительно постоянный характер имеет повышение уровня АКТГ, инсулина и тестостерона, имеется также тенденция к повышению уровня пролактина и ЛГ. Уровни ФСГ, эстрогенов колеблются в пределах нормы, содержание прогестерона снижено.

Подобные гормоношные сдвиги присущи и другим эндокринопатиям и эндокринным заболеваниям, например легкой форме болезни Иценко — Кушинга, конституциональному ожирению, вторичным ПКЯ, поэтому проведение функциональных проб малоинформативно.

Большое значение в установлении диагноза имеют типичный анамнез, особенности течения заболевания и даже внешний вид больных.

Женщинам, у которых на основании анамнеза и клинических проявлений можно предположить диагноз ПНЭС, производятся следующие диагностические процедуры:

- рентгенография турецкого седла и черепа с оценкой ложа гипофиза и измерением его размеров, учетом признаков внутричерепного давления и гиперостоза;
- ЭЭГ с функциональными нагрузками (световые, звуковые раздражители, дозированная гипервентиляция);
- определение толерантности к глюкозе с нагрузкой глюкозой (1 г/кг);
- определение АКТГ, пролактина, кортизола, тестостерона в крови, 17-КС в моче;
- биопсия эндометрия (даже на фойе аменореи);
- УЗИ яичников для установления их размеров;
- лапароскопия для определения размеров яичников, их макроструктуры и взятия биоптата для гистологического исследования.

Опорными пунктами в диагностике являются:

1) типичное начало заболевания: прогрессивное нарастание массы тела после прервавшейся беременности или родов, на фойе которого развились олигоменорея и гепертрихоз;

2) вторичное ановуляторное бесплодие;

3) характерное распределение жировой ткани с преимущественным отложением жира на животе и плечевом поясе;

4) симптоматика, указывающая на заинтересованность в патологическом процессе дienceфальных структур мозга: полифагия, полидипсия, полиурия, тенденция к гипертензии, гипертермия, головная боль, нарушения сна и бодрствования, настроения.

Дифференциальную диагностику проводят с болезнью Иценко — Кушинга. Желательна консультация общего эндокринолога. Для синдрома Иценко — Кушинга характерны значительное повышение содержания кортизола и АКТГ в крови при отсутствии нормального суточного ритма секреции этих гормонов, а также повышение тестостерона крови, 17-КС в моче. Дексазональная проба положительная. При болезни Иценко — Кушинга, обусловленной опу-

холью надпочечника, секреторирующей кортикостероиды, прооа с дексазоном отрицательная.

Очень лажными дифференциально-диагностическими симптомами болезни Ииенко — Кушинга являются массивное ожирение с характерным распределением жировой ткани, множественные трофические изменения кожи (багровые множественные полосы растяжения, гиперпигментация области локтей, шеи, нейродермиты); выраженная гипертензия и сахарный диабет, а также остеопороз, атрофические изменения в мышцах ног, выраженная мышечная слабость, гипертрихоз, имеющих вирусный характер.

Дифференциальную диагностику проводят также с первичными ПКЯ. Очень важным дифференциально-диагностическим признаком является характер бесплодия: при ПНЭС — вторичный, при ПКЯ — первичный. Большое сходство этой патологии с ПНЭС очевидно. Нарушения гонадотропной функции гипофиза и опосредованно — синтеза стероидов в яичниках, их поликистозные изменения являются следствием гипоталамических нарушений. Вторичные ПКЯ при гипоталамических функциональных нарушениях подтверждают положение, выдвинутое В.Н.Серовым (1984), о том, что функциональные нарушения являются первым этапом в развитии морфологических изменений яичников.

Дифференциальную диагностику проводят также с конституциональным ожирением, при котором нередко имеется олигоменорея. Однако тип ожирения, его универсальный характер, отсутствие гипертрихоза и, как правило, ненарушенная репродуктивная функция свидетельствует о конституциональном ожирении, особенно если это подтверждается анамнестическими данными о превышении массы тела с детства.

#### 4.1.2. **Нейрообменно-эндокринный синдром, не связанный с беременностью**

При описании клинической картины и гормональной характеристике ПНЭС было отмечено некоторое сходство гормональных нарушений и клинической симптоматики с болезнью Ииенко — Кушинга. На это обратил внимание еще в 1970 г. В.Н.Серов, выделивший ПНЭС в особую нозологическую форму патологии репродуктивной системы женщины.

Клинические наблюдения и исследования показывают, что симптомы, характерные для ПНЭС, иногда развиваются у женщин не беременных, не рожавших и даже не живших половой жизнью. Нарушения менструальной, репродуктивной функции и обменно-эндокринные нарушения на фоне ожирения описаны у женщин с нарушением процесса полового созревания, который определяют как пубертатный базофилизм [Старкова Н.Т., 1983], дисцифальный синдром [Богданова Е.А., 1974] или гипогламмический синдром периода полового созревания [Мириманова Р.П., 1986].

Описан нейроэндокринный синдром с нарушениями репродуктивной, менструальной функции на фоне ожирения и гипертрихоза, развившийся после различных стрессорных воздействий, как острых, так и хронических [Старкова Н.Т., 1983; Fioineu L., 1985; Улятовская Л.Н., 1986]. Авторы, описавшие подобные нарушения репродуктивной функции, неизменно подчеркивали центральный генез патологии и сходство симптоматики с болезнью Ииенко — Кушинга (ее легкой формы).

Патогенез нейрообменно-эндокринного синдрома, развивающегося вследствие перенесенной нейроинфекции: в результате нейроинфекции,



особенно перенесенной в периоде полового созревания, нарушается образование и ритм выделения гипофизотропных релизинг-гормонов — кортиколиберина (РГ АКТГ) и люлиберина (РГ ЛГ), а также нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина, эндорфинов). Повышение выделения РГ АКТГ обуславливает повышение выделения АКТГ и развитие гиперкортицизма с увеличением уровня кортизола и надпочечниковых андрогенов в крови; вследствие повышения выделения ЛГ в яичниках формируются кистозно-атрезирующиеся фолликулы, в которых изменяется стероидогенез в сторону повышения образования андрогенов. В условиях развивающейся гиперандрогении созревание гипоталамических структур, регулирующих ритм выделения РГ ЛГ и РГ АКТГ, замыкает порочный круг, началом которого является воздействие нейроинфекции на гипоталамические структуры.

Патогенез нейрообменно-эндокринного синдрома, развивающегося вследствие стрессорных воздействий: стрессорные воздействия вызывают увеличение образования эндорфинов и уменьшение синтеза дофамина, что приводит к гиперпролактинемии.

Следствием этого является ановуляторная дисфункция яичников с развитием относительной гиперэстрогении на фоне абсолютной гипопрогестеронемии. Одновременно стресс вызывает повышение выделения РГ АКТГ с увеличением синтеза и секреции АКТГ. Это приводит к повышению образования кортизола и андрогенов в корковом слое надпочечников. Повышение уровня пролактина также усиливает стимуляцию синтеза андрогенов в коре надпочечников. Повышенный уровень андрогенов в крови приводит к усилению внегонадного синтеза эстрогенов, тормозящих тонус дофамнергической системы гипофизотропной зоны гипоталамуса.

В патогенетических механизмах развития нейрообменно-эндокринных синдромов, описанных выше, лежат нарушения функции гипоталамических структур, в частности, нарушения синтеза и деградации нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина, р-эндорфинов), а также чувствительности к ним нейроэкреторных структур гипоталамуса. Эти нарушения сходны с таковыми при болезни Иценко — Кушинга, которая, как известно, у женщин чаще всего развивается именно после прервавшейся беременности и родов, а также после нейроинфекции или стрессовых ситуаций (схема 4).

Таким образом, ановуляторная дисфункция яичников и гиперкортицизм развиваются на фоне различных патогенетических механизмов: нарушения гомеостаза во время беременности, нейроинфекции, стрессорных воздействий.

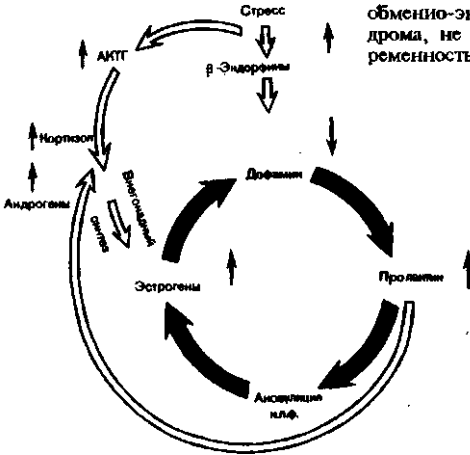
Клинические проявления нейрообменно-эндокринного синдрома весьма сходны с ПНЭС. Характерными симптомами являются ановуляция, нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, прогрессирующее увеличение массы тела и гипертрихоз. Бесплодие может быть первичным, особенно в тех случаях, когда нейроэндокринные нарушения возникают в пубертатном периоде или с началом половой жизни.

Клиническими проявлениями гиперфункции коры надпочечников служат полосы растяжения на коже, количество которых больше, а окраска интенсивнее, чем у больных с ПНЭС, а также тенденция к гипертензии и гипергликемии вплоть до развития гипертонической болезни и сахарного диабета.

Интенсивность этих клинических проявлений обусловлена степенью вовлечения гипоталамических структур и длительностью заболевания. Как и для ПНЭС, для других форм нейрообменно-эндокринного синдрома характерны дисцефальные нарушения: полиурия, полидипсия, нарушения сна, гипертермия.

## СХЕМА 4

Патогенез развития нейро-  
обменно-эндокринного син-  
дрома, не связанного с бе-  
ременностью.



В диагностике данной патологии гормональные исследования имеют важное значение. Для нейроэндокринного синдрома, обусловленного нейроинфекцией и особенно стрессорными воздействиями, характерны повышение содержания кортизола, АКТГ и пролактина, причем уровень этих гормонов достоверно выше, чем при ПНЭС. Содержание ФСГ не изменено, уровень ЛГ имеет четкую тенденцию к повышению. Повышено также содержание кортизола и тестостерона в крови, причем уровень тестостерона коррелирует с развитием поликистозных изменений в яичниках.

Другие диагностические процедуры описаны в разделе, посвященном ПНЭС.

Лечение нейрообменно-эндокринных синдромов, связанных и не связанных с беременностью, — процесс длительный и сложный, требующий упорства больной и настойчивости врача. Самой распространенной ошибкой является то, что терапию начинают с лечения бесплодия. Это можно объяснить тем, что основной жалобой женщин является, как правило, вторичное бесплодие. Существует большая разница в психологическом настрое женщины, лечащейся по поводу первичного и вторичного бесплодия. Первые обычно готовы к длительной подготовительной терапии, дополнительным исследованиям. Вторые, у которых в анамнезе были беременности, уверены в том, что бесплодие у них — не более чем преходящий эпизод и нужно только «хорошее лекарство».

Началом терапии должна быть продуманная беседа врача, который на соответствующем, индивидуальном для каждой женщины уровне должен объяснить характер заболевания. Прежде всего следует разъяснить, что вторичное бесплодие развилось на фоне нарушений обмена веществ, самым явным и очевидным симптомом которого является ожирение. Среди жалоб, предъявляемых женщинами, ожирение всегда занимает последнее место, а нередко вообще не фигурирует в беседе с врачом.

Необходимо выделять четкие критерии эффективности проводимой терапии в зависимости от конечной цели лечения:

- 1) снижение массы тела;
- 2) восстановление овуляторных менструальных циклов без применения стимуляторов овуляции;
- 3) восстановление овуляторных менструальных циклов на фоне стимуляторов овуляции;
- 4) беременность как показатель восстановления функции репродуктивной системы.

Первым этапом лечения является редуциционная диета, направленная на снижение массы тела. Этот этап обязателен для всех женщин независимо от конечной цели лечения: восстановления фертильности, регуляции менструального цикла, уменьшения гипертрихоза. Диетотерапия имеет целью создание отрицательного энергетического баланса за счет ограничения калорийности до 1200—1800 ккал при соблюдении принципов сбалансированного питания. В диете предусматривается:

- активация ферментных систем липолиза и подавление систем липогенеза (5—6-разовый прием пищи, замена животных жиров растительными);
- ограничение быс<sup>^</sup>увсасывающихся Сахаров (инсулиногенных веществ: сахара, меда, варенья, кондитерских изделий);
- достижение сытости малокалорийной, но значительной по объему пищей (овощи, несладкие фрукты);
- нормализация функции желудочно-кишечного тракта приемом альмагеля, обладающего антацидным, обволакивающим, адсорбирующим и послабляющим действием;
- применение разгрузочных дней до 3 раз в неделю в зависимости от степени ожирения.

Лечение голодом не показано, поскольку у большинства больных имеется гипергликемия.

#### Принципы диетотерапии

1. Снизить энергетическую ценность рациона за счет уменьшения углеводов и отчасти жиров; в рационе должны быть все незаменимые пищевые вещества (микроэлементы, витамины, аминокислоты).

2. Повысить в рационе содержание белка. Это предупреждает потери тканевого баланса, повышает энергозатраты за счет усвоения белковой пищи, создает чувство сытости. Из белковых продуктов в диету должно входить не менее 150 г мяса, 150 г рыбы, 150 г творога. Источником полноценных белков являются также нерыбные продукты моря.

3. Резко ограничить углеводы за счет исключения легкоусвояемых Сахаров (сахар, мучные и кондитерские изделия, сладкие напитки и др.). Снижение содержания углеводов проводят в течение недели, постепенно исключают хлеб. Сахар в блюдах и напитках необходимо заменить ксилитом или сорбитом.

4. Снизить количество жира в рационе до 80 г. Жиры, главным образом растительные, повышают активность ферментов, усиливающих распад жира в организме.

5. Ограничить свободную жидкость (чай, кофе, супы, молоко и др.) до 1—1,2 л в день. Это усиливает распад жира как источника «внутренней» воды, а из организма выводится избыток воды. При неудовлетворительной переносимости рекомендуется частое смачивание полости рта кислыми растворами (лимон) — обильное отделение слюны значительно уменьшает жажду.

6. Ограничить поваренную соль до 5–8 г. Пишу готовят почти без соли и подсаливают во время еды. Исключают соленые продукты.

7. Исключить продукты и блюда, возбуждающие аппетит: пряности и пряные овощи (перец, горчица, хрен), крепкие бульоны и соусы из мяса п рыбы, грибов, а также копчености и соления.

8. Исключить алкогольные напитки, являющиеся источником энергии и ослабляющие самоконтроль за потреблением пищи.

9. Соблюдать 5–6-разовый режим питания с достаточным объемом м;шокалорийной пищи для чувства насыщения, между основными приемами пищи употреблять сырые фрукты и овощи.

10. Использовать в питании контрастные разгрузочные дни 1–3 раза в неделю—белковые, углеводные, мясо-овощные, творожно-кефирные, фруктово-овощные.

Не следует добиваться быстрого снижения массы тела. Снижение массы тела на 5–6 кг за 1-й месяц лечения считают удовлетворительным.

#### Разгрузочные контрастные диеты

Цель назначения: переключение питания на фоне соответствующей лпеты может оказать положительное влияние на обмен веществ, способствовать выведению из организма продуктов обмена, излишков натрия и жидкости.

*Молочный день:* 6 раз в день по 200–250 мл молока или кефира, ацидофилина, простокваши (можно 1 % жирности или обезжиренные), всего 1,2–1,5 л/сут.

*Творожный день:* 400–600 г творога 9 % жирности или обезжиренного на 4–5 приемов, 400–450 мл (1–2 стакана) отвара шиповника и 400–450 мл (1–2 стакана) обезжиренного кефира (всего 1 л жидкости).

*Мясо-овощной день:* говядина нежирная 600 г (около 400 г отварной), овощи (600–800 г, можно и больше) — капуста, свекла, огурцы, морковь, баклажаны, кабачки на 6 приемов и 400–450 мл отвара шиповника.

*Яблочный день:* 5 раз в день по 250–300 г спелых сырых несладких яблок, всего 1,25–1,5 кг/сут.

*Овощные, фруктовые, ягодные дни:* свежие овощи без соли, фрукты или ягоды 5 раз в день по 200–300 г, можно с добавлением растительного масла.

Приведенные рекомендации надо строго соблюдать в течение не менее 4 мес. и начинать их выполнять сразу после первого визита к врачу.

При значительном превышении массы тела (массоростовой индекс выше 36) вряд ли можно добиться так называемой идеальной массы тела и МРИ меньше 26. Положительным эффектом следует считать достижение МРИ меньше 30.

Необходимым компонентом лечения являются мышечные нагрузки — длительная ходьба, бег трусцой, плавание, занятия в группах здоровья, разумеется, с учетом физического состояния больной, ее возможностей и бытовых условий. Из мсднкаментозных препаратов одновременно с диетой назначают всрош пирон по 25 мг 3–4 раза в течение 2 мес, учитывая его кал-лийсберегающее, диуретическое, умеренное гипотензивное и антиандрогенное действие.

Подобная редукционная диета, мягкие диуретические препараты и умеренные физические упражнения в течение первых 10–14 дней приводят к снижению массы тела на 3–4 кг в основном за счет потери жидкости. За

30—40 дней при строгом соблюдении всех рекомендаций без дополнительной лекарственной терапии снижение массы тела составляет в среднем 5,5 кг (от 3,3 до 13,6 кг). Восстановление регуляторного овуляторного цикла на фоне диетотерапии происходит у 8—9 % женщин.

Лекарственная терапия нейрообмено-эндокринных нарушений. Лекарственные препараты назначают в строгом соответствии с характером выявленных метаболических и эндокринных нарушений. Больным с клинической или субклинической формой диабета назначают адебит по 100—150 мг/сут. в течение 30—40 дней. Адебит снижает неоглюкогенез и нормализует уровень НЭЖК и ЛППП в крови, снижает повышенное выделение базального инсулина.

При недостаточном эффекте адебита назначают адипозин, обладающий способностью активизировать ферментные системы, связанные с мобилизацией и окислением жиров. Назначают препарат в дозе 50 ЕД в 2 мл 5 % раствора новокаина в виде внутримышечных инъекций через день или ежедневно в течение 20 дней. На этом этапе терапии при соблюдении диеты масса тела снижается еще на 5—12 кг (в среднем на 7 кг). Сходство патогенетических механизмов нейрообмено-эндокринных нарушений с болезнью Иценко — Кушинга определяет дальнейшую лекарственную терапию. Киевская школа эндокринологов, руководимая проф. В. П. Кймиссаренко, показала высокую эффективность препаратов, регулирующих нейромедиаторный обмен при болезни Иценко — Кушинга. Эффективность таких регуляторов нейромедиаторного обмена (РНМО), как хлоракон и дифенин, обусловлена изменением чувствительности рецепторов серотонина и дофамина, нормализацией секреции дофамина и опосредованно скорости секреции кортизола (Комнссаренко В. П. и др., 1981|).

Бромокриптин (парлодел) также относится к РНМО, его действие реализуется через нормализацию секреции дофамина.

Учитывая особенности действия таких препаратов, как хлоракон (производное хлорпропионовой кислоты) или дифенин (дифенилгидантоин и гидрокарбонат натрия в соотношении 85:12), их назначают женщинам, у которых в клинической картине заболевания преобладают явления гиперкортицизма. Хлоракон назначают в дозе 0,5 г 4 раза в день, дифенин по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2—3 мес. Женщинам с повышенным уровнем пролактина п гипертензией рекомендуют парлодел в дозе 2,5 мг 2 раза в день в течение 5—6 мес. Применение РНМО на фоне редуциционной диеты нормализует обмен веществ и вызывает дополнительное снижение массы тела на 8—10 кг. Примерно у 40—50 % женщин под влиянием этой терапии восстанавливаются регулярный овуляторный менструальный цикл и фертильность.

Отсутствие овуляции и наступления беременности на фоне нормализации массы тела и обмена веществ указывает на то, что функциональные изменения в яичниках (хроническая ановуляция) перешли в морфологические, изменения — сформировались вторичные поликистозные яичники. Этот диагноз подтверждается эхокопическим или лапароскопическим исследованием, при которых выявляется типичная макроскопическая картина ПКЯ. У таких женщин с целью стимуляции овуляции применяют кломифен по обычной схеме (с 5-го по 9-й день цикла в дозе 50 мг под контролем базальной температуры, по показаниям дозу препарата можно увеличить до 150 мг в день). При отсутствии эффекта от кломифена показано хирургическое лечение (клиновидная резекция яичников или термокаутеризация яичников).

Нередко возникает необходимость лечения гиперпластических процессов эндометрия у данного контингента больных.

Для нормализации структуры эндометрия, особенно у женщин, конечной целью лечения которых является наступление беременности, можно пользоваться кломифеном (кломистилбегит) в расчете на стимуляцию овуляции, формирование желтого тела и продукцию эндогенного прогестерона. Терапия кломифеном эффективна только после уменьшения массы тела на 10—15 % от исходной. Поэтому начинать лечение гиперпластических процессов эндометрия следует с синтетических гестагенов, норстероидов или комбинированных эстроген-гестагеновых препаратов с учетом противопоказаний, о которых было сказано выше.

Как уже было отмечено, у женщин с нейрообменно-эндокринными нарушениями нередко формируются вторичные ПКЯ, как называемые ПКЯ центрального генеза. В этих случаях клиновидная резекция яичников очень редко приводит к восстановлению фертильности и регулярного менструального цикла. Следует согласиться с тем, что на первом этапе лечения клиновидная резекция яичников неэффективна. Однако, если после снижения массы тела и ликвидации обменных нарушений не восстанавливается овуляторный цикл, мы считаем показанной клиновидную резекцию яичников, направленную на стимуляцию овуляции. Восстановление гипофизарно-яичниковых отношений, овуляторной функции яичников приводит к дальнейшей нормализации метаболизма. Клиновидная резекция яичников рекомендуется также женщинам с рецидивирующей или атипичной гиперплазией эндометрия по онкологическим показаниям.

Таким образом, лечение преследует цель по мере возможности диетическими, фармакологическими и хирургическими средствами нормализовать нарушения функции важнейших желез внутренней секреции (поджелудочной, надпочечников, яичников) и нарушенный метаболизм. Это необходимо разъяснять женщинам, многие из которых фиксированы лишь на одном из симптомов заболелания — бесплодии и не обращают внимания на грубые нарушения обмена, приводящие к ожирению, гипертензии, диабету, атеросклерозу, т. е. болезням, свидетельствующим о преждевременном старении организм!.

#### 4.1.3. Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шиена)

К послеродовым нейроэндокринным синдромам относится синдром Шпена, или послеродовой гипопитуитаризм. Это заболевание известно с конца XIX века, но только в 1937 г. Н. Sheehau научно обосновал связь массивного кровотечения во время родов с последующей гипофункцией передней доли гипофиза. До середины 80-х годов было описано около 1500 случаев заболевания, однако истинная частота этой патологии не известна, поскольку она может протекать в стертой форме, под «маской» гипофункции щитовидной железы или даже вегетативно-сосудистой дистонии по гипотоническому типу. А. С. Калиниченко и соавт. (1987) считают, что частота синдрома Шиена составляет 0,1 %, но после массивных послеродовых или постабортных кровотечений достигает 40 %. Синдром Шиена развивается у каждой 4-й женщины после кровопотери во время родов до 800 мл, у каждой 2-й — при кровопотере до 1000 мл и у 1/3 женщин с массивной кровопотерей до 4000 мл.

Патогенез. Синдром Шиена развивается вследствие некротических изменений в гипофизе, возникающих на фоне спазма или внутрисосудистого свертывания крови в сосудах передней доли гипофиза после кровотечений или бактериального шока при родах или при абортах. Способствуют развитию этих изменений особенности кровоснабжения гипофиза, масса пе-

редней доли которого во время беременности увеличивается в 2 раза, а также препараты спорыньи, широко применяемые при родах и кровотечениях. Частота гестозов во время беременности у женщин с синдромом Шиена позволяет считать их предрасполагающим фактором, тем более что общеизвестен факт предрасположения к внутрисосудистому свертыванию крови у беременных с тяжелой формой гестозов. Кроме того, после родов имеет место физиологическое снижение выделения АКТГ, что также способствует ишемии гипофиза. Считается, что клинические проявления синдрома Шиена находятся в прямой зависимости от величины поражения гипофиза. По мнению многих клиницистов, выраженная клиническая картина заболевания развивается при поражении 80 % тканей аденогипофиза. Тем не менее H<sub>3</sub> Sheehan описал случай, когда на вскрытии было обнаружено около 5 мм<sup>3</sup> передней доли гипофиза, а при жизни у женщины клинической симптоматики гипопитуитаризма не было. В то же время есть сообщения о больных, у которых при жизни была выраженная картина посредственного гипопитуитаризма, а на вскрытии находили незначительное поражение аденогипофиза. Еще в 1942 г. S. Eskamilla высказал предположение о том, что выраженность клинического течения заболевания зависит от степени «вовлечения» гипоталамических структур (синего бугра). Наряду с некротическими изменениями в гипофизе вследствие внутрисосудистых тромбозов возникают изменения трофического характера других органов и систем: почек, печени, мозговых структур. Полагают, что предрасполагающими моментами для развития синдрома Шиена являются повторные частые роды (с интервалом до 2 лет).

Клиническая картина характеризуется различной степенью гипофункции эндокринных желез — прежде всего щитовидной, надпочечников и половых. Z. Morandi (1957) выделяет следующие формы синдрома Шиена в зависимости от недостаточности тройных гормонов гипофиза:

1) глобальная форма — с клиническими проявлениями недостаточности ТТГ, гонадотропинов, АКТГ. Заболевание может протекать в легкой или тяжелой форме;

2) частичная форма — с недостаточностью гонадотропной, тиреотропной, аденокортикотропной функций;

3) комбинированная недостаточность гонадотропной и тиреотропной функций; тиреотропной и аденокортикотропной.

А. С. Калининко и соавт. (1987), располагая собственным значительным опытом и проанализировавшие мировую литературу, посвященную данному вопросу, считают целесообразным выделять три формы синдрома: легкую, средней тяжести и тяжелую. Легкая форма характеризуется головной болью, быстрой утомляемостью, зябкостью, тенденцией к гипотензии. При тщательном обследовании у больных отмечается сниженная функция щитовидной железы и глюкостероидной функции надпочечников. Форма средней тяжести отличается снижением гормональной функции яичников (олигоменорея, ановуляторное бесплодие) и щитовидной железы (пастозность, склонность к отеку, ломкость ногтей, сухость кожи, утомляемость, гипотензия с склонностью к обморокам, причем эти симптомы могут встречаться в различных сочетаниях). При тяжелой форме отмечается симптоматика тотальной гипофункции гипофиза с выраженной недостаточностью гонадотропинов (стойкая аменорея, гипотрофия половых органов и молочных желез), тиреотропного гормона (микседема, облысение, сонливость, снижение памяти), АКТГ (гипотензия, адинамия, слабость, усиленная пигментация кожи). При тяжелой форме значительно падает масса тела, но при более легких чаще наблюдается ее увеличение в связи с пастозностью и склонно-

стью к отечности вследствие гапофункции щитовидной железы. Для синдрома Шиена характерна также анемия, плохо поддающаяся обычной терапии.

**Диагноз.** Недостаточное знакомство врачей с этой патологией является причиной запоздалой диагностики. Это особенно относится к легкой форме и форме средней тяжести. Как правило, больные годами лечатся с диагнозом астеноневротического синдрома, неврозов, анемии, хронического нефрита [Васюкова Л. А., Рыжева И. Б., 1981]. Самым важным опорным пунктом в диагностике заболевания является характерный анамнез и связь начала заболевания с кровотечением или септическим шоком при родах или абортах. В. Н. Серов и соавт. (1984) характерным признаком синдрома Шиена считают отсутствие нагрубания молочных желез после родов и агалактию. При гормональных исследованиях выявляют разные степени снижения в крови гонадотропинов, АКТГ, ТТГ, а также Ег, кортизола, Тз и Т». При введении тропных гормонов соответственно повышается уровень периферических гормонов в крови. Отмечаются также гипогликемия и гипогликемический тип сахарной кривой при нагрузке глюкозой. В моче снижено содержание 17-КС.

Дифференцированный диагноз проводят с нервной анорексией, опухолью гипофиза, болезнью Аддисона, микседемой. Большую помощь при этом оказывает характерный анамнез больных — кровотечение или септический шок при родах или абортах.

**Лечение.** Назначают заместительную терапию глюкокортикоидами и тиреотропными препаратами при клинических проявлениях гипофункции соответствующих желез. Есть мнение, что целесообразнее использовать кортизон и преднизолон, а не дексазон и дексаметазон, поскольку последние обладают выраженной антикортикотропной активностью, подавляя и без того сниженное выделение АКТГ гипофизом. Преднизолон рекомендуется назначать по 5 мг 2 раза в день в течение 2—3 нед. курсом один раз в 2—3 мес. в зависимости от клинической картины заболевания. При аменорее или олигоменорее женщинам до 40 лет рекомендуется циклическая гормонотерапия. После 40 лет используются андрогены, учитывая их высокий анаболический эффект: метилтестостерон по 5 мг в день в течение 2—3 мес.; удовлетворительный эффект оказывают андрогены при выпадении волос. Успешно применяют анаболические препараты: ретаболил, метиландростендиол и др. Обязательны витамины группы В, С, РР; биостимуляторы — алоэ, ФиБС по 20—30 внутримышечных инъекций. Питание должно быть полноценным, следует избегать дефицита белка в пище. С учетом постоянно наблюдаемой анемии больным показаны препараты железа под контролем анализа крови.

Больных с тяжелой формой синдрома Шиена лечат только в условиях эндокринологического стационара.

Профилактикой заболевания являются разумная тактика ведения беременных с гестозами, их своевременная терапия; бережное родоразрешение с профилактикой кровотечения и, наконец, адекватные реанимационные мероприятия при кровотечениях при родах, абортах и при септическом шоке.

#### **4.1.4. Предменструальный синдром**

Предменструальный синдром (ПМС) — сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нейропсихическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Обычно симптомы ПМС возникают за 2—10 дней до менструации и исчезают сразу после начала менструации или в первые ее дни.



В литературе ПМС описывается под различными названиями: «предменструальная болезнь», «синдром предменструального напряжения», «циклический синдром».

Частота ПМС колеблется в широких пределах в различные возрастные периоды. Так, в возрасте 19—29 лет этот синдром встречается почти у 20 % больных, после 30 лет его частота резко увеличивается до 47 %, после 40—49 лет у женщин с регулярными менструациями — до 55 %. Чаще ПМС наблюдается у женщин умственного труда [Комарова Ю. А., 1987]. На рис. 4.33 представлены клинические проявления ПМС в различные возрастные периоды.

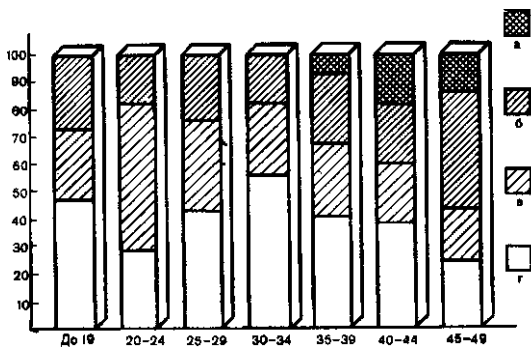


Рис. 4.33. Клинические формы предменструального синдрома в различные возрастные периоды:

и — кризовая, б — цефалгическая, в — отечная, г — нейропсихическая. На оси абсцисс — возраст в годах, на оси ординат — частота в процентах

ПМС может возникать после родов или абортов, особенно патологических, после различных инфекционных заболеваний, в том числе нейроинфекции, а также после стрессовых ситуаций. Кроме того, ПМС чаще наблюдается у женщин с заболеваниями ЦНС, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем.

Патогенез. ПМС сложен и недостаточно изучен, о чем свидетельствует существование множества теорий, объясняющих его.

Основоположник гормональной Терапии А. Frank в 1931 г. предположил, что ПМС обусловлен избыточным уровнем эстрогенных гормонов. Ряд исследователей [Кузнецов С. В., 1979; Taylor R., 1981; Varma T., 1984] отмечают повышение Ег и снижение прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла при ПМС.

Согласно другой теории — теории «водной интоксикации» задержку жидкости у больных ПМС объясняют нейроэндокринными нарушениями, в частности изменениями в системе ренин — ангиотензин — альдостерон [Reid R., Yen S., 1981]. Считается, что повышенная секреция АКТГ гипофизом под влиянием стресса и высоких уровней серотонина и ангиотензина II способствует увеличению продукции альдостерона [Pratt J. et al., 1976; Modlinger R. et al., 1980]. Предшественник ангиотензина II — ангиотензиноген — скрстируется печенью под влиянием эстрогенов [Oelkers W. et al., 1976].

Ренин является ферментом, который превращает ангиотензиноген в ангиотензин.

Уровень ренина контролируется внеклеточным объемом жидкости: его повышение подавляет, а снижение стимулирует образование ренина. Секретция альдостерона в норме регулируется тормозящим влиянием ДА. Изменение функциональной активности ДА может вести к повышению экскреции альдостерона [Carey R. et al., 1979]. Эстрогены могут оказывать влияние путем изменения дофаминергической передачи или обмена ДА.

Незначительная корреляция между прибавкой массы тела и выраженностью симптомов [Faratian V. et al., 1984] ПМС, а также слабый эффект диуретиков позволили предположить, что такие симптомы, как головная боль, метеоризм, масталгия, могут быть лишь результатом локализованных процессов в этих органах. Эстрогены обладают способностью вызывать задержку натрия, что приводит к задержке жидкости в межклеточном пространстве и развитию отеков (Johnson A. et al., 1970). Экспериментально установлено, что прогестерон имеет отчетливо выраженный натрийдиуретический эффект, обусловленный, в основном, угнетением канальцевой реабсорбции и увеличением клеточной фильтрации (Кухарчук А. Л., 1985). При недостаточности прогестерона возникает задержка жидкости в организме. Однако В. Fatnin и соавт. (1954) не выявили нарушений в уровне  $E_2$  и прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла у больных с ПМС, что позволило предположить преимущественное влияние свободных эстрогенов в возникновении ряда симптомов (например, отеков).

Итак, механизм задержки жидкости в организме при ПМС точно не известен. Следовательно, теорией «водной интоксикации» нельзя объяснить все симптомы заболевания. Возможно, эстрогены могут вызывать задержку натрия и жидкости путем увеличения продукции альдостерона, однако только этим фактом нельзя объяснить возникновение отеков. Более того, рядом исследователей (Reid R., Yen S., 1983) не найдено значительного повышения уровня альдостерона в лютеиновую фазу менструального цикла при ПМС.

Наибольшее число сторонников имеет теория психосоматических нарушений, приводящих к развитию ПМС. При этом считают, что соматические факторы играют первостепенную роль, а психические следуют за биохимическими изменениями, возникающими в результате изменения гормонального статуса.

Некоторые авторы отмечают наследственный характер заболевания. Существует также аллергическая теория, согласно которой ПМС является результатом гиперчувствительности к эндогенному прогестерону (Говорухина Е. М., 1987).

В последние годы большая роль в патогенезе ПМС отводится пролактину. Впервые в 1971 г. D. Nigrobin выдвинул предположение о возможной роли пролактина в возникновении ПМС. Вскоре после этого появились исследования, свидетельствующие о повышении уровня пролактина в лютеиновую фазу менструального цикла [Кузнецов С. В., 1979; Veminais M. et al., 1977]. Полагают, что пролактин, являясь модулятором действия многих гормонов, способствует натринзадерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина [Марова Е. И. и др., 1985]. Однако некоторым исследователям не удалось выявить повышение уровня пролактина у больных с ПМС [O'Brien P., 1982]. Существует предположение, что при ПМС отмечается повышенная тканевая чувствительность к нормальному уровню пролактина.

Теория о роли простагландинов в возникновении ПМС предполагает [Nogrobin D., 1983], что нарушение их синтеза в мозге, молочных железах, желудочно-кишечном тракте, почках и в репродуктивной системе может способствовать проявлению ряда симптомов ПМС — депрессии, раздражительности, нервозности, масталгии, боли внизу живота, метеоризма, повышения температуры тела. Дефицит простагландина  $E_1$  может привести к аффективным расстройствам.

Недостаточность ненасыщенных жирных кислот в продуктах питания, недостаточность магния, витамина В6, аскорбиновой кислоты и цинка, по-видимому, играет большую роль в генезе ПМС, так как дефицит этих факторов питания способствует нарушению синтеза простагландина  $E_1$  [Nogrobin D., 1983].

Влиянием простагландина  $E_2$  объясняют возникновение мигрени, наличие выраженного неврологического компонента ПМС у некоторых женщин, так как простагландины  $E_2$  способствуют сокращению интракраниальных и расширению экстракраниальных сосудов.

В последние годы в патогенезе ПМС значительное внимание уделяется пептидам интермедиальной доли гипофиза, в частности меланостимулирующему гормону (МСГ) — Этот гормон под влиянием половых стероидов и при взаимодействии с другим пептидом средней доли гипофиза — р-эндорфином может способствовать изменению настроения.

Эндорфины могут вызывать изменение настроения, поведения, повышение аппетита и жажды [Шварц Д. С. и др., 1981]. Нагрубание молочных желез, задержка жидкости, запоры и вздутие кишечника в отдельных случаях могут быть результатом вызванного эндорфинами увеличения уровней пролактина, вазопрессина и ингибирующего влияния их на действие простагландина  $E_1$  в кишечнике.

Патогенез ПМС представляется результатом сложных нейроэндокринных изменений, включающих и значительные колебания в ЦНС уровней серотонина, ДА, у-аминобутировой кислоты и связанных с ними периферических нейроэндокринных процессов [Labruii A., 1983].

Таким образом, ПМС является следствием дисфункции различных отделов ЦНС и возникает в результате воздействия неблагоприятных факторов у женщин с врожденной либо приобретенной неполноценностью гипоталамо-гипофизарной системы. Возникновение различных форм ПМС, по-видимому, объясняется вовлечением в патологический процесс различных структур гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса, а также различным характером нарушения биохимических процессов в этих областях.

Клинические проявления ПМС характеризуются большим разнообразием. В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделены четыре основные клинические формы ПМС: нервно-психическая, отечная, цефалгическая, кризовая [Сметник В. П., Комарова Ю. А., 1987]. Хотя выделение этих форм в определенной степени условно, все же в клинической практике это имеет значение как для краткой характеристики особенностей проявления ПМС, так и для терапевтической коррекции выявленных нарушений.

В зависимости от количества симптомов, длительности и интенсивности их проявления М. Н. Кузнецова (1970) предлагает различать легкую и тяжелую формы ПМС. К легкой форме ПМС относят появление 3—4 симптомов за 2—10 дней до начала менструации при значительной выраженности 1—2 симптомов заболевания; к тяжелой форме — появление 5—12 симпто-

мов за 3—14 дней до менструации, причем 2—5 из них (или все) резко выражены.

Выделяют 3 стадии ПМС: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. При компенсированной стадии симптомы болезни с годами не прогрессируют, появляются во второй фазе менструального цикла и с наступлением менструации прекращаются. При субкомпенсированной стадии тяжесть заболевания с годами усугубляется, симптомы ПМС исчезают только с прекращением менструации. При декомпенсированной форме симптомы ПМС продолжают в течение нескольких дней после прекращения менструации, причем «светлые» промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

Клиническая картина нервно-психической формы ПМС характеризуется преобладанием таких симптомов, как раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность. Среди частых, не менее выраженных, жалоб следует отметить повышенную чувствительность к звукам и запахам, онемение рук, метеоризм, нагрубание молочных желез. Если у молодых женщин при ПМС преобладает депрессия, то в переходном возрасте отмечается агрессивность.

В клинической картине больных с отеочной формой ПМС преобладают и резко выражены нагрубание и болезненность молочных желез, отеочность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, раздражительность, слабость, зуд кожи, повышенная чувствительность к запахам, потливость. У подавляющего числа больных с ПМС во вторую фазу менструального цикла отмечается задержка жидкости до 500—700 мл. У 20 % женщин, несмотря на отеочность лица, вздутие живота, диурез остается положительным. Среди симптомов, наименее выраженных при отеочной форме ПМС, отмечаются раздражительность, слабость, потливость.

Следует отметить, что большинство женщин первоначально обращаются к терапевту или невропатологу, в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. Только при отсутствии эффекта от назначаемой терапии и при установлении связи появления симптомов заболевания с предменструальными днями женщины обращаются к гинекологу.

В клинической картине больных с цефалгической формой ПМС преобладают головная боль, раздражительность, тошнота и рвота, повышенная чувствительность к звукам и запахам, головокружение. Более чем у трети больных цефалгической формой ПМС отмечаются депрессия, боль в области сердца, потливость, онемение рук, нагрубание молочных желез, отеки при положительном диурезе.

Головная боль при цефалгической форме ПМС характеризуется пульсирующей, дергающей болью, начинающейся в височной области с иррадиацией в глазное яблоко. У женщин в это время появляется чувство «выпирания глазного яблока», отеочность глаз. Головная боль сопровождается тошнотой, рвотой, при этом уровень артериального давления не изменяется.

При изучении наследственных факторов заболевания выявлено, что у родителей трети пациентов отмечалась мигрень и гипертоническая болезнь. Как показал анализ экстрагенитальных заболеваний, у больных цефалгической формой ПМС довольно часто отмечаются мигрень и заболевания желудочно-кишечно-печеночного комплекса, травмы черепа.

При кризовой форме ПМС в клинической картине преобладают симпатико-лдреналовые кризы. Они начинаются с повышения АД, чувства сдавления за грудиной, появления страха смерти, сопровождаются похолоданием и оне-

мением конечностей, сердцебиением при неизменной ЭКГ. Довольно часто кризы заканчиваются обильным мочеотделением. Следует отметить, что у некоторых женщин даже незначительные подъемы систолического давления (иа 10—20 мм рт. ст. от исходных цифр) провоцируют криз. Кризы возникают обычно вечером или ночью.

Кризы могут быть спровоцированы инфекционным заболеванием, усталостью, стрессами. В межкризовый период нередко беспокоят головные боли, раздражительность, подъем артериального давления. Кризы, как правило, наблюдаются у женщин при нелеченой нервно-психической, отечной или цефалгической форме ПМС.

У 57 % больных этой группы родители страдали гипертонической болезнью. У подавляющего большинства больных кризовой формой ПМС отмечены заболевания почек, желудочно-кишечно-печеночного комплекса и артериальная гипертензия. Особенно тяжело и часто эта форма протекает у женщин переходного возраста. Как правило, у 30 % больных симпатико-адреналовые кризы начинаются после стрессовых ситуаций.

К атипичным формам ПМС относятся вегетативно-дизовариальная миокардиодистрофия [Кузнецов С.В., Оредарова О.А., 1978], гипертермическая, офтальмоплегическая форма мигрени, гиперсомническая форма, «циклические» тяжелые аллергические реакции вплоть до отека Квинке, язвенный гингивит и стоматит, циклическая «бронхиальная астма», неукротимая рвота, иридоциклит и др.

Ю. А. Комарова (1987) установила частоту и тяжесть основных клинических форм ПМС в различные возрастные периоды. Наибольшая частота и тяжесть кризовой и цефалгической форм ПМС наблюдается в переходном периоде жизни женщины; в 16—19 лет и в 25—34 года отмечена наибольшая частота нервно-психической формы ПМС, а в 20—24 года — отечной.

Рентгенография костей свода черепа и турецкого седла показала выраженные рентгенологические изменения: сочетание усиления сосудистого рисунка и гиперостоз или обызвествление шишковидной железы и большую частоту их (75 %) у женщин с цефалгической формой ПМС.

Как известно, обызвествление твердой мозговой оболочки и образование гиперостоза лобной кости имеют важное практическое значение для уточнения этиологии нарушений менструального цикла. Установлено, что гиперостоз (утолщение костей черепа) является тканевым процессом и не связан с общими изменениями обмена кальция в организме. Имеется определенная корреляция между локализацией участков обызвествления твердой мозговой оболочки и клиникой неврологических проявлений. Так, обызвествление твердой мозговой оболочки позади спинки турецкого седла и в теменной области сопровождается признаками нарушений ретикулярной формации среднего мозга в сочетании со стволовыми неврологическими проявлениями. При усилении сосудистого рисунка на рентгенограмме и гиперостозе лобной кости отмечаются признаки одновременного поражения коры головного мозга и гипоталамических структур.

Нейрофизиологические исследования, проведенные в динамике менструального цикла, позволяют объективно оценить функциональное состояние ЦНС, уточнить уровни поражения головного мозга в зависимости от тяжести ПМС и возраста больных [Ткаченко Н. М., 1987].

У больных с психоэмоциональной формой ПМС нарушается устойчивость в деятельности «восходящих и нисходящих неспецифических систем мозга, обеспечивающих стабильность ЭЭГ. Сопоставление данных ЭЭГ и клиники заболевания с учетом гормональных показателей позволяет считать, что эти

изменения отражают функциональные сдвиги преимущественно в диэнцефально-лимбических структурах.

У больных с отечной формой ПМС независимо от возраста показатели ЭЭГ свидетельствуют о некотором усилении активирующих влияний на кору больших полушарий неспецифических структур ствола мозга, особенно выраженных во вторую фазу менструального цикла.

Характер ЭЭГ при цефалгической форме ПМС является следствием блокирования активирующих систем ствола мозга и усиления деятельности таламокортикальных синхронизирующих систем при снижении кортикофугальных влияний. Возникает диссоциация ретикулоталамокортикального взаимодействия. Во второй фазе менструального цикла женщин с ПМС возрастает амплитуда а-ритма, увеличивается количество билатеральной медленной активности. На фоне гипервентиляции она приобретает пароксизмальный характер. У больных этой же группы в возрасте 45—50 лет в обеих фазах менструального цикла нарастают диффузные изменения электрической активности мозга по типу десинхронизации корковой ритмики.

У больных с кризовой формой ПМС изменения ЭЭГ расцениваются как показатели дисфункции верхнестволовых и диэнцефальных образований. У больных старшей возрастной группы с данной формой ПМС отмечается **СН1ГЖСНП** выраженности а-ритма, его редукция. Во второй фазе менструального цикла усиливается десинхронизация фоновой активности, вспышки пароксизмальной активности не появляются ни на ритмическую фотостимуляцию, ни на фоне гипервентиляции.

Таким образом, изучение характера электрической активности мозга у больных с ПМС позволило выявить поражения ЦНС на разных уровнях ствола мозга. При этом у больных старшей возрастной группы при всех формах ПМС отмечается более выраженное активирующее влияние ретикулярной формации на верхние отделы мозга.

Изучение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы у больных с перечисленными формами ПМС в течение менструального цикла позволило выявить некоторые особенности. Так, при отечной форме ПМС снижен уровень прогестерона и повышено содержание серотонина в крови; при нервно-психической форме повышен уровень пролактина и гнетамин; при цефалгической форме повышено содержание серотонина и гнетамин у молодых женщин; при кризовой форме повышен уровень пролактина и серотонина во второй фазе менструального цикла, а также отмечена гиперфункция коры надпочечников у женщин переходного возраста. Общей для всех клинических групп больных являлась относительная или абсолютная гиперэстрогения.

Отмечена связь между повышенным уровнем пролактина и возникновением эссенциальной гипертензии [Lenguei A. et al., 1982]. Повышенный уровень пролактина свидетельствует о снижении центральной дофаминергической активности, контролирующей показатели АД. Секретция пролактина тонически ингибируется гипоталамическими тубероинфундибулярными нейронами и дофаминами. Поэтому уровень пролактина отражает взаимодействие дофамина с дофаминергическими рецепторами в лактотрофах и используется как косвенный показатель гипоталамической дофаминергической активности. Снижение центральной дофаминергической активности может участвовать в патогенезе эссенциальной гипертензии, хотя известно, что во всей ЦНС имеются различные рецепторы дофамина и уровень пролактина

может лишь отражать дофаминергическую активность на гипоталамическом уровне.

Повышенные концентрации в крови биогенных моноаминов (серотонина и гистамина), особенно у женщин репродуктивного возраста, могут косвенно свидетельствовать о дисфункции среднего мозга — основного места скопления тел серотониновых нейронов, а также о дисфункции подбугорной области, в которой в большом количестве определяется гистамин. Известно, что серотонин, так же как и эстрогены, вовлечен в контроль секреции пролактина. Имеются доказательства стимулирующего действия серотонина на выделение пролактина как у животных, так и у человека [Reid R., 1984]. Установлено, что под влиянием серотонина увеличивается секреция пролактина [Melis A. et al., 1980]. По-видимому, и серотонин, повышая уровень пролактина у больных ПМС, опосредованно способствует возникновению симпатико-адреналовых кризов. Кроме того, имеются данные о повышенном содержании гистамина в крови у больных вегетативно-сосудистой дистонией, протекающей по гипертоническому типу [Савицкий С. В. и др., 1987].

Повышение глюкокортикоидной и минералокортикоидной функции коры «надпочечников у больных ПМС переходного возраста при достоверно сниженной концентрации АКТГ в крови, видимо, может свидетельствовать о более глубоком нарушении адаптационных механизмов с истощением секреции АКТГ гипофизом.

По-видимому, в формировании ПМС, помимо дофаминергической, серотонинергической систем, эстрадиола, системы адаптационных механизмов, принимает участие и ЭОП. Местом скопления элементов опиатных рецепторов и ЭОП является гипоталамус. Следовательно, возникновение различных клинических ПМС, видимо, связано с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы.

Таким образом, тяжелый преморбидный фон у больных ПМС, многообразие клинических проявлений его, результаты изучения ЭЭГ и гормональных исследований подтверждают гипотезу М. Н. Кузнецовой (1980) о первичности нейрогормональных нарушений на уровне гипоталамуса и позволяют отнести ПМС к гипоталамическому синдрому.

**Диагностика.** Основа диагноза — циклический характер появления патологических симптомов. Больные нередко первоначально обращаются за помощью к врачам разных профессий в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. Поэтому лечение, проводимое во вторую фазу, нередко расценивается как положительный эффект, так как в первую фазу и без лечения наступает улучшение. С наступлением второй фазы, как правило, отмечается ухудшение.

Установлению диагноза помогает ведение в течение одного менструального цикла дневника-вопросника, в котором ежедневно отмечаются все патологические симптомы.

При всех клинических формах ПМС необходимо обследование по ТФД, определение пролактина, Ег, прогестерона в крови в обе фазы цикла. При нервно-психической форме ПМС необходима консультация невропатолога и психиатра. Из дополнительных методов исследования назначают краниографию и ЭЭГ. При отечной форме ПМС следует измерять диурез и количество выпитой жидкости в течение 3—4 дней в обе фазы цикла. Следует помнить, что в норме выделяется на 300—400 мл жидкости больше, чем выпивается. При болях и нагрубании молочных желез показано проведение маммографии в первую фазу менструального цикла. Исследуют

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

также выделительную функцию почек, определяют показатели остаточного азота, креатинин и др.

При цефалгической форме ПМС выполняют ЭЭГ, РЭГ сосудов мозга, изучают состояние глазного дна и периферических полей зрения; производят рентгенографию черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника; рекомендуется консультация невропатолога, окулиста, аллерголога.

При кризовой форме ПМС показано измерение диуреза и количества выпитой жидкости, АД. В целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой необходимо определить содержание катехоламинов в крови или моче и выполнить УЗИ надпочечников. Проводят также ЭЭГ, РЭГ, исследование полей зрения, глазного дна, размеров турецкого седла на краниограмме черепа. Эти больные нуждаются в обследовании у терапевтов и невропатологов.

Следует учитывать, что в предменструальные дни ухудшается течение большинства имеющихся хронических заболеваний, что нередко ошибочно расценивается как ПМС. В таких случаях показана диагностика *ex juvantibus* путем назначения такого же лечения, как при ПМС.

Лечение больных ПМС начинают с психотерапии, включающей доверительную беседу с пациенткой и объяснение сущности заболевания, аутогенной тренировки. Необходим совет о режиме труда и отдыха, соблюдении диеты, особенно во вторую фазу цикла, с ограничением кофе, чая, поваренной соли, жидкости, животных жиров, молока. Рекомендуют общий массаж или массаж воротниковой зоны, бальнеотерапию.

Довольно эффективной является центральная электроанальгезия, которую необходимо проводить с 5—6-го дня цикла, всего назначают 8—10 процедур [Ткаченко Н. М., Сметник В. П., 1978]. Электроанальгезия наиболее эффективна при преобладании симпатических реакций (гипертезия, учащение пульса, дыхания и др.) либо при дисфункции обоих отделов вегетативной нервной системы, при аллергических реакциях.

В связи с относительной или абсолютной гиперэстрогенией показана терапия гестагенами (иорколут по 5 мг с 16-го дня цикла в течение 10 дней или прогестерон с 18-го дня цикла по 8—10 дней, или прегни по 0,01 г 3-4 раза в день под язык). Если указанное лечение недостаточно эффективно, особенно при тяжелой декомпенсированной форме, молодым женщинам показано применение комбинированных эстроген-гестагеновых (контрацептивов двухфазных или трехфазных) или норколута по контрацептивной схеме с 5-го дня цикла в течение 21 дня по 5 мг. Женщинам переходного возраста при выраженной гиперэстрогении, миоме матки, мастопатии предпочтительно назначать гестагены с 16-го по 25-й день менструального цикла.

В связи с частым повышением уровней серотонина и гистамина у больных ПМС, в том числе при указании на аллергические реакции, назначают антигистаминные препараты (тавегил, диазолин или терален на ночь) ежедневно за 2 дня до ухудшения состояния, включая и первый день менструации.

Терален, являясь препаратом фенотиазинового ряда, обладает выраженным антигистаминным и антисеротониновым действием с седативной активностью. Терален, обладающий свойствами, характерными для аминазина и других фенотиазиновых нейролептиков, оказывает и блокирующее влияние на дофаминергические рецепторы [Машковецкий М. Д., 1993].

В целях улучшения кровоснабжения и энергетических процессов мозга и снижения секреции пролактина показано применение иоотропила по 1 кап-



суде (400 мг) 3—4 раза в день, амишсона по 0,25 г с первого дня цикла в течение 2—3 недель (2—3 цикла). Аминалон — у-аминомасляная кислота (ГАМК) — является химическим медиатором, участвующим в процессах торможения в ЦНС.

Действие ГАМК в ЦНС осуществляется путем взаимодействия ее со специфическими рецепторами, находящимися в тесной связи с дофаминергическими и другими рецепторами мозга.

При повышении уровня пролактина препаратом выбора является парлодел (бромокриптин), назначаемый по 1,25 мг (V2 таблетки) в день во вторую фазу цикла за 2 дня до ухудшения состояния в течение 8-10 дней. Этот препарат является специфическим антагонистом дофаминовых рецепторов. Он активно влияет на кругооборот дофамина и норадреналина в ЦНС, уменьшает выделение серотонина. В связи со стимулирующим действием на дофаминовые рецепторы гипоталамуса парлодел оказывает тормозящее действие на секрецию пролактина.

Агонистом дофаминовых рецепторов является также дигидроэрготамин, обладающий антисеротонининовым действием, спазмолитическим влиянием на артериолы мозга и «венотонизирующим» свойством [Машковецкий М. Д., 1993]. Поэтому можно рекомендовать назначение 0,1 % раствора дигидроэрготамна по 15 капель 3 раза в день в течение 10 дней во вторую фазу менструального цикла, включая и первые 3—4 дня менструации.

Учитывая повышение уровня альдостерона у больных с отеочной формой ПМС, особенно в возрасте 45—49 лет, в качестве диуретических средств показан антагонист альдостерона верошпирон, диуретический эффект которого выражен умеренно и проявляется обычно на 2—5-й день от начала лечения; этому препарату отдают предпочтение перед бринальдиксом, обладающим диуретическим эффектом в первые часы его приема, а также антигипертензивным действием [Паникарский В., 1979]. Верошпирон назначают за 4 дня до появления симптомов ПМС по 25 мг 2 раза в день до начала менструации.

С учетом гипотезы о роли простагландинов в патогенезе ПМС целесообразно применение препаратов, обладающих свойством подавлять синтез эндогенных простагландинов, например напроенна по 250 мг 2 раза в день за 2—3 дня до начала менструации.

При эмоциональной лабильности с 10-го дня менструального цикла назначают психотропные средства: нейролептики (сонапакс) и транквилизаторы (седуксен, рудотель). В последние годы для лечения тяжелых форм ПМС предложены агонисты рилизинг гормонов. Действие их основано на антиэстрогенном эффекте [Hussain S. et al., 1992].

Лечение больных с ПМС проводят циклами—3 менструальных цикла с перерывом 2—3 цикла; в случае рецидива заболевания лечение возобновляют.

При достижении положительного эффекта рекомендуют профилактическое поддерживающее лечение, включающее витамины, транквилизаторы (особенно при длительном стрессе, тяжелых экстрагенитальных заболеваниях, перемене климата, инфекционных заболеваниях).

#### 4.1.5. ПоАикистозные яичники

В настоящее время является общепринятым термин «поликистозные яичники» (ПКЯ). Под этим термином понимают патологию структуры и функции яичников на фоне нейрообменных нарушений. В яичниках повышается образование андрогенов, нарушается процесс фолликулогенеза; из

нейрообменных эндокринных нарушений наиболее постоянны ановуляция, гипертрихоз, ожирение.

Поликистозные яичники были первым заболеванием, о котором появились сообщения в гинекологической эндокринологии. Прошло более 60 лет после первых публикаций С. К. Лесного, И. Штейна и М. Левенталья, однако дискуссии об этиологии и патогенезе этого заболевания не утихают. В 1975 г. L. Presl и соавт. высказали сомнение в существовании ПКЯ как определенной нозологической единицы, полагая, что эта так называемая форма «неопухоловой яичниковой гиперандрогении» присуща многим заболеваниям. В отечественной литературе это заболевание называли «склерокистозными яичниками». Однако процесс склерозирования касается только капсулы яичников.

Большой вклад в изучение данной патологии внесли морфологические исследования Б. И. Железнова. Установленная четкая макро- и микроскопическая картина ПКЯ (Железное Б. И., 1982] позволила систематизировать результаты многочисленных гормональных и клинических исследований.

В соответствии с этой систематизацией различают первичные ПКЯ («истинные» — по терминологии Б. И. Железнова), или болезнь ПКЯ (БПКЯ), и вторичные ПКЯ, или синдром ПКЯ. Так называемый синдром Штейна — Левенталья относится к первичным ПКЯ.

#### **4.1.5.1. Болезнь поликистозных яичников**

##### **Первичные поликистозные яичники, склерокистозные яичники, синдром Штейна — Левенталья**

Макроскопическая и микроскопическая структура первичных ПКЯ. Основным макроскопическим признаком БПКЯ является двустороннее увеличение яичников, в 2—6 раз превышающее их нормальные размеры, с наличием множественных кистозно-атрезнующихся фолликулов. Поверхность яичников сглажена, следов овуляции нет, капсула плотная, белесоватая с перламутровым оттенком, при осмотре невооруженным глазом она представляется утолщенной. Повышенная плотность особенно отчетлива при дотрагивании манипулятором во время лапароскопии или пальпации во время чревосечения. Капсула настолько утолщена, что фолликулярные кисточки, столь типичные для этой патологии, иногда не просвечивают через нее. Последнее является важным диагностическим признаком первичных ПКЯ при лапароскопии. На капсуле расположены мелкие древовидно ветвящиеся сосуды. На разрезе определяется резко утолщенная капсула, плотная сероватая строма, в которой, ближе к периферии, расположены мелкие фолликулярные кисточки.

Для гистологической картины первичных ПКЯ характерны:

- склероз белочной оболочки (капсулы) яичников с утолщением ее до 600 мкм;
- гиперплазия стромы яичников;
- кистозная атрезия фолликулов;
- гиперплазия (иногда с лютеинизацией) клеток внутренней оболочки (тека клеток) кистозно-атрезнующихся фолликулов.

Структурные и количественные дефекты половых хромосом представляют исключительную редкость, однако отмечена частота БПКЯ у близнецов [Futterweit W., 1984].

Патогенез первичных поликистозных яичников. Дискуссия о патогенезе БПКЯ не утихает до настоящего времени. В

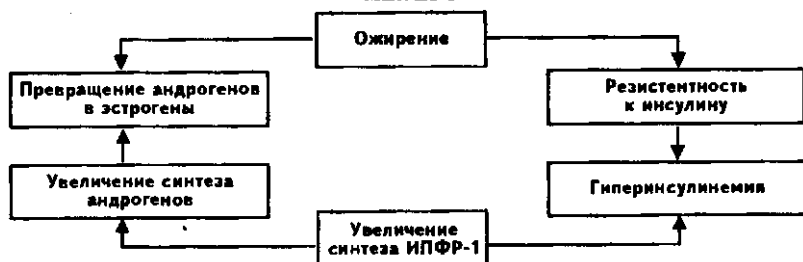
первом издании руководства представления о патогенезе, соответствовавшие 80-м годам, были изложены достаточно подробно. Поэтому мы считаем целесообразным в новом издании остановиться только на современных данных, касающихся механизмов развития БПКЯ.

БПКЯ — мультифакторная патология, в патогенез которой включаются регулирующие механизмы (секреция РГ ЛГ и выделение тройных гормонов гипофиза) и местные факторы, участвующие в процессе синтеза стероидов яичников. Результатом являются структурные изменения яичников, гиперандрогения и относительная гиперэстрогения, определяющие клиническую симптоматику. Давно известно сочетание БПКЯ и ожирения, однако примерно у половины женщин при этой патологии превышения массы тела не отмечают. Исследования последних лет позволили Insler V., Lunenfeld B., Seppälä M. (1992) сформулировать два разных патогенетических варианта БПКЯ у женщин с ожирением и нормальной массой тела.

#### 1) Ожирение и БПКЯ

Известно, что при ожирении имеет место резистентность к инсулину, результатом которой является гиперинсулинемия. Тека клетки яичников имеют рецепторы к инсулину, кроме того, инсулин повышает образование Инсулиноподобного Фактора Роста — 1 (ИПФР-1), усиливающего синтез андрогенов в клетках тека и интерстициальной ткани яичников. Инсулин, кроме того, снижает уровень сексстероидсвязывающего глобулина и, следовательно, повышает уровень свободного, биологически активного тестостерона. Роль жировой ткани в метаболизме половых гормонов известна давно. В настоящее время доказано, что стромальные клетки жировой ткани обладают ароматазной активностью (содержат ферменты), способствующие превращению андрогенов из андрогенов, а именно андростендиона в эстроны. Действие этих ферментов усиливается под влиянием инсулина и ИПФР-1, подобно тому, как это происходит в яичниках [Lueprasitsakul P. и соавт., 1990]. Клинические наблюдения и обследование женщин позволили выделить особую группу женщин с БПКЯ, ожирением, гиперинсулинемией при резистентности к инсулину, своеобразной гиперпигментацией и гиперкератозом трещиных поверхностей кожи, в подмышечной, паховых областях под молочными железами — так называемых *acantosis nigricans* [Barbier K., 1990]. Отмечено, что при сахарном диабете типа А (генетически обусловленном снижением рецепторов к инсулину, т. е. резистентному к инсулину) — нередко наблюдается *acantosis nigricans*, гиперплазия стромы яичников и гипертрихоз. Таким образом, к нашим представлениям о БПКЯ прибавились данные о роли ожирения, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину. Схематически эти процессы представлены на схеме 5.

СХЕМА 5



## 2) БПКЯ при нормальной массе тела

Известно, что при БПКЯ несколько повышено содержание ЛГ в крови и соотношение ЛГ/ФСГ увеличено. Это было отмечено еще в работах Yen S., 1980, и Futterweit W., 1984, и считается патогномичным для данной патологии. Полагают, что это следствие нарушения циркорального ритма выделения ЛГ в ядрах клеток медиобазального гипоталамуса начиная с пубертатного возраста.

Увеличением уровня ЛГ объясняли усиление секреции андрогенов при БПКЯ. В последние годы у женщин с нормальной массой тела и БПКЯ было выявлено повышение уровня гормона роста (ГР) в плазме крови. Было также показано в опытах *in vitro*, что ГР усиливает образование ИПФР-1 в клетках гранулезы и, кроме того, ИПФР-1 повышает связывание ЛГ клетками тека ткани яичников. Оба эти процесса стимулируют синтез андрогенов яичников.

В обоих описанных механизмах конечным этапом является усиление синтеза андрогенов в тека и интерстициальной ткани яичников. В первом — процесс инициирует инсулин, во втором — ГР и ЛГ. Андрогены способствуют процессу атрезии фолликулов, столь характерному для БПКЯ. В последние годы установлено, что в процессе атрезии участвуют и другие факторы роста (Элидермальный Фактор Роста, Интерлейкин-1 и другие менее изученные) [Volpe et al., 1992]. В обоих случаях создается метаболический порочный круг, приводящий к ановуляции, бесплодию, нарушению цикла, гипертрихозу, а также структурным изменениям яичников, описанным выше [Yen S., 1992].

Поскольку при обоих патогенетических вариантах БПКЯ с ожирением и при нормальной массе тела метаболические нарушения, приводящие к нарушению функции яичников, начинаются с пубертатного возраста — кардинальным признаком БПКЯ является бесплодие. Считаем целесообразным напомнить об этом особенно потому, что в последние годы диагноз поликистозных яичников с необычайной легкостью ставится после ультразвукового исследования, при котором отмечают «кистозные изменения яичников». Еще раз подчеркнем, что для БПКЯ характерна типичная эхоскопическая картина, описанная выше.

Клиническая картина. "Ведущими клиническими симптомами первичных ПКЯ (БПКЯ) являются увеличение яичников; первичное бесплодие; олигоаменорея (реже — ациклические кровотечения); повышение массы тела примерно у половины женщин; гипертрихоз. Эти симптомы имеют определенную специфику, знание которой оказывает существенную помощь в диагностике данной патологии.

Внешний вид женщин имеет некоторые особенности. Морфотип всегда женский, что в сочетании с резко выраженным гипертрихозом является отличительной чертой женщин с ПКЯ. При избыточной массе тела распределение жировой ткани имеет равномерный, универсальный характер. Молочные железы развиты правильно, без признаков гипоплазии. Увеличение яичников всегда двустороннее. Кроме того, первичные ПКЯ отличаются плотностью при пальпации.

Бесплодие всегда имеет первичный характер, поскольку нарушение функции начинается с момента пубертатной активации функции яичников. Первичное бесплодие — кардинальный признак БПКЯ.

Нарушение менструальной функции начинается с менархе, причем следует подчеркнуть, что возраст наступления менархе, как и в популяции, приходится на 12—13 лет. После менархе регулярный цикл не устанавли-

вается, развивается олигоменорея. У 10—17 % девушек и молодых женщин отмечаются ациклические маточные кровотечения, причиной которых является длительное монотонное влияние эстрогенов на эндометрий, на фоне сниженной секреции прогестерона и отсутствия секреторной трансформации, что приводит к пролиферации и гиперплазии эндометрия. Гиперплазия эндометрия наблюдается также при отсутствии маточных кровотечений на фоне о л иго- и аменореи. Частота гиперпластических процессов эндометрия, по данным Б. И. Железнова (1982), составляет 19,5%, аденокарциномы — до 2,5 %. Изучение онкологических аспектов ПКЯ привело к единому мнению, четко сформулированному в работах В. Н. Серова и соавт. (1982), Я. В. Бохмана и соавт. (1992). БПКЯ являются фактором, способствующим развитию аденокарциномы тела матки. При этом определяющими факторами являются длительность заболевания и ожирение. Частота сочетания гиперпластических процессов эндометрия и аденокарциномы определяет активную тактику врача даже при отсутствии жалоб у женщин. Выявление и лечение женщин с БПКЯ следует считать мерами профилактики рака эндометрия.

Гипертрихоз обычно нерезко выражен. Стержневые волосы расположены на голени, задней поверхности бедер, промежности, реже на белой линии живота. Оволосение лица обычно ограничивается «усиками» над верхней губой. Резко выраженный гирсутизм нетипичен для больных первичными ПКЯ, так же как и такие признаки гиперандрогении, как облысение, себорея, множественные асиае vulgaris.

Диагностика. Основные клинические проявления (бесплодие, нарушение цикла, гипертрихоз и ожирение) встречаются при многих эндокринно-обменных нарушениях. БПКЯ является патологией, имеющей четкую эхоскопическую характеристику. Эта картина подробно описана Adams J., 1986; Hamilton-Fairly с соавт., 1993; Демидовым В. Н. и Зыкиным Б. И., 1990. Эхоскопическими критериями БПКЯ являются: увеличение размеров яичников (объем более  $9 \text{ см}^3$ ), наличие 8—10 фолликулярных кисточек диаметром 3—8 мм, увеличение стромальной плотности. Сравнение эхоскопических данных и операционного материала позволило Демидову В. Н. и соавт. представить данные о размерах поликистозных яичников (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Эхоскопические размеры поликистозных яичников (см)

Изучаемые параметры	ПКЯ	Нормальные яичники
Длина	$3,9 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,4$
Толщина	$2,6 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,3$
Ширина	$3,6 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,5$

Информативным является лапароскопическое исследование, с помощью которого осматривают яичники. Манипулятор позволяет определить плотность капсулы, а деления, нанесенные на нем, — измерить длину и ширину яичников. При определенных навыках осмотр яичников позволяет составить впечатление и о толщине капсулы. Типичная картина первичных ПКЯ: сложенная белесоватая капсула, на поверхности которой видны древовидно ветвящиеся мелкие сосуды, увеличение размеров яичников до 5—6 см в длину и 4 см в ширину. О толщине капсулы можно косвенно судить по отсутствию просвечивающих фолликулярных кисточек. Во время лапароскопии можно произвести биопсию яичников. Однако толщина капсулы иногда затрудняет взятие биоптата, а если это удастся, то размеры биоптата не позволяют

выявить типичные гистологические признаки первичных ПКЯ, например отсутствие желтых тел.

Данные эхокопии в сочетании с описанной выше клинической картиной и анамнезом позволяют диагностировать первичные ПКЯ без дополнительных исследований (рис. 4.34).

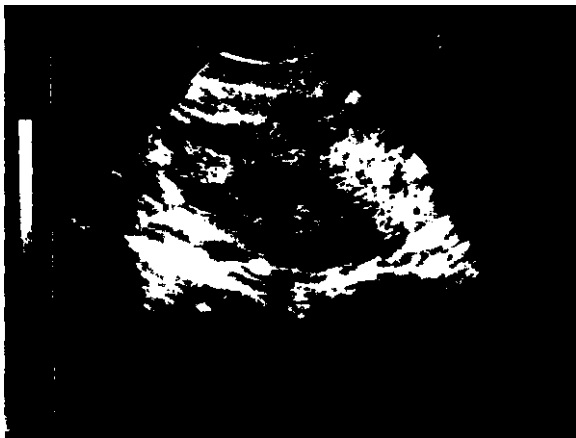


Рис. 4.34. Эхокопическая картина поликистозного яичника при сканировании влагалищным датчиком. Видны множественные кистозно-атрезирующиеся фолликулы и увеличенные размеры яичника (наблюдение Б. И. Зыкина)

Гормональные исследования для диагностики ПКЯ при наличии таких диагностических процедур, как эхокопия и лапароскопия, играют вспомогательную роль. Увеличение отношения ЛГ:ФСГ до 3:1 патогномично для БПКЯ. Однократное определение гормонов и их метаболитов в крови и моче малоинформативно, поскольку не указывает на источник андрогенов. Поэтому гормональные исследования необходимо проводить на фоне гормональных проб с дексаметазоном. Для БПКЯ характерно умеренное повышение уровня тестостерона в крови, при содержании 17-ОНП и ДЭА в пределах нормы. 17-КС в моче умеренно повышены. После пробы с дексаметазоном содержание тестостерона незначительно снижается (не более чем на 20—25 %), уровни 17-ОНП и ДЭА остаются без изменений. Незначительно снижается также и содержание 17-КС в суточной моче.

Как уже указывалось, гормональные исследования в диагностике БПКЯ играют вспомогательную роль. Решающее значение придается эхокопической картине яичников при соответствующей клинической картине. Тем более что диагностика сокращается до нескольких минут, а это весьма важный фактор и для пациентки, и для врача.

Однако все методы обследования помогают в диагностике только при тщательно собранном анамнезе, оценке морфотипа, характера ожирения и гипертрихоза. Именно эти данные определяют выбор методов исследования и тем самым успех диагностики БПКЯ.

Диагностика БПКЯ основывается на следующих данных: своевременное менархе в 12—13 лет; нарушение менструального цикла (чаще олигоменорея)

с менархе; гипертрихоз с менархе; телосложение женского типа; первичное бесплодие; часто универсальное, ожирение.

Дифференциальную диагностику первичных ПКЯ проводят с постпубертатной формой АГС, нейрообменно-эндокринным синдромом.

Лечение первичных ПКЯ направлено на восстановление фертильности и профилактику гиперпластических процессов эндометрия, в том числе и адеиокарциномы. В современной клинике используют консервативные и оперативные методы лечения.

Консервативное лечение. С начала 70-х годов широкое распространение для индуцирования овуляции получил кломифен, относящийся к антиэстрогенам. Механизм его действия заключается в блокаде рецепторов  $E_2$  на уровне гипоталамуса, благодаря чему прерываются сигналы отрицательной обратной связи между яичником и передней долей гипофиза. Поэтому после отмены кломифена происходит выброс ЛГ и ФСГ. Увеличение уровня ФСГ стимулирует созревание фолликулов, а увеличение синтеза  $E_2$  в его гранулезных клетках является сигналом положительной обратной связи для овуляторного выброса ЛГ. Таким образом, в реализации эффекта кломифена играют роль механизмы положительной и отрицательной обратной связи. Кломифен назначают в дозе 50 мг/сут. с 5-го по 9-й день самостоятельных или индуцированных приемом синтетических гестагенов менструаций. Определение цервикального числа при лечении кломифеном не дает полноценной информации о функции яичников, поскольку препарат обладает антиэстрогенным действием, клиническим проявлением которого служат снижение количества и даже отсутствие цервикального слизи, «сухая» шейка матки и приливы, которые отмечают многие женщины. Контролем действия кломифена являются также определение  $E_2$  на 10-й и прогестерона — на 22—24-й дни цикла; эхоскопия яичников — динамическое наблюдение за появлением и увеличением размеров доминантного фолликула. Наиболее простым методом слежения является измерение базальной температуры, характер которой позволяет оценить функцию яичников и регулировать дозу кломифена.

Эффективность лечения кломифеном оценивают по наступлению овуляции, которая отмечается примерно в 75—80 %; беременность регистрируется значительно реже — в 45—50 %, частота много плодной беременности составляет 1,25—8 %.

При проявлениях антиэстрогенного действия кломифена (приливы, уменьшение количества цервикальной слизи) рекомендуется с 9-го по 15-й день условного менструального цикла принимать эстрогенсодержащие препараты, например этинилэстрадиол по 0,025 мг в день. Стимуляция овуляции гонадотропными препаратами, содержащими ЛГ и ФСГ (хумегон, пергонал, нео-пергонал), оказалась малоэффективной, поскольку уровень ЛГ при БПКЯ изначально повышен. Введение этих препаратов способствовало развитию синдрома гиперстимуляции и многоплодной беременности, заканчивающейся нередко самопроизвольным выкидышем. Поскольку при ПКЯ уровень ФСГ несколько снижен, успешно оказалось применение препарата ФСГ—метродина. Препарат рекомендуется вводить с 3-го или 5-го дня менструальных выделений по 75 ед (1 ампула) в день в течение 5—7 дней под контролем эхоскопии, определяя размеры доминантного фолликула. По достижении им размеров 18—20 мм вводится препарат хорионического гонадотропина (профазы или претил) в дозе 10 тыс. ед. Если указанная доза метродина развития доминантного фолликула не вызывает, ее увеличивают до 150—225 ед в день.

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

В 80-х годах начато клиническое применение РГ ЛГ в пульсирующем цирхоральном режиме — 1 раз в час. Частота овуляции и наступления беременности, по данным разных авторов, колеблется от 80 до 95% (Leyendecker G., Wild L., 1985; Santo N., Crowley W., 1985; Goinpel A. et al., 1986).

Консервативную терапию первичных ПКЯ проводят не только в целях стимуляции овуляции и лечения бесплодия. Не менее важным является лечение, направленное на профилактику гиперпластических процессов эндометрия. С этой целью применяют комбинированные эстроген-гестагенные препараты (оральные контрацептивы) для подавления повышенного уровня гонадотропинов и торможения пролиферации эндометрия. Применение комбинированных гормональных контрацептивов по стандартной схеме в течение 6–8 мес. в циклическом режиме не только подавляет пролиферацию эндометрия, но и уменьшает гипертрихоз. Этот эффект достигается торможением синтеза андрогенов в яичниках. Применение гормональных контрацептивов в течение указанного срока приводит также к уменьшению размеров яичников. Напомним, что до 70-х годов этот метод был единственным в консервативной терапии первичных ПКЯ. При применении синтетических прогестинов в течение 6–8 мес. у 55–60% женщин удается добиться уменьшения гипертрихоза.

Для лечения гипертрихоза применяются комбинированные препараты, состоящие из активного антиандрогена, — ципротерои ацетата (2 мг) и этинил-эстрадиола (0,35 мкг) «Диаиа-35». Препарат принимают в циклическом двадцатидневном режиме в течение 6 месяцев. Отмечено уменьшение гипертрихоза, регуляция цикла. При гормональном исследовании у женщин, получавших этот препарат, отмечено снижение уровня Л Г, дегидроэпиандростерона, повышение уровня секстероидсвязывающего глобулина [L. Falsetti и соавт., 1993]. Применение ципротеронацетата в сочетании с этинилэстрадиолом в течение 12–16 месяцев, по данным [J. Prelevic, 1993], вызывает также уменьшение размеров яичников более чем на 50%, причем эхоскопически отмечено исчезновение кистозных изменений. Стимуляция кломифеном и/или гонадотропными препаратами более эффективно после приема названного препарата. Антиандрогенным действием обладает верошпирон, при длительном применении его в течение не менее чем полугода отмечается снижение гипертрихоза. За рубежом препарат известен как спиролактон.

Поскольку жировая ткань играет особую роль в патогенезе БПКЯ, обязательным этапом терапии является лечение ожирения. Достигается потеря массы тела строгой малокалорийной диетой, заменой сахара ксилитом, ограничением жиров и углеводов, использованием разгрузочных дней. Принципы диетотерапии описаны в разделе «Лечение ПНЭС».

Оперативное лечение первичных ПКЯ известно с момента описания этой патологии, т.е. с начала 30-х годов. Основным и наиболее распространенным методом является клиновидная резекция яичников, удаляется до двух третей ткани яичника. К настоящему времени накоплен большой опыт такого лечения. Еще в 1962 г. J. Goldzieher, S. Green опубликовали результаты оперативного лечения 1079 женщин. По их данным, у 80% оперированных восстановился регулярный менструальный цикл, у 63% наступила беременность. Частота самопроизвольного прерывания беременности составила 6%.

В механизмах стимуляции овуляции после указанного оперативного вмешательства, очевидно, имеет значение уменьшение синтеза андрогенов и



ингибина, препятствующих созреванию фолликулов, вследствие чего увеличивается синтез ФСГ и нормализуется соотношение ЛГ/ФСГ, улучшается кровоснабжение яичника. Клиновидную резекцию производят при лапароскопии. Некоторые предпочитают электрокаутеризацию и термокаутеризацию яичников во время лапароскопии. Процедура несложна, на каждый яичник наносят 6–8 пунктур. Эффективность вмешательства та же, что и при клиновидной резекции. Большим преимуществом лапароскопического вмешательства является быстрота, сокращение времени пребывания в стационаре до 2–3 дней, а также отсутствие спаек в малом тазу, которые могут являться дополнительной причиной перитонеального бесплодия и снижают эффективность лапаротомии.

Косвенным свидетельством эффективности операции служит появление менструальноподобных выделений через 2–3 дня после вмешательства; о произошедшей овуляции свидетельствует подъем базальной температуры через 14–16 дней после операции. Измерение базальной температуры необходимо после операции (или электро-, термокаутеризации), чтобы определить начальный этап беременности и провести профилактику угрозы ее прерывания, частота которой, как отмечалось, значительно выше, чем в популяции.

Отсутствие беременности в течение 6 мес. после операции при наличии овуляторного цикла (по тестам функциональной диагностики) указывает на перитонеальные или трубные причины бесплодия. Таким женщинам показано исследование проходимости маточных труб: гистеросальпингография, гидротубация, лапароскопия с хромопертубацией. Восстановление овуляторных циклов после хирургического вмешательства — процесс временный. Фертильность снижается уже в конце первого года после операции, и через 3–5 лет восстанавливается стойкая ановуляция. Поэтому оперированные женщины нуждаются в диспансерном наблюдении. Стимуляция овуляции кломифеном и другими препаратами, о которых сказано выше, рекомендуется в первые месяцы после оперативного вмешательства, если после него сохраняется ановуляция или недостаточность второй фазы менструального цикла.

Показаниями к оперативному лечению являются не только бесплодие, но и гиперпластические процессы: рецидивирующая железисто-кистозная, атипическая или аденоматозная гиперплазия эндометрия. У молодых женщин с ПКЯ после операции, произведенной по онкологическим показаниям, необходимо провести не менее 6 циклов лечения синтетическими прогестинами с контрольной биопсией эндометрия через 3 и 6 мес.

#### **4.1.5.2. Синдром поликистозных яичников (вторичные поликистозные яичники)**

Вторичные поликистозные яичники являются результатом хронической ановуляции. Полагают, что причина ановуляции не играет особой роли. Предложен даже термин «синдром гиперандрогении и хронической ановуляции» [Lobo R., 1991]. В гинекологической практике вторичные ПКЯ встречаются у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией, гиперпролактинемией, иейрообменно-эндокринным синдромом, связанным и не связанным с беременностью.

#### **Поликистозные яичники на фоне надпочечниковой гиперандрогении.**

При врожденном АГС, сопровождающемся высоким содержанием андрогенов в крови и грубой вирилизацией (гетеросексуальное ППР, увеличение клитора,

персистенция уrogenитального синуса, вирильной гипертрихоз), яичники уменьшены в размерах и содержат множество примордиальных, преантральных и антральных фолликулов, которые не достигают величины овуляторного. Эти изменения являются следствием торможения нормального развития яичников в препубертатном возрасте под влиянием высокого уровня андрогенов надпочечников.

Макро- и микроскопическая картина вторичных ПКЯ характерна для так называемой мягкой, постпубертатной формы АГС, когда дефицит фермента надпочечников С21-гидроксилазы незначителен и дисфункция надпочечников (нарушения стероидогенеза) появляется после периода полового созревания.

Патогенез ПКЯ у женщин с постпубертатным АГС можно представить следующим образом. Увеличение синтеза андрогенов в надпочечниках нарушает процесс фолликулогенеза и синтез эстрогенов в яичниках, развитие антральных и преовуляторных фолликулов затруднено, синтез андрогенов в яичниках увеличивается, развивается процесс кистозной атрезии фолликулов. Уменьшение синтеза эстрогенов и увеличение синтеза ингибина вызывают уменьшение выделения ФСГ и увеличение выделения ЛГ аденогипофизом. Эти изменения в свою очередь приводят к развитию ПКЯ. Однако нарушение выбросов ФСГ и ЛГ не столь выражено, как при первичных ПКЯ, и периодически возможно созревание фолликула и даже овуляция. Кроме того, экстрагонадный синтез эстрогенов, характерный для первичных ПКЯ, не повышается, поскольку у женщин с АГС масса тела не повышена.

Клиническая картина имеет некоторые особенности. Морфотип женщин характеризуется нерезко выраженными чертами вирилизации: незначительное сужение размеров таза (в основном межвертельного) и увеличение ширины плеч за счет величины межакроминального размера. Такой тип телосложения можно охарактеризовать немедицинским, но весьма подходящим к данной конституции термином «спортивный тип». Превышения массы тела не наблюдается, особенно у молодых женщин. Молочные железы слегка гипопластичны.

Оволосение носит избыточный характер, нередко выражено более интенсивно, чем у женщин с первичными ПКЯ, гипертрихоз распространяется на внутреннюю поверхность бедер, промежность, низ живота; на лице появляются стержневые волосы не только над верхней губой, но и на щеках («бакенбарды») и на подбородке.

Размеры яичников, как правило, не достигают такой величины, как при первичных ПКЯ, увеличение их часто бывает асимметричным. При макроскопическом исследовании капсула яичников не столь резко утолщена, как при первичных ПКЯ, о чем и свидетельствует просвечивание множественных фолликулярных кисточек.

При микроскопическом исследовании характерны неравномерное утолщение капсулы, нерезко выраженная гиперплазия стромы, атрезиирующиеся фолликулы, белые и изредка желтые тела. Основным отличием первичных ПКЯ от ПКЯ на фоне надпочечниковой гиперандрогении является возможность наступления овуляции и беременности.

Вторым отличием является чрезвычайная редкость гиперпластических процессов в эндометрии, для которого обычно характерны пролиферация или черты нерезко выраженной атрофии. Эта картина наблюдается при нарушении менструального цикла по типу олигоаменореи и ациклических кровянистых выделений, которые иногда отличаются длительностью, но никогда не бывают обильными и не анемизируют большую. Гормональная характеристика

этой формы синдрома ПКЯ отличается увеличением содержания 17-ОНП, ДЭА в крови и 17-КС в моче.

Проба с дексаметазоном имеет четко положительный характер, что до сих пор является одним из достоверных критериев диагностики. Информативно также снижение уровня ДЭА и 17-ОНП в крови после пробы с дексаметазоном. Гормональные пробы для дифференциальной диагностики надпочечниковой и яичниковой формы гиперандрогении описаны в главе 1.

При эхографии малого таза у женщин с надпочечниковой формой ПКЯ определяется незначительное увеличение яичников в сочетании с умеренной гипоплазией матки.

Диагностика синдрома ПКЯ на фоне надпочечниковой гиперандрогении (постпубертатной формы АГС) основана на следующих данных: развитие гипертрихоза до менархе; позднее менархе после 14—15 лет; телосложение, приближающееся к мужскому типу; отсутствие ожирения; бесплодие вторичное или невынашивание беременности ранних сроков.

Лечение направлено на нормализацию функции надпочечников. Успешно применяются препараты глюкокортикоидного ряда, например дексаметазон, доза которого зависит от уровня андрогенов (0,25—0,5 мг/сут. под контролем характера менструального цикла и динамики базальной температуры). Если терапия глюкокортикоидами не вызывает овуляцию, к лечению добавляют кломифен по общепринятой методике. Обычно овуляция индуцируется дозами 50—75 мг/сут. в течение 5 дней.

Иногда при вторичных ПКЯ на фоне надпочечниковой гиперандрогении отмечается повышение уровня пролактина. В подобных случаях удается добиться овуляции комбинированным приемом глюкокортикоидных препаратов и парлодела [Овсянникова Т. В., 1990].

Клиновидная резекция, как правило, неэффективна, поскольку нарушение функции надпочечников не устраняется.

Терапия синтетическими прогестинами при длительном применении может привести к глубокому торможению гонадотропной функции, аменорее и иногда гиперпролактинемии. Поэтому применение синтетических прогестинов с целью регуляции менструального цикла при этой форме ПКЯ требует осторожности. Допустимо применение оральных контрацептивов по 1 таблетке в день с 16-го по 26-й день цикла краткими курсами по 3 мес. с последующим перерывом 1 мес. Для лечения гипертрихоза успешно применяется ципротерона ацетат или его сочетание с этинилэстрадиолом (коммерческое название препарата «Диане»), который принимают с 5-го до 25-й день цикла в течение 6—8 мес.

Вторичные поликистозные яичники у женщин с **нейроэндокринным** синдромом (связанным и не связанным с беременностью). В отечественной литературе эта форма была описана для ПКЯ «центрального генеза». Большая заслуга в изучении этой формы патологии принадлежит М. Л. Крымской (1972, 1980), В.Н.Серову и соавт. (1982, 1984).

Патогенез развития ПКЯ при первичных гипоталамических нарушениях можно представить следующим образом: нарушение образования и выделения нейротрансмиттеров (ДА, ЭНД) в надгипоталамической области передних и/или медиобазальных структурах гипоталамуса вследствие инфекции, интоксикации, эмоционального, психического стресса, беременности нарушает ритм выделения РГ ЛГ и выброса ЛГ из клеток передней доли гипофиза [Allen F., McIntosh T., 1984]. Следствием этого является ановуляторная дисфункция яичников с нарушением процесса фолликулогенеза. Далее

включаются патогенетические механизмы, сходные с таковыми при первичных ПКЯ: увеличение синтеза андрогенов в клетках внутренней оболочки фолликула и стромы яичников, вторичный дефицит ароматазией активности. В результате закрепляется нарушение выбросов ЛГ и ФСГ, развивается гиперплазия стромы и кистозная атрезия фолликулов, яичников, которые макроскопически приобретают черты, весьма сходные с таковыми при БПКЯ.

**Клиническая картина.** Характерны множественные проявления дизэнцефальных (гипоталамических) нарушений: вегетативно-сосудистая дистония обычно по гипертоническому типу, повышение аппетита, жажда, нарушение сна и бодрствования; эмоциональные нарушения (раздражительность, плаксивость). Отличительным и постоянным признаком является превышение массы тела, достигающее значительных величин — III—IV степени ожирения. Ожирение имеет специфический характер: жировая ткань локализуется на плечевом поясе и нижней половине живота. Молочные железы даже у молодых нерожавших женщин отвислые за счет большого содержания жировой ткани.

Для анамнеза жеиции с ПКЯ иа фойе иейроэидокринного синдрома характерна четкая граница начала заболевания. «Точкой отсчета» называют (по частоте): 1) ангины, аденовирусные инфекции (чаще всего в пубертатном возрасте); 2) эмоционально-психические травмы; 3) роды, аборт (искусственные и самопроизвольные); 4) начало половой жизни.

Менархе у этих пациенток обычно наступает в те же сроки, что и в популяции (12-13 лет). В пубертатном периоде менструальный цикл имеет нередко так называемый неустойчивый характер, интервалы между менструациями составляют 21—36 дней; летом часто отмечаются более длительные интервалы — до 1,5—2 мес. Нарушения менструального цикла чаще по типу олигоменореи развиваются позже, как правило, после перечисленных причин. Обычно отмечается вторичное бесплодие (ановуляторное) и ановуляция формируется через стадию недостаточности желтого тела. Гипертрихоз в отличие от такового при других формах ПКЯ (первичных и иадпочечникового типа) развивается на фойе олигоменореи и выраженного превышения массы тела.

Частота гиперпластических процессов и пред рака эндометрия Не отличается от таковых у женщин с первичными ПКЯ [Улятовская Л. Н., 1985].

**Диагностика** синдрома ПКЯ гипоталамического генеза основывается на следующих признаках:

- 1) заболевание развивается после нейроинфекции, интоксикации, осложненной беременности, родов;
- 2) множественные вегетативно-сосудистые, обменно-эндокринные нарушения;
- 3) нарушения менструального цикла от аменореи до ациклических кровотечений;
- 4) вторичное бесплодие;
- 5) специфическое ожирение с преимущественным отложением жира на плечевом поясе и нижней половине живота часто в сочетании с полосами растяжения.

**Лечение** этой формы ПКЯ представляет наибольшие сложности. Добиться овуляции методом медикаментозной стимуляции или хирургической коррекции (клиновидной резекции) удастся редко. Особенно важно отметить, что лечение почти никогда не бывает успешным, если его начинают со стимуляции овуляции. Значительно лучшие результаты дает терапия, первым этапом которой является коррекция метаболических нарушений и прежде

всего снижение массы тела. Рекомендуется следующая редукционная диета: ограничение потребления жиров до 70—80 г, углеводов до 150—200 г, жидкости до 1,5—1,2 л в сутки, исключение из рациона кондитерских изделий. Это необходимое условие лечения, особенно в его начале. Соблюдение диеты, умеренные физические нагрузки (утренняя зарядка, пешие походы, бег, плавание) также входят в комплекс лечебных мероприятий.

Эффективность диетического лечения повышается при включении медикаментозных препаратов, регулирующих нейромедиаторный обмен (дифини, хлораксон, парлодел). Эти препараты нормализуют функцию гипоталамических структур, в частности регулирующих секрецию люлиберина, кортиколиберина и пролактина.

Применение регуляторов нейромедиаторного обмена позволяет добиться (на фоне диеты) значительного снижения массы тела без применения анорективных препаратов [Серов В. Н. и др., 1988].

После снижения массы тела на 12—15 % у женщин восстанавливается регулярный цикл, причем у трети из них — овуляторный. При стойкой ановуляции и НЛФ после снижения массы тела рекомендуется стимуляция овуляции кломифеном, которая оказывается успешной более чем у половины больных.

Клиновидная резекция яичников у больных с гипоталамической формой ПКЯ показана при рецидивирующих гиперпластических процессах в эндометрии. Но и в этих случаях на первом этапе необходима терапия, направленная на снижение массы тела и регуляцию нейромедиаторного обмена, без которой оперативное лечение неэффективно.

Таким образом, успех терапии зависит от последовательности лечебных мероприятий, первые из которых направлены на снижение массы тела, что, в свою очередь, нормализует стероидогенез и фолликулогенез в яичниках.

Применяемый у этих больных верошпирон, являющийся антиандрогеном, уменьшает гипертрихоз, обладает калийсберегающими диуретическими свойствами и нормализует артериальное давление; препарат применяют по 25 мг 2—3 раза в день в течение 6 мес.

Применение синтетических прогестинов требует известной осторожности, поскольку эстрогенсодержащие препараты повышают уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, что способствует дальнейшему нарушению жирового и углеводного обмена. Кроме того, эстрогены, содержащиеся в препаратах, могут стимулировать гиперпролактинемия, которая нередко отмечается у этих больных. Применение комбинированных препаратов рекомендуется на фоне строгой диеты только у больных с гиперпластическими процессами эндометрия как профилактика рецидивирующей гиперплазии и развития атипичной эндометрии. Длительность лечения 6—8 мес. под контролем состояния эндометрия: через каждые 3 мес. показано гистологическое исследование его или цитологическое исследование аспирата эндометрия.

Дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ПКЯ проводят с особой патологией яичников, известной под названием гипертекоза. Эта первичная патология характеризуется морфологически очаговой гиперплазией и лютеинизацией клеток стромы преимущественно в центральных отделах яичников на расстоянии от кистозно-атрезизирующихся фолликулов, количество которых резко уменьшено по сравнению с другими формами ПКЯ. Оболочка утолщена, на разрезе при осмотре невооруженным глазом в строме яичников хорошо видны островки желто-оранжевого цвета — очаги лютеинизации [Железнов Б. И., 1982].

Клиническая картина згой патологии характеризуется резко выраженными симптомами гиперандрогении: вирильным гипертрихозом, когда оволосение имеется даже в области грудины и по задней поверхности грудной клетки; вирилизацией наружных половых органов (увеличение головки клитора), стойкой аменореей; ожирение — частый компонент патологии, причем оно имеет универсальный характер. При гормональном обследовании больных с гипертекозом яичников отмечается высокий уровень андрогенов, в основном тестостерона и андростендиола, при нормальном или даже низком содержании ЛГ и ФСГ в плазме.

По единодушному мнению клиницистов, диагноз гипертекоза устанавливается только при морфологическом исследовании яичников. Терапия кломифеиом и другими стимуляторами овуляции неэффективна. Клиновидная резекция редко приводит к восстановлению овуляторного цикла. Тем не менее единственным способом лечения этой патологии является клиновидная резекция не менее  $\frac{2}{3}$  яичников. После операции уменьшается гипертрихоз и масса тела, однако овуляции добиться не удастся даже после применения препаратов, направленных на стимуляцию овуляции (кломифен, гонадотропины).

#### 4.1.6. Гиперпролактинемия

Регуляция секреции пролактина. Пролактин (Прл) синтезируется в специфических гипофизарных клетках — пролактофорах (пролактотропоцитах). Установлено, что важными факторами, регулирующими синтез Прл на уровне пролактофоров, являются ионы кальция ( $Ca^{2+}$ ) и цАМФ.

Синтез и секреция пролактина происходят не только в тканях гипофиза. Описана пролактинсекретирующая способность клеток эндометрия и плаценты, эпителиальных клеток тонкой кишки и раковых клеток легких и почек.

Уровень Прл регулируется постоянным тоническим поступлением из гипоталамуса тиролиберина (ТРЛ) и пролактинингибирующего фактора (ПИФ).

Полагают, что ТРЛ является стимулятором секреции Прл, хотя это положение требует уточнения: Характер секреции Прл и ТТГ после введения тиролиберина имеет много общего, а пороговая доза тиролиберина одинакова для обоих гормонов.

Секреция Прл в отличие от других гипофизарных гормонов находится под преимущественным ингибирующим контролем гипоталамуса. Установлено, что наиболее важным из эндогенных пролактинингибирующих субстанций является дофамин (ДА). Доказательства этого появились после открытия и изучения тубероинфундибулярной дофаминергической системы гипоталамуса, регулирующей секрецию Прл. Дофамин самостоятельно тормозит секрецию Прл. Уменьшение содержания ДА в гипоталамусе приводит к снижению уровня ПИФ и увеличению количества Прл, циркулирующего в организме.

Морфин и эндогенные опиаты — ЭНД и мет-энкефалин — активируют секрецию Прл. В эксперименте на обезьянах показано, что введение морфина или р-ЭНД увеличивает секрецию Прл. Налоксон (специфический антагонист морфина) не только блокирует их эффект, но и снижает базальную концентрацию Прл в крови [Spies H. et al., 1980]. Предполагают, что ЭНД не оказывают самостоятельного влияния на секрецию Прл, а изменяют тормозящее действие ДА, так как при блокаде опиатных рецепторов налоксоном вновь проявляется тормозящий эффект ДА [Geras E. et al., 1982].

Секретия Прл имеет циркадный характер; наиболее высокий уровень его регистрируется через 2—3 ч после засыпания, наиболее низкий — от 10 до 14 ч дня. Содержание этого гормона имеет тенденцию к повышению в лютеиновой фазе менструального цикла с 14 до 20 ч, и максимум его обнаруживается за день или в день овуляторного пика ЛГ. У женщин в постменопаузальном периоде уровень Прл снижается в ответ на связанную с возрастом гипофункцию яичников [Сметник В. П., 1980]. Существует мнение о паракринном взаимодействии между гонадо- и лактофорами гипофиза (схема 6).

СХЕМА 6

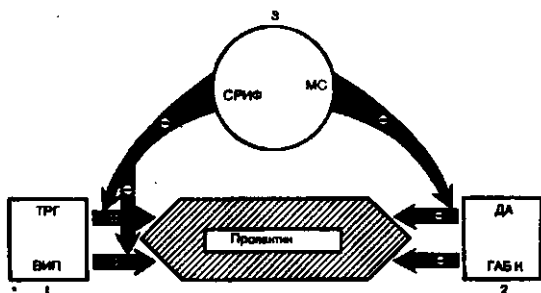


Схема регуляции синтеза пролактина:

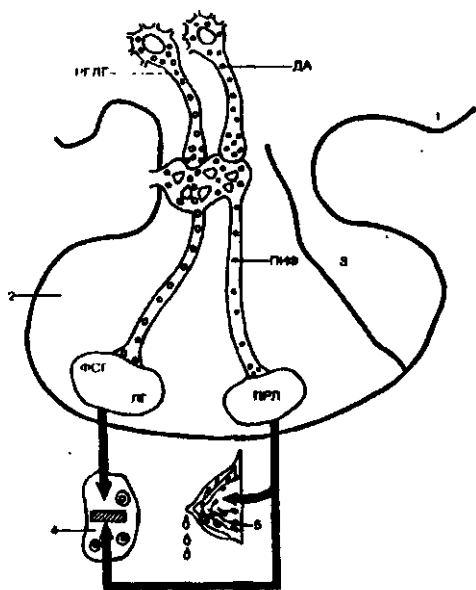
/ — стимуляторы синтеза: ТРГ, вазоинтестинальный полипептид (ВИП); 2 — ингибиторы синтеза пролактина: ДА — дофамин, ГАБК — гамма-аминобутировая кислота; 3 — модуляторы синтеза: С РИФ — соматорилизинг-ингибирующий фактор, МС — морфиноподобные вещества

К важным функциям Прл относится регуляция процессов лактогенеза и участие в эндокринной функции репродуктивной системы.

Половые стероиды играют важную роль в физиологической регуляции секретии Прл. Наиболее выраженное влияние оказывают эстрогены. Так, в течение беременности на фоне увеличения плацентарных эстрогенов уровень Прл в крови возрастает в 5—20 раз, что коррелирует со значительным повышением массы пролактофоров в гипофизе [Anderson J., 1982]. При уменьшении продукции эстрогенов плацентой уровень Прл значительно снижается [Selby S, Jeffcoate W., 1982]. Полагают, что первая беременность и роды вызывают в последующем длительную депрессию (не менее 12—13 лет) секретии Прл [Musey V. et al., 1987], так как у рожавших отмечено снижение базального его уровня. Препараты синтетических эстрогенов увеличивают секретию Прл у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе [Сметник В. П., 1980]. По-видимому, эстрогены способны усиливать секретию Прл, не только стимулируя пролактофору в гипофизе, но и блокируя секретию ДА и его агонистов (рис. 4.35).

Кломифен — нестероидный антиэстроген — заметно уменьшает величину прироста секретии Прл под влиянием ТРЛ [Spitz L. et al., 1981].

Данные о влиянии андрогенов на секретию Прл противоречивы. По-видимому, тестостерон способен активизировать секретию Прл, метаболизируясь в эстрогены. Неароматизированные андрогены, в частности дегидротестостерон, не влияют на секретию Прл. В клинической практике нередко встречается нарушение секретии Прл по типу гиперпролактинемии.



**Рис. 4.35.** Схема взаимоотношений гипоталамус — гипофиз — яичники — молочные железы: 1 — гипоталамус; 2 — передняя доля гипофиза; 3 — задняя доля гипофиза; 4 — яичник; 5 — молочные железы

Этиология, патогенез гиперпролактинемии. По данным различных авторов, гиперпролактинемия наблюдается у 15—30% женщин, обращающихся по поводу вторичной аменореи, и почти у 70% обращающихся по поводу бесплодия.

Различают физиологическую и патологическую гиперпролактинемия. Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается во время беременности и в период лактации, патологическая клинически может проявляться различными нарушениями функции яичников. Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений в системе гипоталамус — гипофиз.

Причины первичной гиперпролактинемии:

- первичное поражение гипоталамо-гипофизарной системы;
- дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы и нарушение синтеза пролактинингибирующего фактора (ПИФ);
- воспалительные процессы в области гипоталамуса, гипофиза — лимфоидный гипофизит;
- поражение ножки гипофиза (травмы, воспаление);
- «пустое» турецкое седло;
- пролактинсекретирующие опухоли гипофиза;
- гормонально-неактивные опухоли гипофиза (интра- и супраселлярные) — краниофарингиомы, менингиомы, эктопические пинеаломы;
- пролактиномы (микро- и макроаденомы);
- акромегалия, болезнь Иценко — Кушинга.



Причины вторичной гиперпролактинемии (эндокринные, неэндокринные и ятрогенные факторы):

- гипотиреоз;
- некоторые формы климактерического, предменструального синдромов и синдрома ПКЯ;
- гиперандрогения — транзиторная гиперпролактинемия;
- хронический психогенный стресс;
- почечная недостаточность;
- саркоидоз, гистiocитоз Х;
- рак бронхов;
- операции, герпес и травмы в области грудной клетки;
- раздражение сосков молочных желез (транзиторная гиперпролактинемия);
- частое выскабливание стенок тела матки;
- лекарственные препараты (фенотиазины, транквилизаторы, резерпин, эстрогены, стероидные контрацептивы, простагландины, ципротерон ацетат и др.).

В основе патогенеза первичной гипоталамо-гипофизарной гиперпролактинемии лежит нарушение тонического дофаминергического ингибирующего контроля секреции Прл, вызванного дисфункцией гипоталамуса. Непрерывная стимуляция секреции Прл приводит сначала к гиперплазии пролактоцитов, а затем и формированию микро- и макроаденом (пролактином) гипофиза.

Гиперпролактинемия и нарушение менструальной функции может возникать при частых выскабливаниях слизистой оболочки тела матки или после ручного обследования стенок послеродовой матки. Полагают, что в этих случаях повышенное выделение Прл является следствием повреждения внутриматочных рецепторов. В то же время имеются данные, что прерывание беременности с помощью простагландина чаще вызывает гиперпролактинемия, чем инструментальный аборт.

Опухоли, воспалительные процессы, артериовенозные аномалии в области гипоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение дофамина из тубероинфундибулярных нейронов. Повреждение ножки гипофиза опухолью, при травмах, воспалительными процессами нарушает транспорт дофамина в гипофиз.

Функциональная форма гиперпролактинемии, не связанная с опухолью гипофиза, сопровождается в 30 % случаев галактореей.

Повышенная секреция Прл, помимо поддержания патологической лактации, нарушает репродуктивную функцию у женщин следующим образом:

- во-первых, путем непосредственного влияния на яичники: высокая концентрация Прл вызывает недостаточность желтого тела, что сопровождается снижением секреции прогестерона. В то же время Прл, конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов на уровне яичников, тормозит влияние гонадотропинов на стероидогенез и снижает чувствительность яичников к экзогенным и эндогенным гонадотропинам. Пролактин прл добавлении к культуре гранулезных клеток преовуляторных фолликулов оказывает ингибирующее действие на синтез эстрадиола и прогестерона [Maw Sheng Lee et al., 1986];

- во-вторых, гиперпролактинемия тормозит гонадотропнсекретирующую функцию гипофиза, блокируя спонтанный пик секреции ЛГ;
- в-третьих, снижая чувствительность гипоталамуса к эстрогенам, гиперпролактинемия ингибирует выделение РГЛГ.

Сообщения о восстановлении овуляции и функции желтого тела (в 75 % циклов) при гиперпролактинемии с помощью РГЛГ, вводимого в импульсном режиме, подтверждают предположение о том, что ановуляция при гиперпролактинемии вызвана нарушением секреции РГЛГ (Poison D. et al., 1986).

В последнее время выделяют так называемую бессимптомную гиперпролактинемия, при которой повышен уровень биологически активного Прл. Существует также транзиторная, или скрытая (только ночная) гиперпролактинемия, оказывающая отрицательное влияние на функцию желтого тела [Aisaka K. et al., 1986].

**К л и н и ч е с к а я к а р т и н а.** При гиперпролактинемии может наблюдаться галакторея, выраженность которой различна от единичных капель молозива до струйного отделения молока. Галакторея может наблюдаться на фоне ановуляции, овуляторного цикла и нормопролактинемии.

Существует предположение, что нормопролактиновая галакторея может объясняться высокой биологической активностью эндогенного Прл, но низкой иммунореактивностью, поэтому в периферической крови радиоиммунными методами определяется нормальный уровень Прл. Кроме того, возможна повышенная чувствительность пролактиновых рецепторов молочных желез, гипоталамуса, гипофиза! или яичников к стимуляции Прл. Этим обстоятельством можно объяснить положительный эффект парлодела при ановуляции и нормопролактиновой галакторее [Атаниязова О. А., Сметник В. П., 1987]. У женщин с гиперпролактинемией частота поликистозных изменений в яичниках составляет около 12 %, у подавляющего большинства отмечается гипоплазия матки. Отметим, что даже при отсутствии лактореи обнаружение при бимануальном исследовании уменьшенной в размерах матки, особенно у рожавших женщин, при отсутствии гипопластических изменений молочных желез позволяет уже при осмотре заподозрить гиперпролактинемия. Состояние молочных желез находится в прямой зависимости от степени гипозэстрогении. Инволютивные изменения появляются при длительном периоде гиперпролактинемии с высоким уровнем пролактина и низким эстрогенов. Более характерны гиперпластические изменения, которые, по данным Овсянниковой Т. В. (1990), отмечаются в 52,3 %, т. е. более чем у половины женщин.

Гиперпролактинемия почти всегда сопровождается изменением функции яичников, которое может проявляться в виде ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы, нерегулярных менструаций или аменореи.

Наряду с патологической лактацией и нарушением менструального цикла отмечается также бесплодие, снижение libido, нередко — ожирение. В механизме развития фригидности, кроме неврологических (гипоталамических) нарушений, определенную роль может играть подавление пролактином секреции андрогенов тека клетками яичников.

С учетом особенностей клинических проявлений и данных рентгенологического исследования различают следующие формы синдрома гиперпролактинемии. галакторси и нарушения менструальной функции.

- 1) Галакторея, олиго- или аменорея в сочетании с опухолью гипофиза.

- 2) Галакторея, олиго- или аменорея без аденомы гипофиза — так называемая функциональная форма.
- 3) Послеродовая галакторея и аменорея, или синдром Киари — Фроммеля.
- 4) Галакторея, олигоменорея и признаки первичного гипотиреоза.

В настоящее время выявлены гиперпролактиновые формы предменструального и климактерического синдромов, а также сочетание синдрома поликистозных яичников и гиперпролактинемии [Балан В. Е., 1985; Комарова Ю. А., 1986; Атанязова О. А., 1987].

При галакторее-гипотиреозе отмечается слабость, утомляемость, замедление психической реакции, зябкость, запор, сонливость, сухость кожи, ломкость ногтей.

Иногда первым признаком скрытого гипотиреоза может быть спонтанная галакторея. Сочетание аденомы гипофиза с первичным гипотиреозом и галактореей и нарушениями менструальной функции встречается редко.

Определение исходного уровня Прл остается важным показателем в диагностике гиперпролактинемии. Овсянникова Т. В. (1990) установила, что у 95 % больных с неопухолевым генезом гиперпролактинемии уровень Прл не превышает 2000 мМЕ/л. При опухолевом генезе заболевания уровень Прл превышает 3000 мМЕ/л, причем при микроаденоме уровень пролактина был меньше, чем при макроаденоме.

Уровни ЛГ и ФСГ, как правило, снижены.

Пролактиномы с клиникой галактореи-аменореи составляют 40 % всех опухолей гипофиза. Основную массу пролактином составляют опухоли менее 1 см в диаметре.

Ранними рентгенологическими симптомами развития опухоли гипофиза являются локальный или тотальный остеопороз стенок турецкого седла, неровность участка внутреннего контура его костной стенки при неизменной структуре костей свода черепа.

У больных с опухолями гипофиза размеры турецкого седла при микроаденомах могут не превышать нормальных; при небольших аденомах размеры седла колеблются в пределах: сагиттальный 12—15 мм, вертикальный 10—12 мм; при макроаденомах сагиттальный размер достигает 15—17 мм, вертикальный 12—14 мм [Марова Е. М. и др., 1986].

Диагноз. Существенную помощь в диагностике микроаденом оказывает компьютерная томография, особенно с применением методики усиления с введением контрастного вещества. При помощи этой методики удается диагностировать так называемое «пустое» турецкое седло (рис. 4.36), которое нередко обнаруживается у больных с галактореей и различными нарушениями менструального цикла. В норме спинномозговая жидкость не попадает в область турецкого седла благодаря диафрагме, закрывающей вход в седло. Первичное «пустое» турецкое седло формируется при недостаточности диафрагмы седла или повышении давления спинномозговой жидкости. Вторичное «пустое» турецкое седло возникает при арachноидальных кистах, инфарктах, некрозах гумм и гранулем гипофиза, а также после хирургического или лучевого лечения опухолей гипофиза.

Методами диагностики «пустого» турецкого седла является также пневмоэнцефалография и контрастная энцефалография, при которых полость седла в той или иной степени заполняется газом или контрастным веществом.

Существуют диагностические тесты (с агонистами и антагонистами

дофамина), которые позволяют ОТЛИЧИТЬ физиологическую гиперпролактинемию от патологической.

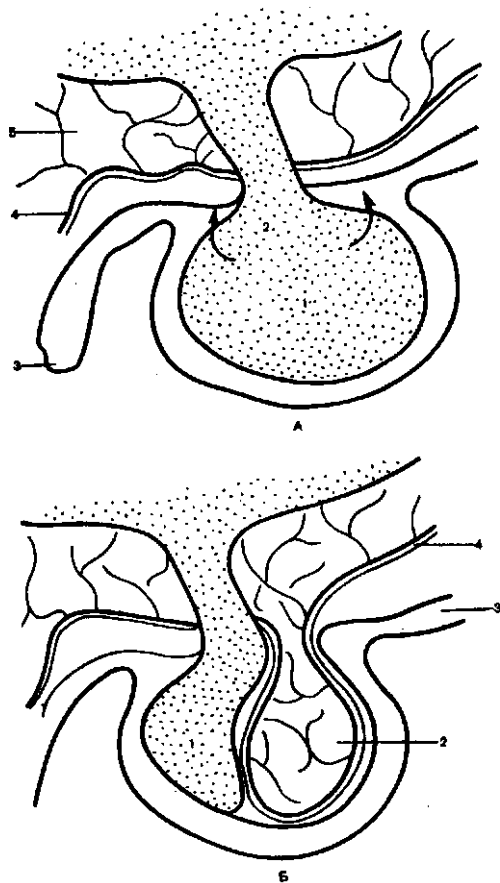


Рис. 4.36. Схема образования «пустого» турецкого седла:

*А* — анатомия турецкого седла: 1 — гипофиз, 2 — диафрагма турецкого седла, 3 — твердая мозговая оболочка, 4 — паутинная оболочка, 5 — спинномозговая жидкость; *Б* — «пустое» турецкое седло: 1 — гипофиз, 2 — спинномозговая жидкость, 3 — твердая мозговая оболочка, 4 — паутинная оболочка

**Проба с тиролиберином.** Препарат вводят внутривенно в дозе от 200 до 500 мкг. У здоровых женщин нормальной реакцией считается удвоение уровня Прл по сравнению с исходным через 15 мин после введения тиролиберина. При гиперпролактинемии неопухолевого генеза отмечается небольшое повышение содержания Прл, а при опухоли гипофиза уровень

Прл не меняется. Многими признано, что диагностическая ценность данного теста невелика.

Проба с метоклопрамидом (церукалом). Метоклопрамид — антагонист дофамина. С этим препаратом связывают надежду на разработку критериев дифференциации гиперпролактинемии опухолевого и гипоталамического генеза. При внутривенном введении 10 мг препарата у здоровых женщин через 1—2 ч уровень Прл в крови повышается в 7—10 раз. При пролактиноме гипофиза уровень Прл практически не меняется, а при функциональной гиперпролактинемии реакция ослаблена [Балаболкин М. И., Герасимов Г. А., 1984].

Проба с парлоделом. Парлодел — агонист дофамина; тормозит секрецию Прл, действуя преимущественно на уровне гипофизарных пролактофоров. Препарат принимают утром натощак однократно в дозе 2,5 или 5 мг, после чего исследуют уровень Прл в течение первых 2—4 ч. У здоровых лиц в норме уровень Прл резко снижается, при опухоли реакция отсутствует, при функциональной гиперпролактинемии реакция ослаблена.

Диагностика синдрома галактореи-аменореи-гипотиреоза основывается на клинической картине гипотиреоза, а также снижении уровня трийодтиронина, общего тироксина и повышении ТТГ.

Лечение больных гиперпролактинемией и различными нарушениями менструальной функции зависит от причины заболевания. При макроаденоме гипофиза и гиперпролактинемии лечение в основном направлено на разрушение или подавление активности аденомы гипофиза (хирургические или лучевые методы воздействия); применяют имплантацию радиоактивного иттрия-90. Используют также дистанционное облучение аденомы рентгеновскими лучами и телегамматерапию. Могут наблюдаться положительные и отрицательные результаты, что, вероятно, обусловлено радиорезистентностью новообразования. Изучается возможность использования «пучка протонов» для облучения аденомы гипофиза.

Противоопухолевое действие кобальтотерапии признается всеми клиницистами, но антипролактиновый эффект этого лечения макроаденом считают сомнительным. Обычно после радиотерапии отмечается стойкое снижение уровня пролактина в крови, однако нормализация его уровня происходит в среднем через 30 мес. Многие авторы рекомендуют радиотерапию как резервный метод, в случае неудачи нейрохирургического вмешательства, при быстром росте инвазивной макроаденомы, а также при клинических проявлениях недостаточности гормональной функции передней доли гипофиза на фоне персистирующей гиперпролактинемии.

При оперативных вмешательствах по поводу пролактинсекретирующей макроаденомы передней доли гипофиза используются различные доступы. При вмешательстве трансфенондальным путем в последние годы достигнуты большие успехи. Совершенствование этого метода позволило производить селективное удаление аденомы, при котором нормализация уровня пролактина происходит без нарушения секреции других тройных гормонов гипофиза. Подфронтальный доступ при оперативном вмешательстве используется при сугграселлярном росте аденомы, особенно в случаях разрастания ее в направлении височной области. Риносептальный путь является наиболее приемлемым при сдавлении опухоли перекреста зрительных нервов. Удаление макроаденом в большинстве случаев приводит к нормализации полей зрения, однако нередко после оперативного лечения гиперпролактинемия персистирует, а функция яичников не восстанавливается.

Большинство исследователей едины во мнении о том, что между размером пролактиномы и уровнем секреции пролактина существует прямо пропорциональная зависимость: так, если размеры аденомы более 2 см в диаметре, секреция пролактина превышает 2000 мМЕ/мл.

Понятие хирургическое выздоровление означает нормализацию уровня пролактина в течение 2 ч после операции и появление овуляции в последующие 40 дней. Частота беременности после хирургического лечения составляет 40 %. Быстрая нормализация уровня пролактина сопровождается нормализацией регуляции его секреции. Это проявляется повышением уровня пролактина под влиянием введения тиролиберина и появлением пика секреции пролактина во время ночного сна. Отмечено, однако, что в некоторых случаях секреция пролактина реагирует на введение тиролиберина и метоклопрамида только спустя 6—12 мес. после операции. •

Выздоровление после оперативного вмешательства наблюдается в 90 % случаев, если уровень пролактина до операции был менее 1000 мМЕ/мл, и только в 13 %, если уровень гормона был выше 2000 мМЕ/мл. Некоторые авторы отмечают успех оперативного лечения в 54 % случаев, если пролактинома возникла в послеродовом периоде или после прекращения приема оральных контрацептивов. И так, показанием к хирургическому лечению является супраселлярная и интраселлярная макроаденома, особенно в случае необходимости восстановления репродуктивной функции. .

В настоящее время для лечения больных гиперпролактинемией используют ряд блокаторов и стимуляторов биогенных аминов, участвующих в регуляции секреции Прл. Одним из наиболее эффективных препаратов, способствующих подавлению повышенной продукции Прл, является парлодел (бромокриптин, СВ-154) — полусинтетический алкалоид спорыньи. Механизм действия препарата заключается в стимуляции рецепторов дофамина, повышении уровня ПИФ. Парлодел также восстанавливает циклическую секрецию гонадотропинов, нормализует их гипофизарный резерв и реакцию на РГ ЛГ и способствует нормализации эндогенной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона.

Благодаря выраженному антипролиферативному влиянию парлодел является препаратом выбора при пролактинсекретирующих аденомах гипофиза. Обычно препарат назначают по 25 мг 2—3 раза в сутки. Иногда для восстановления овуляторного менструального цикла требуется увеличение суточной дозы до 15 мг. Прием препарата контролируется определением уровня Прл в сыворотке крови и базальной температуры. Лечение продолжается до нормализации уровня Прл, исчезновения патологической лактации и восстановления функции репродуктивной системы.

У некоторых больных препарат может вызвать гипотеизию, тошноту, иногда рвоту. С целью предотвращения побочных явлений целесообразно начинать лечение с меньших доз — 1,25 мг ( $1/2$ — $1/4$  таблетки) с последующим повышением дозы. Симптомы непереносимости препарата могут самостоятельно исчезнуть через несколько дней от начала лечения.

Установлено, что беременность на фоне лечения парлоделом у больных с пролактинсекретирующей аденомой протекает благополучно. В период беременности эти женщины должны находиться под наблюдением невропатолога и окулиста.

Для уменьшения риска роста опухоли при беременности необходимо предварительное лечение бромокриптином в течение более 1 года [Holmgren L. et al, 1986]. Лактация, как правило, не влияет на рост опухоли.

На большом клиническом материале установлено, что длительный прием

бромокриптина (1—10 лет) ежедневно в дозе 1,25—60 мг, а также при беременности в дозе 2,5—35 мг безопасен для матери и ребенка [Weil С., 1986].

Полагают, что при экстраселлярных пролактиномах лечение бромокриптином должно предшествовать операции с дальнейшим облучением [Sick J. et al., 1986].

Как показало длительное наблюдение (5 лет) за женщинами после хирургического лечения пролактином гипофиза, рецидив гиперпролактинемии наступает у 43 % больных. Во всех этих случаях рентгенологически признаки роста опухоли отсутствовали [Schlechte J. et al., 1986].

Имеются сообщения о парентеральном (внутримышечном) введении длительно действующего бромокриптина при лечении гормонально-активных опухолей [Benicer J. et al., 1986]. Однократное введение депонированного (50 мг) бромокриптина ведет к снижению уровня Прл до нормальных показателей через 12—72 ч и держится до 28 дней [Grossman A. et al., 1986].

На фоне терапии парлоделом увеличивается масса костной ткани. У нелеченых женщин с гиперпролактинемией может отмечаться остеопороз [Klibansky A., Greenspan S., 1986].

Препарат метерголин более эффективен при функциональной гиперпролактинемии, чем при гиперпролактинемии, вызванной аденомой гипофиза. Дозы его составляли от 4—8 до 12—24 мг/сут. [Bonnet H. et al., 1986].

Для лечения синдрома галакторен-аменореи неопухолового генеза используют парлодел. При этих формах синдрома суточные дозы препарата составляют 5—7,5 мг. Лечение приводит к быстрому восстановлению менструального цикла и овуляции. Через 3—4 недели от начала лечения, как правило, лактация прекращается, и менструальный цикл восстанавливается. Беременность наступает через 1—3 мес. от начала лечения у 70,6—80 % больных [Маиуилова И. А., 1982; Овсянникова Т. В., Пшеничникова Т. Я., 1983]. Эффективность лечения недостаточна при продолжительности аменореи более 10 лет [Пахомова И. А. и др., 1984]. Исход беременности, как правило, благоприятный. Дети рождаются здоровыми. Тератогенного влияния препарата не наблюдается.

В тех случаях, когда препарат недостаточно эффективен для восстановления овуляторных менструальных циклов (НЛФ, ановуляция), наряду с его использованием назначают кломифен по 50—100 мг с 5-го по 9-й день менструального цикла. В случае отсутствия эффекта применяют парлодел в сочетании с кломифеном и хорногоническим гоадотропином (ХГ). ХГ вводят по 1500—3000 ЕД на 2—4—6-й день повышения базальной температуры или 10.000 ЕД по достижении фолликулом диаметра  $\geq 20$  мм.

Лечение больных с синдромом галакторен, нарушениями менструальной функции и явлениями первичного гипотиреоза проводят препаратами тиреоидных гормонов: тиреоидином (0,1 г), трийодтиронином гидрохлоридом (20 мкг) или тиреокомбом. Лечение длительное, под контролем эндокринолога. Препараты приводят к улучшению или исчезновению симптомов гипотиреоза. Под влиянием их прекращается или снижается патологическая лактация, восстанавливается менструальный цикл и у большинства больных наступает овуляция. Эти препараты блокируют секрецию эндогенного тироберина, способствуют уменьшению выделения Прл.

Имеются данные о благоприятном влиянии витамина В6 при гиперпролактинемии, однако это требует дальнейшего изучения [Юматова Т. Д. и др., 1983].

Прогноз при функциональной гиперпролактинемии, как правило, благоприятный.

#### 4.1.7. НаАПОчсчиковап гипсрапАРОГепия [пубертатная и постпубертатная формы аАреиогспмталъного синдрома]

Как уже отмечалось, АГС можно лишь условно отнести к нейрообменно-эндокринным синдромам, поскольку эта патология является следствием моногенной мутации. Эти формы АГС характеризуются нерезко выраженными признаками вирилизации (так называемые мягкие формы АГС). В англоязычной литературе эти формы АГС называют поздними. Среди женщин, обратившихся с жалобами на гипогонадотропный синдром, бесплодие, невынашивание, гипертрихоз, эти больные составляют 30 %.

Пубертатная форма аденогенитального синдрома. При этой форме АГС избыточное образование андрогенов начинается с наступлением периода полового созревания и совпадает с физиологической активацией гормональной функции надпочечников. Весьма характерным для девочек является быстрый рост, превышающий обычный скачок роста, в связи с чем девушки с этой формой АГС обычно выше своих сверстниц. В телосложении их также сказывается влияние андрогенов: широкие плечи, суженный таз, отсутствие жировых отложений на бедрах и ягодицах, несколько гипопластичные молочные железы — все это придает им так называемый спортивный тип. Девушки охотно занимаются спортом. Избыток андрогенов, обладающих анаболическим действием, хорошее развитие мускулатуры позволяют им добиваться успехов в тех видах спорта, которые требуют силы и выносливости (волейбол, гребля, велоспорт).

Постоянным симптомом является гипертрихоз, обычно выраженный не очень сильно: единичные стержневые волосы над верхней губой, шеях («бакенбарды»), на околососковых полях; отмечается оволосение белой линии живота, промежности, бедер, голеней. Проявлением гиперандрогении служат множественные угри, пористая жирная кожа лица и спины. Нередко отмечается умеренная гипоплазия малых и больших половых губ, несколько увеличенное расстояние от основания клитора до наружного отверстия уретры, умеренно выраженная гипоплазия матки.

Менархе у большинства наступает в 14-16 лет, менструации носят нерегулярный характер и имеют тенденцию к задержкам. Характер менструального цикла и гипертрихоз четко коррелируют с гиперандрогенией: чем выше уровень андрогенов, тем реже менструации (вплоть до аменореи), более выражены гипертрихоз и гипоплазия мешочных желез.

Постпубертатная форма. Молодые женщины, живущие половой жизнью, обращаются к врачу по поводу нерегулярных скудных менструаций, отсутствия беременности, гипертрихоза. Нередко у них отмечаются самопроизвольные прерывания беременности в ранние сроки (до 7—10 нед.).

При тщательно собранном анамнезе удастся выяснить, что вскоре после менархе были задержки менструации, а половое оволосение сразу приобрело избыточный характер. Все эти симптомы указывают на начало гиперандрогении в пубертатном возрасте. Поэтому существует мнение, что выделение двух форм (пубертатной и постпубертатной) необоснованно. Следует говорить о единой патологии с общим патогенезом, сущность которой состоит в генетически обусловленном увеличении синтеза андрогенов в коре надпочечников. Можно полагать, что до определенного возраста нерезко выраженный дефицит С21-гид роке ил азы в надпочечниках компенс-



руется. На фоне усиления функции надпочечников (адренархе, эмоциональные стрессы, начало половой жизни, беременность) выявляется дефицит энзимной системы и нарушается синтез стероидов в сторону гиперандрогении (рис. 4.37).

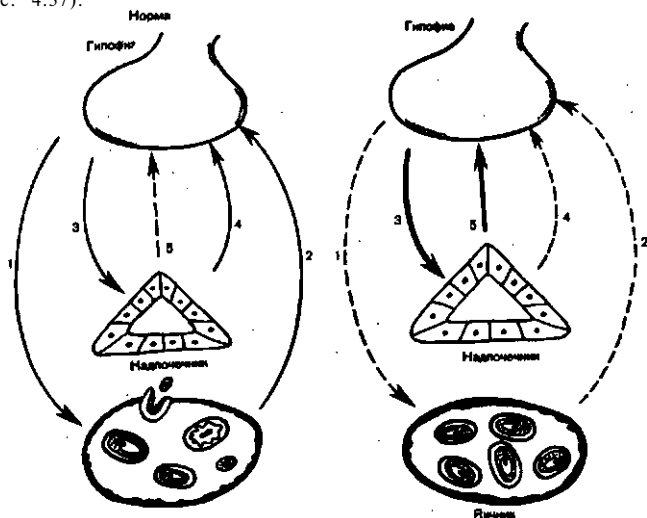


Рис. 4.37. Нарушение функции яичников у женщин с надпочечной гиперандрогенией: 1 — гонадотропины; 2 — эстрогены; 3 — АКТГ; 4 — кортизол; 5 — андрогены

Избыточное выделение андрогенов тормозит выделение гонадотропинов и нарушает циклические процессы в яичниках. При этом возможны различные степени нарушения функции яичников:

а) подавляется рост и созревание фолликулов на ранних стадиях фолликулогенеза, возникает аменорея;

б) тормозится рост, созревание фолликулов и яйцеклетки, неспособной овулировать, что проявляется ановуляцией и олигоменореей;

в) овуляция происходит, но развившееся желтое тело неполноценно, несмотря на регулярные менструации, имеется недостаточность лютеиновой фазы цикла. Для всех этих вариантов гипофункции яичников характерно бесплодие.

При АГС беременность может возникнуть, но обычно прерывается самопроизвольно на ранних стадиях, до образования плаценты. И хотя наступает овуляция, происходит зачатие и имплантация оплодотворенной яйцеклетки, но желтое тело беременности неполноценно в условиях гиперандрогении и происходит прерывание беременности. Этому способствует также склерозирование сосудов эндо- и миометрия и хориона, наблюдающееся при данной патологии. В эндометрии возникают разрывы сосудов с кровоизлияниями в децидуальную оболочку. Образуются гематомы и отслойка хориальной ткани. Частота невынашивания беременности при АГС достигает 26 %, примерно в 17 % наблюдений происходит гибель зародыша и прекращение развития беременности [Ляшко Е. С., 1983].

Таким образом, основные проявления АГС значительно варьируют по сво-

им клиническим проявлениям от ложного женского гермафродитизма с преждевременным гетеросексуальным половым созреванием до самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков.

Диагноз. Диагностируют пубертатные и постпубертатные формы, поскольку при врожденном АГС пациенты поступают под наблюдение врачей в первые годы жизни и чаще составляют контингент детских эндокринологов, чем гинекологов.

Диагностик;! так называемых мягких форм представляет известные трудности. Как всегда, важную роль играет анамнез. При сборе анамнеза необходимо выяснить наличие гипертрихоза, нарушений менструального цикла у сестер, матерей, родственниц по материнской и отцовской линии. Наличие этих симптомов характерно для АГС в отличие от других форм вирилизации у женщин. Для АГС характерны также раннее появление и быстрое развитие чрезмерного полового оволосения, задержка менархе, нерегулярные менструальные циклы с тенденцией к задержкам.

Патогномоничными для АГС являются особенности телосложения: широкие плечи, суженный таз; гипертрихоз, наличие угревой сыпи, умеренная гипоплазия молочных желез. В отличие от других эндокринных нарушений, сопровождающихся гипертрихозом, для АГС не характерно повышение массы тела; подкожный жировой слой, как правило, развит довольно слабо. Типичным для АГС признаком является увеличение расстояния между основанием клитора и наружным отверстием мочеиспускательного канала.

В диагностике АГС важная роль принадлежит гормональным исследованиям. До настоящего времени сохранило диагностическую ценность определение 17-КС — метаболитов андрогенов в моче до и после приема глюкокортикоидных препаратов (проба с дексаметазоном). Более точные данные получают при определении ДЭА, тестостерона и 17-ОНП до и после указанной пробы. Снижение содержания 17-КС в моче и тестостерона, 17-ОНП и ДЭА в крови после применения препаратов, тормозящих выделение АКТГ, указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов.

Сложности, в диагностике возникают в тех случаях, когда у женщин с АГС развиваются поликистозные яичники, которые сами являются источником повышенного образования андрогенов.

Дифференциальную диагностику АГС проводят прежде всего с поликистозными яичниками (см. соответствующий раздел). В последние годы сложные и трудоемкие гормональные исследования с целью уточнения источника гиперандрогении уступают место ультразвуковому исследованию яичников. Эхография позволяет определить размеры и даже структуру яичников. Применение лапароскопии позволяет произвести осмотр, измерение и биопсию яичников.

Дифференциальную диагностику проводят также с вирилизирующими опухолями надпочечников. Основным отличием вирилизирующей опухоли является внезапное начало и быстро прогрессирующая вирилизация: аменорея, атрофия молочных желез, увеличение клитора, нарастающий вирильный гипертрихоз, нередко с одновременным облысением головы.

Наличие опухоли надпочечников подтверждают данные гормональных исследований: выделение 17-КС в моче и содержание ДЭА, тестостерона в крови резко повышено и не снижается после приема дексаметазона, что свидетельствует об автономной секреции андрогенов опухолевой тканью.

Подтверждают наличие опухоли надпочечников экоскопия; успешно не-

пользуется компьютерная томография, позволяющая выявить опухоли весьма малых размеров (диаметром до 1 см).

Дифференциальная диагностика с вирулизирующими опухолями яичников облегчается данными гинекологического исследования (обнаружение одностороннего увеличения яичников) и подтверждается ультразвуковым исследованием или диагностической лапароскопией.

Вирулизирующие опухоли надпочечников чаще имеют доброкачественный характер. Вирулизирующие опухоли яичников по своему происхождению относятся к опухолям из стромы половых тяжей (андробластомам) и происходят из элементов мужской части эмбриональной гонады (клетки Сертоли и Лейдига); злокачественность их имеет четкую положительную корреляцию со степенью дифференцировки клеточных элементов опухоли [Глазнов М.Ф., 1961].

Лечение. Для коррекции нарушений гормональной функции коры надпочечников используют глюкокортикоидные препараты. В 1950 г. L. Wilkins предложил применять кортизол для лечения АГС, и с этого времени принцип лечения АГС — подавление выделения АКТГ передней долей гипофиза препаратами глюкокортикоидного ряда — не менялся. В настоящее время чаще всего применяют дексаметазон. Дозу препарата определяют под контролем содержания 17-КС в моче, тестостерона, ДЭА и 17-ОНП в крови, уровень которых на фоне приема дексаметазона не должен превышать верхней границы нормы. Действенным контролем является также измерение базальной температуры и изменение характера менструального цикла. Укорочение интервалов между менструациями, появление двухфазной температуры служат достоверными признаками эффективности лечения. Отсутствие эффекта от терапии глюкокортикоидами и указывает на наличие вторичных поликистозных яичников, нередко развивающихся на фоне хронической ановуляции при АГС.

При отсутствии полноценной второй фазы менструального цикла, кроме глюкокортикоидных препаратов, назначают кломифен по общепринятой схеме 50 мг в день с 5-го по 9-й день цикла.

Иногда дозу препарата увеличивают до 100 мг в день. На фоне такого сочетанного лечения у женщин часто наступает беременность. После наступления беременности терапию глюкокортикоидными препаратами прерывать не следует у избежание самопроизвольного выкидыша или прекращения развития оплодотворенной яйцеклетки. Вопрос о длительности гормональной терапии во время беременности и целесообразности ее сочетания с другими препаратами решается индивидуально.

Лечение гипертрихоза представляет значительные трудности, поскольку глюкокортикоидная терапия при этом малоэффективна. Клинические наблюдения показали высокую эффективность антиандрогена ципротерон ацетата. Применение этого препарата у женщин, страдающих гипертрихозом, независимо от источника андрогенов показало, что он снижает содержание тестостерона в крови и моче, не подавляет аденокортикотропную и гонадотропную функцию гипофиза [Мольц Л. и др., 1985]. Препарат тормозит образование дигидротестостерона из тестостерона в волосных фолликулах, блокируя цитозольные рецепторы тестостерона. Препарат назначают в дозе 50—150 мг/сут. в течение длительного времени — с 5-го по 25-й день цикла (4—6 мес). Еще более эффективен в лечении гипертрихоза комбинированный препарат, содержащий этинилэстрадиол (0,035 мг) и ципротерон ацетат (2 мг). Благодаря содержанию этинилэстрадиола препарат препятствует атрофическим процессам в молочных железах и матке и регулирует менстру-

альный цикл. Препарат (коммерческое его название «Diana») назначают с 5-го по 25-й день цикла. В течение 4–6 мес. подавляется рост волос на лице и туловище, ликвидируются такие проявления гиперандрогении, как жирная себорея и угревая сыпь.

Антиандрогенными свойствами обладает верошпирон (спиролактон). Механизм его действия также заключается в подавлении образования дигидротестостерона из тестостерона в коже, волосяных фолликулах и салньных железах. Уровень тестостерона в крови при лечении верошпироном в течение 4–6 мес. по 25 мг 2 раза в день снижался на 80 %. При этом снижения уровня кортикотропного и гонадотропных гормонов не отмечено.

Для уменьшения гипертрихоза применяют и синтетические прогестины (оральные контрацептивы, содержащие эстрогены и гестагены). Под влиянием эстрадиола, содержащегося в препаратах, свободный тестостерон переходит в связанные с белком формы, так как эстрогены увеличивают содержание в крови стероидсвязывающего глобулина. Уровень свободного тестостерона снижается, и в соответствии с этим уменьшается гипертрихоз. Синтетические прогестины рекомендуются назначать в циклическом режиме с 16-го по 25-й день цикла не более 6–8 мес., после чего рекомендуется перерыв в приеме препаратов в течение 1–2 мес.

Применение синтетических прогестинов у женщин с АГС не должно быть длительным. Антигонадотропный эффект препаратов подавляет образование гонадотропинов в передней доле гипофиза, что нежелательно при данной патологии, при которой функция яичников угнетена.

Выбор лечебного препарата у больных с АГС определяется целью терапии: стимуляция овуляции, подавление гипертрихоза, нормализация менструального цикла.

Диагностика постпубертатного АГС основана на следующих признаках:

- 1) указание на №ищчне гипертрихоза и невынашивание ранних сроков у сестер и родственниц по материнской и отцовской линии;
- 2) позднее менархе (14–16 лет);
- 3) гипертрихоз и нерегулярные менструации с периода менархе;
- 4) вирильные черты морфотипа;
- 5) повышение содержания 17-КС в моче, тестостерона, ДЭА и 17-ОНП в крови и уменьшение этих показателей до нормы после приема дексаметазона.

#### 4.1.8. Альгоменорея

Альгоменорея — нарушения менструального цикла, выражающиеся в схваткообразных, реже — ноющих болях внизу живота, в области крестца, поясницы во время менструации и сопровождающиеся общим недомоганием.

Альгоменорея относится к числу наиболее распространенных видов гинекологической патологии. Болезненные менструации наблюдаются у 31–52% женщин в возрасте 14–44 лет, причем примерно у 10 % из них боли настолько интенсивны, что женщины теряют трудоспособность. Ежемесячные боли, их ожидание не может не сказаться на общем самочувствии, эмоциональной, психической сфере женщин и нарушает внутрисемейные отношения. Поэтому альгоменорею рассматривают не только как медицинскую, но и как социальную проблему.

Альгоменорею принято разделять на первичную, или функциональную, не связанную с анатомическими изменениями внутренних половых органов, и вторичную, обусловленную патологическими процессами в органах малого таза. Вторичная альгоменорея является симптомом ряда заболеваний, чаще всего эндометриоза, пороков развития внутренних половых органов, сопро-

вождающихся нарушением оттока менструальной крови, а также хронических воспалительных заболеваний придатков.

С внедрением эндоскопических методов исследования (лапароскопии) появилась возможность диагностировать причины болей во время менструаций, о которых клиницисты ранее не были осведомлены. Причиной болей в малом тазу в области придатков, усиливающихся во время менструаций, могут быть разрывы заднего листка широкой связки, так называемый синдром Аллена — Мастерса, и расширение тазовых вен, пристеночных или в области собственной связки яичника [Аветисова Л. Р., 1991].

Первичная альгоменорея встречается, как правило, у молодых девушек и женщин. Боли появляются через 1—1,5 года после менархе, т.е. по времени совпадают со временем установления овуляторных циклов. Боли начинаются в первый день цикла или за несколько часов до менструации, имеют схваткообразный характер, локализуются внизу живота и нередко иррадируют в поясничную область внутренней поверхности бедер. Помимо болен, альгоменорея нередко сопровождается тошнотой, рвотой, жидким стулом, слабостью, мигриеподобной головной болью. Подобные симптомы длятся от нескольких часов до одного дня и более.

Клиницистами отмечено, что первичной альгоменореей чаще страдают женщины определенного конституционального типа и психического склада, а именно астенического телосложения с пониженной массой тела, легко возбудимые, эмоционально лабильные, склонные к обморокам. У них часто отмечается вегетативно-сосудистая дистония и/или астеноневротический синдром. Менструальный цикл у этих женщин сохранен, каждую менструацию они ждут со страхом, заранее готовясь к болезненным ощущениям; нередко у них наблюдается предменструальный синдром, что иногда препятствует правильному диагнозу и назначению патогенетической терапии.

При гинекологическом исследовании патологические изменения внутренних половых органов не выявляются. Иногда у больных отмечается умеренная гипоплазия матки, остроугольная *anteflexio* или *retroflexio* матки, однако это необязательные и непостоянные признаки.

Этиология неясна. Нет сомнения, что с разработкой и внедрением в клиническую практику новых диагностических методов круг функциональной альгоменореи будет сужаться. Так, например, широкое применение лапароскопии показало, что примерно у 17—30 % женщин с альгоменореей, особенно в сочетании с бесплодием, обнаруживаются так называемые малые формы эндометриоза, т.е. единичные эндометриоидные гетеротопии в области крестцово-маточных связок, в области яичников и реже — других локализаций.

Патогенез. Схваткообразные боли объясняются спастическими сокращениями матки, вызывающими ишемию миометрия. Следовательно, механизм боли при первичной альгоменорее тот же, что и при ишемии миокарда, — спазм артерии и обескровливание мышечной ткани.

В иннервации шейки и тела матки участвуют симпатические и парасимпатические отделы нервной системы. Тело матки иннервируется симпатическими волокнами, идущими в составе нервных волокон, исходящих из солнечного сплетения и мезентериальных нервных сплетений; шейка матки иннервируется парасимпатическими нервными волокнами, исходящими из гипогастрального сплетения и идущими в составе тазовых нервов. Аfferентная импульсация идет через подчревные и тазовые волокна по спиноталамическому тракту и ганглюбульбарному аfferентному пути. Тазовые и чрев-

ные ирисы имеют аф(к:рситное представительство в заднем и вентральном ядрах таламуза, откуда импульсы поступают в вышележащие отделы ЦНС и воспринимаются как болевые через сложную систему нейротрансмиттеров (эндогенных опиатов).

Основной причиной спастических сокращений мышцы матки, вызывающих ишемию и соответственно схваткообразные боли во время менструации, является нарушение синтеза (а возможно, и деградации) простагландинов [Salamon-Bernard J., 1984]. Как известно, эти тканевые гормоны обладают способностью вызывать сокращение миометрия и широко используются в акушерской практике для родовозбуждения, стимуляции родовой деятельности и индукции прерывания беременности любого срока.

Болезненные менструации не единственный симптом альгоменореи. Спастическая головная боль, тошнота, рвота, диарея, потливость позволяют считать, что пшерпростагландинными имеет не только локальный характер. Это подтверждает опыт акушерской практики: к числу побочных эффектов простагландинов при родовозбуждении относятся тошнота, рвота, жидкий стул, головная боль.

В опытах с гомогенатом эндометрия и арахидоновой кислотой (предшественницей простагландинов) в разные фазы менструального цикла установлено, что в пролиферативную фазу содержание ПрЕга примерно в 5 раз меньше, чем в секреторную фазу. Доказано, что при альгоменорее в миометрии образуется повышенное количество ПгF<sub>1α</sub>, что приводит к спастическому сокращению гладкой мускулатуры матки и сосудов и ишемии миометрия.

При этом отмечается значительное повышение внутриматочного давления, которое при безболезненной менструации составляет 6+0,8 мм рт. ст., а при альгоменорее — 12±1 мм рт. ст. [Pukkinen O., 1983], а также амплитуды и частоты маточных сокращений, которые повышаются более чем в 2 раза. В менструальной крови при альгоменорее содержание ПzEg и пгF<sub>2a</sub> значительно повышено; так, уровень ПгE<sub>2</sub> при нормальной менструации составляет 40 иг/мл, при альгоменорее — 90 нг/мл, ПгPга — 200 и 800 иг/мл соответственно [Luinstden M. et al., 1983]. При безболезненных менструациях внутриматочное давление в 1-2-й день цикла достигает лишь 80 мм рт. ст. При измерении уровня ПгPга в менструальной крови (рис. 4.38) установлено, что во время нормальной менструации он составляет 0,2 иг/мл, у женщин с первичной альгоменореей — 18,4 нг/мл [Lafraduc H., Breckwoldt M., 1984].

Роль Eg и геиезе альгоменореей не выяснена. Данные о гиперэстрогении как причине нарушения синтеза простагландинов не подтвердились.

Известно, что первичная альгоменорея наблюдается при овуляторных циклах. Можно привести убедительный пример, подтверждающий это положение: девушки, страдающие ювенильными кровотечениями (т.е. ановуляторной дисфункцией яичников), никогда не отмечают болей во время кровотечения. Есть данные, что прогестерон способствует синтезу простагландинов в секреторном эндометрии.

Содержание прогестерона и эстрадиола в крови больных первичной альгоменореей не отличается от такового у женщин с безболезненными менструациями. Как и во многих других патологических ситуациях, при первичной альгоменорее концентрация половых гормонов в крови не отражает местных изменений в тканях-мишени.

Важную роль и реакции женщины на усиленные, спастические сокращения матки во время менструации играет восприимчивость к боли. В головном мозге имеются обширные поля рецепторов боли, основные из

которых локализуются и таламусс. Как уже упоминалось, тазовые и чревные нервы, в составе которых идут афферентные волокна от шейки и тела матки, имеют представительства в таламусе. Афферентная импульсация по спиноталамическому тракту и ганглиобульбарному пути достигает таламуса и воспринимается как боль. По современным представлениям, интенсивность боли обусловлена нейротрансмиттерами — эндогенными опиатами (ЭНК и ЭНД), блокирующими болевые рецепторы в тканях ЦНС. Болевой порог, т. е. восприятие боли, в значительной степени определяется синтезом эндогенных опиатов.

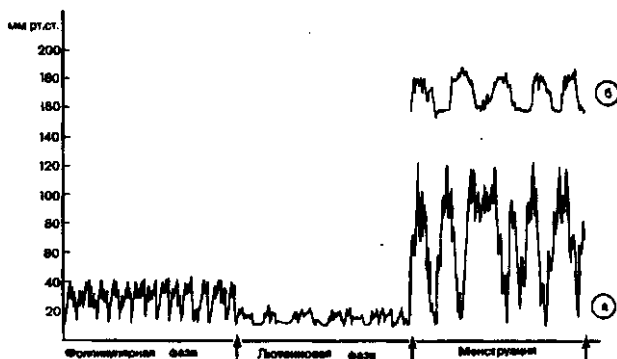


Рис. 4.38. Внутриимпульсное давление в различные фазы менструального цикла: а — нормальная менструация; б — альгодисменорея

**Лечение.** В настоящее время для лечения первичной альгодисменореи в основном применяют препараты, подавляющие синтез простагландинов: напроксен, индометацин (метиндол), бруфеи, бутадиян, ацетилсалициловая кислота (препараты перечислены по степени интенсивности подавления синтеза простагландинов). Прием лекарств рекомендуется начинать за 2—3 дня до начала менструации и в первый день цикла. Рекомендуемая доза в день: напросина по 250 мг 2—3 раза в сутки, индометацина по 25 мг 3 раза, бруфена по 200 мг 3 раза, ацетилсалициловой кислоты по 200 мг 4 раза. Ацетилсалициловая кислота оказывает слабое действие и при сильных болях не рекомендуется. Все названные препараты действуют в течение 2—6 ч. Назначать их следует в течение 3—4 менструальных циклов, чтобы избавить больную от страха ожидания боли и убедить ее в эффективности лечения. В качестве дополнительных методов используют электрофорез новокаина области солнечного сплетения (8—10 процедур через день в течение цикла). вспомогательным средством является применение тепла (38—40 °С) на низ живота на ночь за 3—4 дня до менструации, что способствует уменьшению спастических сокращений гладкой мускулатуры.

Нередко для лечения первичной альгодисменореи применяют комбинированные эстроген-гестагенсодержащие препараты. На большом клиническом материале установлено, что наиболее эффективны препараты с большим содержанием гестагена или более активными гестагенами. Препараты назначают в обычном циклическом режиме с 5-го по 25-й день менструального цикла по 1 таблетке в течение не менее 3 мес.

В связи с тем, что в патогенезе гиперпростагландинемии определенную

роль играют нарушения процессов перекисного окисления липидов, возникла мысль об использовании антиоксидантов в лечении альгоменореи. Известным препаратом, обладающим выраженным антиоксидантным действием, является токоферола ацетат—витамин Е. Применение этого витамина в дозе 300 мг в день в первые 3 дня болезненных менструаций, по данным И.Л.Лузиной и Л. П. Бакулевой (1987), дает хороший терапевтический эффект у женщин с первичной альгоменореей. Применение витамина Е в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, явившихся причиной вторичной альгоменореи, также способствовало уменьшению и исчезновению болей во время менструации, а кроме того, повышало эффективность пелоидотерапии у этих пациенток.

Доказан хороший эффект иглорефлексотерапии при альгоменорее. Процедуры проводят сначала в течение всего менструального цикла (1 курс), затем только во второй его фазе (2-3 курса). Выбирают общие транквилизирующие точки Езб, **RP6**, МСе, **Gi4** и местные — Ц, **P12**, **13**, м, is; используют второй тормозной метод. Отзывы специалистов о применении этого метода весьма положительные. Пожалуй, именно применение иглорефлексотерапии дает наиболее успешные результаты при этой гинекологической патологии.

Как указывалось, нередко больные с первичной альгоменореей представляют собой определенный конституциональный тип с повышенной нервной возбудимостью и пониженным болевым порогом чувствительности. Поэтому в начале лечения рекомендуется сочетать прием антипроstagландиновых препаратов со слабыми транквилизаторами (валериана, реланиум, триоксазин и т.д.), которые назначают на ночь во второй фазе цикла. Учитывая конституциональные особенности девушек, необходимо организовать им четкий режим труда, отдыха, занятий, не перегружать их во второй фазе цикла и во время менструации дополнительными нагрузками. Среди таких девушек следует широко пропагандировать виды спорта, способствующие гармоническому физическому развитию, — лыжи, коньки, бег, плавание.

Необходимо также своевременно лечить часто имеющиеся у них дискинезии желчевыводящих путей, холецистит, колит, гастрит, предпочитая диетический, а не лекарственный метод. Прием многочисленных медикаментов у подобных больных чреват развитием невротических и даже ипохондрических реакций.

Эффективность названной терапии достаточно высока. Первая же менструация без боли вселяет в больную уверенность в успехе и доверие к врачу, что всегда является залогом успешного лечения.

У женщин, живущих половой жизнью и не заинтересованных в беременности, для лечения первичной альгоменореи применяют оральные контрацептивы. Отмечена высокая эффективность приема эстроген-гестагенных контрацептивов, хотя механизм их действия недостаточно ясен. Возможно, комбинированные контрацептивы, подавляя рост эндометрия, способствуют снижению синтеза простагландинов в нем.

Вторичная альгоменорея. Наиболее частой причиной ее возникновения является наружный и внутренний эндометриоз тела матки (аденомиоз).



Альгоменорея является постоянным и иногда основным симптомом эндометрием л различных локализаций (см. главу 6). В настоящем разделе остановимся на клинических различиях проявлений первичной альгоменореи и альгоменореи, обусловленной эндометриозом.

При эндометриозе, как правило, женщины постоянно отмечают ноющие боли внизу живота, которые усиливаются во время менструации. При первичной альгоменореи боли возникают за несколько часов и в первые часы менструации. При эндометриозе боли длятся в течение первых 2—3 дней менструации, в то время как при первичной альгоменорее боли, как правило, стихают в первые 1—2 ч после начала менструальных выделений.

При наружном эндометриозе боли имеют ноющий характер в отличие от схваткообразных при первичной альгоменорее; за редким исключением, боли всегда иррадируют в область крестца и прямой кишки, на что постоянно указывают женщины. Боли не сопровождаются «вегетативной бурей» (рвота, тошнота, потливость, поносы, мигрени). Для эндометриоза, особенно внутреннего (аденомиоза), характерен небольшой подъем температуры во время менструации, ускорение СОЭ.

При гинекологическом обследовании у женщин с эндометриозом обнаруживаются определенные изменения в зависимости от локализации и распространения эндометриозидных гетеротопий. Известно, что наиболее частой локализацией наружного эндометриоза является область крестцово-маточных связок и позадиматочного пространства. При гинекологическом исследовании женщин с альгодисменореей необходимо производить тщательную пальпацию области заднего свода и выявлять шероховатость, утолщения крестцово-маточных связок, болезненность при смещении матки, что позволяет внимательному врачу без каких-либо дополнительных методов исследования установить диагноз эндометриоза крестцово-маточных связок и/или брюшины позадиматочного пространства, а также ретроцервикальной формы его.

Болезненность, увеличение, неподвижность придатков и особенно изменение их размеров — увеличение перед и во время менструации и уменьшение после нее — является постоянным признаком эндометриоза придатков.

Для инут[К5инего эндометриоза тела матки (аденомиоза) характерны, помимо болезненных менструаций, миоррагии, нередко сопровождающиеся анемпаизмом, а также значительное увеличение размеров матки во время менструации и уменьшение по ее окончании. Для аденомиоза характерно изменение формы и положения матки: тело матки приобретает шаровидную форму при диффузной форме аденомиоза и неправильную — при узловой. К]юмс того, матка, как правило, отклонена кзади и при выведении ее женщины отмечают болезненность, однако чаще сместить матку в правильное положение не удается.

Возраст больных имеет определенное значение в правильной постановке диагноза при болезненных менструациях. Как указывалось, первичная альгоменорея наблюдается обычно у молодых жеищи и девушек, в то время как вторичная альгоменорея, причиной которой является эндометриоз, чаще бывает у женщин третьего-четвертого десятилетия жизни.

В анамнезе женщин с вторичной альгоменореей, обусловленной эндометриозом, как правило, отмечаются аборт, роды, хирургические вмешательства на шейке матки, операции на матке и ее придатках.

Если распространенные формы эндометриоза не представляют особых трудностей для диагноза, то так называемые малые формы диагностировать можно только при лапароскопическом исследовании. Эта форма эндометриоза имеет весьма скудную клиническую симптоматику. Боли во время менструации у женщин с малыми формами эндометриоза нередко выражены, и женщины нередко не придают им особого значения. Особенно часто эта форма эндометриоза стала диагностироваться в последние годы, при обследовании бесплодных женщин. Однако при тщательном опросе удается выявить, что даже при малых формах эндометриоза боли во время менструации отмечают до 65 % женщин. Патогномичным признаком для эндометриоза является также диспареуния [Mohr A., Hanel A., 1983].

Альгоменорея встречается также у женщин с пороками развития матки, затрудняющими отток менструальной крови, у женщин, страдающих воспалительными заболеваниями придатков матки.

Болезненные менструации, сопровождающиеся резкими схваткообразными болями, наблюдаются у женщин при субмукозной миоме. Боли возникают при так называемых рождающихся миоматозных узлах, когда узел достигает внутреннего зева и сокращениями матки выталкивается через цервикальный канал. Диагноз ставят при гинекологическом исследовании.

В век широкого распространения внутриматочных контрацептивов не следует забывать и об альгодисменорее у женщин — носительниц ВМК. Доказано, что у этих женщин концентрация простагландинов в эндометрии значительно повышена и четко коррелирует с содержанием макрофагов в эндометрии при нахождении ВМК в матке. Отмечено также, что при ВМК, содержащих прогестерон (например, прогестасерт), альгоменорее не наблюдается. Объясняется это уменьшением сократительной активности матки под влиянием гормона желтого тела.

Причиной болей во время менструации могут быть разрывы заднего листка широкой связки матки (синдром Аллена — Мастерса) и варикозное расширение тазовых вен в основании широкой связки, в собственной связке яичников. Разрывы в области заднего листка широкой связки возникают при травматических родах: крупный плод, стремительные роды, наложение акушерских щипцов и т.д. Возникновение данной патологии возможно и при грубом расширении цервикального канала во время выполнения искусственного аборта. Лечение данной патологии — хирургическое (ушивание разрыва листка широкой связки). Причины варикозного расширения тазовых вен, нередко резко выраженного, мало изучены. Полагают, что причиной могут быть воспалительные или спаечные процессы и беременность, нарушающие кровообращение в органах малого таза. Возможно, что этот процесс носит системный характер, так как у женщин с расширением вен малого таза нередко имеется расширение геморроидальных вен и вен нижних конечностей. Лечение этой патологии находится в стадии разработки.

Редкой причиной вторичной альгоменореи являются пороки развития с односторонним нарушением оттока менструальной крови: добавочный замкнутый рог матки, добавочное замкнутое влагалище и т. д. Характерным симптомом альгоменореи при пороках развития является нарастание болезненности менструаций с момента менархе и молодой возраст больных.

Лечение пороков развития матки и влагалища — оперативное. Следует напомнить, что наличие пороков развития матки и влагалища чревато ретроградным забросом менструальной крови в брюшную полость и развитием эндометриоза. Поэтому пациенткам с альгоменореей, возникающей с менархе и носящей прогрессирующий характер, показано своевременное обследование, выявление порока и оперативное лечение.

**Диагноз.** В диагностике вторичной альгоменореи важная роль принадлежит инструментальным методам исследования. Ультразвуковое исследование позволяет диагностировать наличие таких факторов, способствующих развитию альгоменореи, как аденомиоз, особенно его узловые формы, имеющие четкую эхоскопическую картину, а также пороки развития матки и влагалища.

При гистероскопии выявляется внутриматочная патология: внутренний эндометриоз тела матки, небольшие множественные узлы и т. д.

Лапароскопия, проводимая в предменструальном периоде, позволяет выявлять «малые» формы наружного эндометриоза. Кроме того, только с помощью лапароскопии можно установить такие источники тазовых болей, как варикозное расширение вен органов малого таза и разрывы листков широких связок. Эта патология до внедрения лапароскопии вообще не диагностировалась.

Правильно собранный анамнез и сведения об истории развития заболевания играют важнейшую роль в диагностике альгоменореи, выявлении причин болезненных менструаций.

Диагноз первичной альгоменореи основывается на следующих признаках:

- 1) молодой возраст больных (16-25 лет), появление альгоменореи через 1,5—2 года после менархе;
- 2) наличие сопутствующих вегетососудистых симптомов, сопровождающих альгоменорею: тошнота, рвота, поносы, потливость, головная боль, обмороки;
- 3) отсутствие анатомических изменений при гинекологическом исследовании;
- 4) характерные конституциональные особенности: астеническое телосложение, тенденция к снижению массы тела.

Органическими причинами альгоменореи могут быть травматические роды, аборт, оперативные вмешательства на матке и придатках в анамнезе.

#### 4.1.9. Посткастрационный синдром

Посткастрационный синдром (ПС) — комплекс патологических симптомов (нервно-психических, вегетососудистых и обменно-эндокринных), возникающих после тотальной овариэктомии.

Нам представляется более правильным данный синдром называть синдромом после тотальной или субтотальной овариэктомии. Частота ПС составляет 60—80% среди оперированных женщин [Мануйлова И. А., 1980; Киласония Л. В., 1986].

Патогенез. Широкий диапазон биологического действия половых гормонов объясняет сложную гамму симптомов, возникающих после хирургического выключения яичников. Повышение секреции гонадотропинов является закономерной реакцией на выключение обратной связи между гонадотропинами и половыми стероидами.

Важную роль в развитии посткастрационного синдрома играет вся нейроэндокринная система, принимающая участие в адаптации организма в ответ на овариэктомию. Особое значение в адаптации организма имеет кора надпочечников (третья гонада), в частности сетчатая и пучковая зоны, в которых синтезируются глюкокортикоиды и половые стероиды. Важную роль в развитии синдрома играет также преморбидный фон и фоновое функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

И. А. Мануйлова (1980) установила, что обратное развитие ПС происходит в первый год после операции, но у 25% больных, наблюдается тяжелое течение синдрома, продолжающееся 2—5 лет и более. Л. В. Киласония и В. П. Сметник (1986) отметили, что после овариэктомии, произведенной в переходном возрасте (45-50 лет), ПС развивается у каждой второй женщины. Обратное развитие ПС без лечения произошло лишь у 18% больных, у остальных отмечалось тяжелое, затяжное течение заболевания. Установлено, что объем операции влияет на частоту возникновения ПС. Вегетососудистые нарушения возникают у каждой третьей женщины после надвлагалищной ампутации матки без придатков. После экстирпации матки с придатками ПС развивается в 2 раза чаще и протекает в крайне тяжелой форме. Овариэктомию в период естественной возрастной инволюции усугубляет биологическую трансформацию организма и приводит к срыву защитно-приспособительных механизмов. Повышенные уровни ТТГ, АКТГ (особенно при гипертонии) в крови больных с ПС, по-видимому, являются отражением нарушенного синтеза катехоламинов гипоталамуса, участвующих в синтезе кортико- и тиролиберина.

Клиническая картина. Симптомы ПС возникают обычно через 2—3 недели после овариэктомии и достигают полного развития спустя 2-3 мес. и более. В первые 2 года после операции у 72,8% женщин преобладают нейровегетативные нарушения, у 16% — психоэмоциональные расстройства и у 11,2% — обменно-эндокринные. В последующие годы частота обменно-эндокринных нарушений возрастает, психоэмоциональные расстройства сохраняются длительное время, а нейровегетативные уменьшаются. Дефицит эстрогенов способствует увеличению риска возникновения и прогрессировать! заболеванию в гормонально-зависимых органах и сердечно-сосудистой системе (гипертензии, ишемическая болезнь сердца, дисгормональная кардиопатия). Атрофический кольпит, цисталгия и такие обменные нарушения, как ожирение, гепатохолецистит, остеопороз, изменения кожного и волосного покрова, появляются в более поздние сроки после операции. Нарушения гормонального гомеостаза обуславливают появление выраженных метаболических нарушений: изменения липидного обмена, свертываемости крови, ферментных систем, обмена витаминов, микроэлементов, метаболизма сосудистой стенки и развития атеросклероза. После овариэктомии может наблюдаться пародонтоз вследствие ослабления процессов сепаративной регенерации десен [Тарасенко Л. М., 1981].

У женщин, страдающих ПС, чаще развивается глаукома, чем у здоровых, причем она характеризуется тяжелым прогрессирующим течением. Это объясняется тем, что эстрогены влияют на структуру угла передней камеры глаза, регулируя внутриглазное давление.

Приведенные данные о частоте и клинике ПС в различные возрастные периоды свидетельствуют о том, что яичники играют важную биологическую роль в любом возрасте. В связи с этим некоторые клиницисты считают оправданным оставлять яичники или часть их (при наличии условий) при гинекологических операциях в любом возрасте. По нашему мнению, более оправданным является мнение Я. В. Бохмана и соавт. (1980), Н. Д. Селезневой (1982) о-том, что оставлять яичники или их часть следует только у женщин в возрасте до 50 лет.

Лечение больных с ПС проводят поэтапно с учетом возраста, экстрагенитальной патологии и объема оперативного вмешательства. Лечение должно быть комплексным и включать немедикаментозную терапию, медикаментозную негормональную и гормональную. Такое деление в определенной степени условно. Мы полагаем, что молодые женщины после тотальной оварэктомии наряду с негормональной терапией должны получать препараты половых гормонов до возраста естественной менопаузы (с учетом общих противопоказаний). Подробно характер немедикаментозной и гормональной терапии описан в разделе, посвященном лечению климактерического синдрома. Терапия половыми гормонами должна включать эстрогены и гестагены в циклическом режиме или комбинированные эстроген-гестагенные препараты; предпочтительны трехфазные или двухфазные контрацептивные препараты, вызывающие циклические изменения в эндометрии. Применение эстрогеносодержащих препаратов является профилактикой развития атеросклероза, остеопороза и атрофических процессов в уrogenитальном тракте.

Прогноз ПС зависит от возраста, преморбидного фона, объема операции и течения послеоперационного периода, своевременность начала терапии и профилактики метаболических нарушений. Больные должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением.

Профилактика ПС предусматривает профилактику и раннюю диагностику заболеваний внутренних половых органов, которые являются показанием к тотальной или субтотальной овариэктомии.

#### **4.1.10. Климактерические расстройства**

Универсальной гормональной характеристикой постменопаузы является повышение уровней гонадотропинов и дефицит эстрогенов. Эти изменения возникают в пременопаузе. В репродуктивном периоде жизни женщины эстрогены постоянно оказывают влияние на различные органы и ткани путем взаимодействия со специфическими эстрогенными рецепторами. Эти рецепторы локализируются, кроме матки и молочных желез, в уретре, мочевом пузыре; клетках влагалища и мышц тазового дна, в клетках мозга, сердца и артерий, костей кожи, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы и пр.

Следовательно, на фоне дефицита эстрогенов в менопаузе могут возникать патологические состояния вышеназванных органов и тканей. По характеру проявления и времени возникновения эти патологические состояния можно разделить на три группы (табл. 4.9).

Таблица 4.9

## Климактерические расстройства

I группа	Вазомоторные	Приливы жара, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертония, ознобы, сердцебиения
	Эмоционально-психические	Раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо
II группа	Урогенитальные	Сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром (учащенное мочеиспускание)
	Кожа и ее придатки	Сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос
III группа	Поздние обменные нарушения	Остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания

## I группа

Климактерический синдром (КС) — своеобразный симптомокомплекс, осложняющий естественное течение климактерия. Он характеризуется нейропсихическими, вазомоторными нарушениями, возникающими на фоне возрастных изменений в организме.

Понятие «климактерический невроз» не означает патологии климактерия, тем более что термин «невроз» имеет четкую дефиницию.

Частота климактерического синдрома составляет от 26 до 48 % [Вихлева Е. М., Сметиик В. П., 1980]. Изучение патофизиологии, клиники и терапии климактерического синдрома имеет важное медицинское и социальное значение. Это диктуется прогрессирующим увеличением средней продолжительности жизни женщины, а также возросшей ее социальной активностью.

Этиология, патогенез. До недавнего времени существовали две основные теории патогенеза КС. Согласно одной из них КС — это своеобразный нейроэндокринно-вегетативный криз, возникающий в результате дефицита эстрогенов. Причина КС связана больше с колебанием уровня эстрогенов, чем с абсолютным их дефицитом [Botella-Llusia J., 1973; Lauritzen С., 1977].

Согласно второй теории [Баранов В. Г. и др., 1965] возрастание частоты гипертонической болезни, ожирения, климактерического невроза — результат последовательного развития возрастных изменений в определенных центрах гипоталамуса.

Были попытки объяснить возникновение КС повышением уровней гонадотропных гормонов и степенью снижения секреции половых гормонов яичников. Однако Н. Kanasugi и соавт. (1979) убедительно показали, что изменения в репродуктивной системе не играют решающей роли в возникновении КС: снижение секреции половых гормонов и повышение гонадотропинов наблюдаются при неосложненном течении климактерия и при хирургическом выключении яичников без развития патологических синдромов.

Учитывая большую частоту КС у родственниц I и II степени родства (35 %), сообщения в научной литературе об одновременном наступлении менопаузы и КС у близнецов, а также принимая во внимание преморбидный фон, неблагоприятные средовые факторы и наличие экстрагенитальных заболеваний, можно полагать, что КС — это мультифакториальное заболевание. В развитии КС играют роль как наследственные и средовые факторы, так и соматическое состояние к периоду климактерия.

Видимо, влияние неблагоприятных факторов в переходном периоде — это только разрешающий момент, который способствует проявлению на фоне возрастной перестройки комплексной вегетативно-гуморально-гормональной системы уже имеющейся патологии гипоталамической области.

Характер электрической активности мозга у больных КС отличается от такового при физиологическом течении климактерия. Ведущей отличительной особенностью является дизритмический характер ЭЭГ с частым отсутствием постоянного основного ритма.

Наличие билатеральных разрядов медленной и быстрой активности, а также гиперсинхронные моноритмичные ЭЭГ позволили Н. М. Ткаченко (1987) заключить, что основную роль в этих процессах у больных КС играют не возрастные изменения в деятельности ЦНС, а патологические процессы различного характера на разных уровнях ЦНС.

У большинства больных КС отмечено снижение ретикулокортикальных активирующих влияний и ослабление кортико-фугальных влияний коры больших полушарий на подкорковые структуры. Неравномерные функциональные сдвиги в различных структурах мозга приводят к существенным изменениям внутрицентральных взаимоотношений.

На фоне различных функциональных проб у больных КС отмечены одинаковая направленность сосудистых, дыхательных и температурных сдвигов в сторону их гипо- и ареактивности, асимметрия их и нередко извращенный характер реакций, что свидетельствует о дисфункции взаимосвязанных друг с другом терморегуляторных, вазорегуляторных аппаратов и механизмов респираторного контроля [Ткаченко Н. М., Ильина Л. М., 1986]. У всех больных КС выявлены нарушения активности различных структур лимбико-ретикулярного комплекса и в том числе гипоталамических структур, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных сдвигов с эмоционально-поведенческими реакциями различного типа, которые проявляются в нарушении симпатико-парасимпатического баланса. Структурно-функциональная связь гипоталамуса с другими образованиями ЦНС обуславливает многообразие кардиореспираторных и психоэмоциональных нарушений.

Л. М. Ильина (1990) установила, что у больных КС отсутствует адекватность и приуроченность эмоционально-поведенческих реакций и вегетативных реакций предъявляемому раздражителю. Выявлено три типа реакций: первый тип — выраженные симпатико-адреналовые реакции; второй тип — сниженные симпатико-адреналовые либо вагоинсулярные реакции; третий тип — инертность или ареактивность обоих отделов вегетативной нервной системы.

Реакция нейроэндокринной системы при КС отличается от таковой при физиологическом климактерии. У больных КС средней и тяжелой формы отмечено увеличение уровня АКТГ в крови.

Четкая корреляция установлена между степенью повышения ТТТ и тяжестью КС. У 20 % КС отмечена гиперпролактинемия [Балан В. Е., 1986; Бутарева Л. Б., 1988]. Хотя повышение уровней ФСГ и ЛГ является универсальной реакцией на возрастное снижение и хирургическое выключение функции яичников, все же при КС нами отмечены определенные изменения соотношения ЛГ/ФСГ.

Реакция периферических звеньев эндокринной системы при КС также иная. Отмечено повышение уровня Т<sub>3</sub> при неизменном уровне общего Т<sub>4</sub> [Балан В. Е., 1985], а также повышение уровня кортизола, у 25 % больных — альдостерона и тестостерона, секретируемых надпочечником. Об этом свидетельствовала проба с дифенином и дексаметазоном [Бутарева Л. Б., 1988].

Наиболее ранним и специфическим симптомом КС являются «приливы». Объективная регистрация и мониторинговое наблюдение за «приливами» с помощью полифизиографа позволили дать их патофизиологическую и гормональную характеристику.

Изменение вегетативных показателей (АД, частота сердечных сокращений и дыхания, кожно-гальванический рефлекс) начинается, как правило, за 15–20 с до появления субъективных ощущений «приливов». У  $\frac{1}{3}$  больных значимых сдвигов АД на фоне «приливов» не выявлено (Ильина Л. М., 1986); это происходит в результате компенсаторных изменений регионарного кровообращения в различных циркуляторных кругах для обеспечения оптимального режима деятельности организма, несмотря на значительную активацию симпатико-адреналового отдела ВНС. У остальных женщин отмечается незначительное повышение АД. Усиление кровенаполнения кожных сосудов палью было довольно устойчивым, некоторое снижение его начиналось не ранее 1–2 мин. Отмечается повышение кожной температуры на 1–3°C [Ильина Л. М., 1986; Ginsburg J., Swinloe, 1982]. Кожная температура оставалась повышенной в течение длительного времени после исчезновения субъективных ощущений «приливов» и восстановления остальных вегетативных показателей.

По выраженности и длительности изменений других вегетативных показателей выделено три типа «приливов». Первый тип характеризуется преобладанием активации симпатико-адреналового отдела, второй тип — вагоинсулярного отдела и третий тип — дисфункцией обоих отделов ВНС. «Приливы» возникают под действием факторов внешней и внутренней среды, изменяющих активность центральных регуляторных систем. «Приливы» являются результатом разбалансирования в деятельности эрго- и трофотропного отделов ВНС.

Функция нейроэндокринной системы во время «прилива» характеризуется повышением уровня ЛГ, АКТГ и ТТГ. Уровни ФСГ и пролактина во время «прилива» не меняются. Однако если уровни тиреоидных гормонов во время «прилива» не меняются, то глюкокортикоидная и минералокортикоидная функции коры надпочечников существенно повышаются.

«Прилив» является, по-видимому, отражением нарушений в центральных механизмах, контролирующих синтез и пульсирующее высвобождение люлиберина, тиролиберина, кортиколиберина и других нейропептидов и нейромедиаторов ЦНС, которые участвуют как в регуляции секреции тропных гормонов, так и в регуляции важнейших функций — кардиоваскулярной, дыхательной, терморегуляторной и психоэмоциональной.



Особенности течения климактерия в значительной степени зависят от функционального состояния различных отделов ЦНС.

Клиническая картина. Большую гамму симптомов КС можно разделить на три группы: нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные. Различают также ранние и поздние симптомы КС, типичные субъективные и объективные его проявления.

Субъективные симптомы — это расстройства, отмечающиеся в деятельности ЦНС и в основном ее вегетативном звене. Они в значительной степени зависят от типа нервной системы женщины, социальной, семейной и служебной ситуаций. Наиболее типичными субъективными симптомами являются «приливы» жара к голове и верхней части туловища, гипергидроз, но отмечаются также раздражительность, плаксивость и пр. Однако с внедрением в клиническую практику методов, позволяющих объективно регистрировать «прилив», видимо, правильнее отнести его к объективным симптомам. Среди объективных типичных симптомов, развившихся в результате дефицита эстрогенов, различают ранние (сенильный колыпит, уретроцистит, крауроз, атрофия вульвы) и поздние, связанные с метаболическими изменениями из-за недостатка эстрогенов (остеопороз, «сухие» конъюнктивиты, тригониты, цисталгии и пр.).

Классификация степени тяжести КС довольно сложна, так как клинические проявления могут быть самыми разнообразными. До настоящего времени не разработай классификация, которая учитывала бы все варианты КС. Признано, что индекс Куппермана не позволяет объективно судить о степени тяжести КС.

Наиболее удачной для клиницистов нам представляется классификация Е. М. Вихляевой (1970), основанная на определении тяжести КС по количеству «приливов». Согласно данной классификации к легкой форме КС следует относить заболевание с числом «приливов» до 10 в сутки при ненарушенном общем состоянии и работоспособности. КС средней тяжести характеризуется наличием 10—20 «приливов» в сутки, а также выраженными другими симптомами: головной болью, головокружением, болью в области сердца, ухудшением общего состояния и снижением работоспособности. Тяжелая форма характеризуется резко выраженными проявлениями КС: очень частыми «приливами» (более 20 в сутки) и другими симптомами, приводящими к значительной или почти полной потере трудоспособности. Безусловно, эта классификация наиболее приемлема для типичной формы КС, однако полиморфизм клинических проявлений КС нередко трудно уложить в эту схему, а тяжесть КС далеко не всегда определяется числом «приливов». Кроме того, данная классификация затрудняет выделение клинических вариантов заболевания (преобладание вегетососудистых, обменно-эндокринных и нервно-психических компонентов) и оценку эффективности терапии. О степени тяжести КС можно судить по так называемому менопаузальному индексу (МИ) Куппермана в модификации Е. В. Уваровой (1982).

Отмечена следующая частота наиболее характерных патологических симптомов климактерического синдрома: «приливы» — у 90,7 % больных, гипергидроз — у 81 %, изменения АД — у 55,7%, головная боль — у 48,3%, нарушение сна — у 28,6 %, раздражительность и депрессивное состояние — у 26,2 %, боль в области сердца — у 24,7 %, общая слабость и снижение работоспособности — у 22,8 %, озноб — у 11,4 %, симпатико-адреналовые кризы — у 10,6 % больных.

КС может проявляться в пременопаузальном периоде у 36 % больных, с наступлением менопаузы — у 35 %, в течение 1—1,5 года после менопаузы — у 26 % либо через 2—5 лет после менопаузы — у 3 %. Типичные симптомы КС возникают в пременопаузе, если у больной в этом периоде отмечается гипоестрогения. При гиперэстрогении КС нередко протекает по типу климактерической кардиопатии. Некоторые авторы указывают, что КС может возникать и на фоне сохраненного ритма менструации. При углубленном изучении этого вопроса мы пришли к заключению, что на фоне сохраненного ритма менструации может развиваться предменструальный синдром, который у женщин переходного возраста нередко ошибочно расценивается как климактерический.

Продолжительность заболевания в некоторых случаях может достигать 10—15 лет. По нашим данным, продолжительность КС до 5 лет наблюдается у 35 % больных, 5—10 лет — у 55 %, более 10 лет — у 10 % больных. Чем позже начато лечение, тем продолжительнее заболевание.

У 34 % больных КС возникает на фоне заболеваний желудочно-кишечно-печеночного комплекса: гепатохолецистит, желчнокаменная болезнь, хронический колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Установлено, что гастроинтестинальные пептиды (холецистокинин, вазоактивный интестинальный полипептид и др.) продуцируются как в ЦНС, так и в желудочно-кишечном тракте. Этим, видимо, объясняется довольно частое сочетание заболеваний желудочно-кишечного тракта и гипоталамических расстройств.

У 1/3 больных КС возникает на фоне гипертонической болезни, предшествовавшей заболеванию в течение 5—6 лет, причем в клинической картине КС у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом чаще преобладает церебральный компонент — головная боль, снижение памяти, головокружение. Подавляющее число больных (57 %) гипертонической болезнью отмечают ее обострение при климактерическом синдроме — частые гипертонические кризы, большая лабильность артериального давления.

Гипертоническая болезнь развивается у больных с отчетливыми признаками дисфункции гипоталамических структур и ретикулярной формации мозга и проходит через стадию повышения активности симпатико-адреналовой системы в ранних стадиях заболевания. При лабильной гипертензии без кризов повышается активность в основном адреналового звена, а при латентной гипертензии с кризами — как адреналового, так и медиаторного звеньев системы. По-видимому, происходит нарушение биосинтеза катехоламинов, вследствие изменения активности ферментов, катализирующих образование и метаболизм аминов, а также нарушение их секреции и депонирования. Ключевой момент в цепи этих изменений — снижение активности дофамин-гидроксилазы (превращение дофамина в норадреналин). Дофамин играет роль буфера, сдерживающего развитие гипертензии. В большей степени это проявляется на ранних стадиях заболевания, когда сохраняется благоприятное действие дофамина на почечную гемодинамику [Парфенова Е. В., 1980].

В нарушении нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы важную роль играют и такие амины, как серотонин и гистамин. Действие этих веществ многосторонне и обусловлено их влиянием на центры и непосредственно на гладкую мускулатуру сосудов. Серотонин обладает суммарным прессорным действием, а гистамин относится к депрессорным факторам, вызывающим выраженную дилатацию мелких артериол и венул.

У большинства больных (76 %) началу заболевания предшествуют стрессовые ситуации различного характера. Частота осложненных форм КС составляет 54 %. При осложненных формах КС тяжесть его усугубляется за счет экстрагенитальной патологии, в то же время и КС усугубляет тяжесть этой патологии: учащаются кризы при гипертонической болезни (у 51 % больных), декомпенсируется сахарный диабет (у 10 %), учащаются приступы желчнокаменной и мочекаменной болезни (31 % и более).

Для большинства больных КС характерны вегетативные расстройства перманентного и пароксизмального характера: стойкий красный дермографизм, появление красных пятен на шее и груди («сосудистое ожерелье»), частые приступы выраженной головной боли, тенденция к гипотензии, пароксизмальное повышение АД в переходном возрасте (46—52 года), кризовое течение гипертонической болезни, симпатико-адреналовые кризы, пароксизмальная тахикардия, вагоинсулярные кризы по типу вестибулярно-вегетативных, приступы с ярко выраженной психоэмоциональной окраской.

Состояние сердечно-сосудистой системы в период климактерия изучалось многими авторами. Установлено четкое нарушение содержания холестерина и триглицеридов после менопаузы, особенно на фоне избыточной массы тела.

Общеизвестно, что до 40-летнего возраста частота случаев инфаркта миокарда у мужчин в 10—20 раз больше, чем у женщин. После 40 лет это соотношение постепенно уменьшается и к 70 годам составляет 1:1 [Van Keep P., Naspels A., 1977] — в этом основная причина споров и попыток найти корреляцию между атеросклерозом и функцией яичников. Установлено, что после 50 лет артериальная гипертензия у женщин выявляется чаще, чем у мужчин, и в возрасте 50—54 лет частота ее у женщин составляет до 30 % [Елисеева Н. А., 1983; Van Eiff J., 1975]. Видимо, увеличение в крови содержания липидов и нарастание частоты гипертензии после менопаузы способствуют процессам атеросклероза.

Значительное место в клинической картине заболевания занимают различные психоэмоциональные расстройства. Установлено, что у 75 % женщин с КС вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства возникают одновременно, у 25 % — через короткий промежуток времени (0,3—0,5 года). Как правило, психоэмоциональные расстройства появляются перед менопаузой или в течение года после нее, тогда как вазомоторные расстройства часто становятся доминирующими в течение года после менопаузы и продолжают затем в среднем до 5 лет. Полагают, что дефицит эстрогенов не является главной причиной психоэмоциональных нарушений [Kerg M., 1976; Соилан А., 1981].

У 13 % больных отмечается астеноневротический синдром (у 3 % — с ипохондрической фиксацией личности), проявляющийся плаксивостью, приступом раздражительности, ощущением страха, тревоги, непереносимостью звуковых и обонятельных раздражителей. Астенизация нервной системы — одно из наиболее частых проявлений гипоталамических нарушений (Макарченко А. Ф. и др., 1978), в основе которых лежит нарушение адаптационных и компенсаторных механизмов.

У 10 % больных наблюдалась депрессия, которая является одним из наиболее тяжелых и с трудом поддающихся лечению симптомов, встречающихся при КС.

Депрессии как частому симптому КС в литературе уделено большое внимание. Гипотеза о влиянии биогенных аминов на возникновение депрессии в настоящее время стала общепризнанной. Увеличение с возрастом частоты депрессии связано с недостаточностью катехоламинов, увеличением уровня моноаминоксидазы в плазме и тромбоцитах, причем эти изменения наиболее выражены у женщин с КС [Robinson F., 1975]. У пациенток с депрессией в постменопаузе, кроме того, отмечается снижение концентрации в плазме предшественника серотонина — свободного триптофана, а также снижение основного метаболита серотонина — 5-оксинндолюксусной кислоты в спинномозговой жидкости, что свидетельствует о снижении обмена серотонина в мозге [Aylward et al., 1976].

Учитывая роль серотонина в осуществлении нормальных функций мозга, естественно думать, что нарушение его метаболизма может являться важным фактором в развитии патологических форм поведения. Однако данные об индоламиновом метаболизме в развитии депрессии противоречивы.

Противоречивы также данные об участии опиоидных систем в патогенезе депрессии и о возможной роли дефицита ЭНД при этой патологии. Н. Emticli (1982) обнаружил значительное повышение уровня эндогенных опиоидов р-липотропина и р-ЭНД у пациенток с депрессией в пременопаузальный период. Полагают также, что причиной депрессии является нарушение обмена нейротрансмиттеров в лимбической области (моноаминов, у-аминобутировой кислоты), которые находятся под модулирующим влиянием хтиатаых рецепторов, так как имеются данные, что активация специальных центральных опиатаых рецепторов оказывает лечебный эффект при депрессии.

У 13 % больных КС протекает атипично, из них у 59 % — по типу симпатико-адреналовых кризов. Пароксизмальные подъемы АД могут возникать в различных условиях — как в покое, так и в активном состоянии, при психическом возбуждении.

Клиника КС может характеризоваться появлением крапивницы, отеков на лице, вазомоторного ринита под влиянием разнообразных факторов, непереносимостью ряда лекарственных препаратов, пищевых продуктов, т. е. симптомами, присущими аллергическим процессам, что свидетельствует об изменении иммунологической реактивности с наступлением менопаузы. Кроме того, могут наблюдаться приступы бронхиальной астмы, не поддающиеся традиционной терапии.

Выделена особая форма КС, характеризующаяся симпатико-адреналовыми кризами, возникающими только в определенные дни месяца, циклически, менероподобным состоянием. Анализ продолжительности менструальных циклов в репродуктивном возрасте и особенностей течения предменструальных периодов в последние 3—5 лет до менопаузы позволил установить, что у этих больных до менопаузы отмечался предменструальный синдром.

«Кризовая» форма предменструального синдрома имеет тенденцию к циклическому повторению первые 1—4 года после менопаузы. Это форма КС рассматривается как трансформированный предменструальный синдром [Сметник В. П., Комарова Ю. А., 1977]. У этой группы больных, как правило, менопауза наступает после 50 лет и позже; в прошлом отмечались сочетанные гиперпластические процессы в матке, мастопатия, задержка жидкости и прибавка массы тела в предменструальные дни.

К атипичным формам КС относятся также климактерическая миокардиодистрофия [Кретова Н. Е., 1986]. Эти больные, как правило, вначале обращаются к терапевтам и наблюдаются ими по поводу «ишемической болезни сердца». При климактерической миокардиопатии отсутствует зависимость между выраженностью кардиалгии и данными ЭКГ, т.е. при выраженном болевом синдроме изменения на ЭКГ незначительные или отсутствуют. Не наблюдается также зависимости между изменениями ЭКГ, нарушением трудоспособности и длительностью заболевания. При кардиопатии боль в области сердца постоянная, при ишемической болезни сердца (ИБС) — приступообразная; при кардиопатии в отличие от ИБС наблюдается положительный эффект от терапии препаратами половых стероидов [Кретова Н. Е., 1986]. Проба с нитроглицерином у женщин с КС отрицательная, с обзидаем — положительная. На ЭКГ характерным является сниженный изоэлектрический или даже отрицательный зубец Г; ST поднимается иод изолинией или спускается ниже ее, к этому присоединяются нарушения проводимости и реполяризации.

Изучение состояния ВНС у больных КС позволило установить особенности клинической картины в зависимости от типа вегетативных реакций. При активации симпатико-адреналового отдела ВНС характерны артериальная гипертензия, развившаяся в переходном периоде, учащение пульса и дыхания в покое, боль в области сердца. При функциональном преобладании парасимпатического отдела ВНС отмечаются гипотензия, вагоинсулярные кризы по типу обморочных состояний в душных помещениях, разнообразные аллергические проявления, брадикардия и урежение дыхания в покое. Клиническая картина «прилива» характеризуется ощущением «замирания» сердца, нехватки воздуха, появлением жидкого пота, тошноты, головокружения, резкой слабости.

При длительном течении КС, особенно в сочетании с гипертонической болезнью, развившейся в молодом возрасте, наблюдаются вегетососудистые расстройства (симпатико-адреналовые кризы, приступы пароксизмальной тахикардии), психовегетативные нарушения. Симптомы «прилива» характеризуются разнообразными проявлениями, чувством резкого дискомфорта и общим психоэмоциональных жалоб (больная как бы не может «выйти» из «прилива»).

При сопоставлении характера клинического течения КС и реакции нейроэндокринной системы установлены некоторые особенности. Повышение уровней гонадотропинов при синхронном снижении функции яичников — реакция универсальная в постменопаузальном периоде и при хирургическом выключении функции яичников. Тем не менее изучение соотношения ЛГ и ФСГ позволило установить определенные корреляции с особенностями клинической картины КС.

При физиологическом климактерии индекс ЛГ/ФСГ равен 0,7. При выраженном дефиците эстрогенов индекс ЛГ/ФСГ снижен до 0,1—0,2, что, видимо, следует расценивать как показатель резкого снижения функции мозгового слоя яичников и сетчатой зоны надпочечников. При КС индекс ЛГ/ФСГ более 1 отмечается у женщин с умеренным эстрогениым дефицитом в постменопаузе. Это чаще всего пациентки с так называемым трансформированным предменструальным синдромом.

У больных с гиперпролактинемией клиническая картина КС характеризуется симпатико-адреналовыми кризами и отмечается ухудшением заболевания на фоне лечения синтетическими эстрогенами, которые способствуют повышению секреции пролактина.

У больных с КС средней тяжести и тяжелой сочетанной формы повышен уровень АКТГ в сыворотке крови, особенно значительно у больных с КС в сочетании с хронической ИБС и гипертонической болезнью. У этих же больных наблюдалось повышение глюко- и минералокортикостероидной функции коры надпочечников.

В группе больных с преобладанием выраженных психоэмоциональных нарушений (астенодепрессивный и астеноневротический синдромы) отмечено повышение активности функции коры надпочечников при неизменной секреции АКТГ. Уровни кортизола, альдостерона и тестостерона значительно повышены. Положительная проба с дексаметазоном и данные ультразвукового сканирования позволяют исключить анатомические изменения в коре надпочечников.

Итак, в реакции системы АКТГ — кора надпочечников и особенностях клинического течения заболевания установлены определенные корреляции.

Разнообразие клинической картины КС свидетельствует о вовлечении в процесс различных структур диэнцефальной области и лимбико-ретикулярного комплекса и является результатом неадекватной адаптации стареющего организма к возрастному снижению функции яичников.

Изменение функционального состояния гипоталамуса влечет за собой возникновение целого ряда эндокрино-обменных и трофических нарушений. В связи с тем, что эта роль гипоталамуса реализуется в тесном контакте с другими образованиями мозга, в первую очередь структурами лимбической системы и ретикулярной формации, являющихся нервным субстратом эмоционального и мотивационного поведения, то изменение функционального состояния их служит основой наблюдаемых у больных КС эмоционально-психических расстройств, снижения памяти, внимания, ухудшения работоспособности, раздражительности, эмоциональной неустойчивости. Функциональная неполноценность высших регуляторных центров ВНС может явиться результатом влияния ряда конституционально-генетических факторов, неблагоприятного преморбидного фона (тяжелые условия жизни, длительное голодание, тяжелые экстрагенитальные заболевания, черепно-мозговые травмы, длительные психотравмирующие ситуации).

**II группа — расстройства**, возникающие обычно спустя 2—5 лет постменопаузы. К ним относятся урогенитальные расстройства и изменения в коже и ее придатках.

Урогенитальные расстройства наблюдаются у 30—40 % женщин в постменопаузе. Они характеризуются зудом вульвы, жжением и сухостью во влагалище, болью при половом сношении. На фоне гипоэстрогенности снижается гликоген в клетках и соответственно снижается число лактобацилл, рН влагалища повышается до 5,5—6,8. Нередко присоединяется инфекция, особенно активизируется рост кишечных бактерий, стрепто- и стафилококков. Развивается стойкий атрофический кольпит, трудно поддающийся антибактериальной терапии.

Атрофические изменения в уретре предрасполагают к частым рецидивам бактериальной инфекции, что может вести к развитию «уретрального синдрома», характеризующегося частыми болезненными и непроизвольными мочеиспусканиями. Параретральная колонизация грамм-отрицательных бактерий осложняет течение циститов и уретритов.

Заслуживают особого внимания данные о наличии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в клетках соединительной ткани, поперечно-полосатых мышц тазового дна и круглых маточных связок. Это внесло важный вклад в понимание этиологической роли гипоэстрогении в увеличении частоты опущений и выпадений половых органов и в появлении «уретрального синдрома» в постменопаузе.

Соединительная ткань. Установлено, что на фибробластах кожи имеются эстрогенные и андрогенные рецепторы. Полагают, что половые стероиды оказывают прямое воздействие на соединительную ткань. Эстрогены повышают внутриклеточное содержание жидкости, тестостерон вызывает пролиферацию фибробластов. Дефицит эстрогенов ведет к снижению образования коллагена в соединительной ткани, поэтому кожа становится тоньше, морщиниста. Лечение эстрогенами и тестостероном способствует устранению этих изменений. Влияние гипоэстрогении на соединительную ткань может проявляться учащением болей в суставах, сухостью, ломкостью волос и ногтей, «сухостью» глаз и нарушением глотания. Нередко возникают проблемы с применением контактных линз.

Усиление роста волос на лице и снижение тембра голоса у некоторых женщин объясняется, видимо, снижением антиандрогенного влияния эстрогенов, а также относительным усилением синтеза андрогенов яичников в постменопаузе и повышением чувствительности к ним органов или клеток-мишеней. Эти изменения могут проходить под влиянием гормонотерапии.

### **III группа — поздние обменные нарушения**

#### **1. Остеопороз**— изложен в разделе 4.5.

Диагноз КС обычно не представляет трудностей в случае типичного его течения. Важную роль играют общий и гинекологический анамнез, данные наследственности. Сопоставление особенностей течения заболевания, времени его возникновения, оценка патологических симптомов, социального и психического статуса, наличие экстрагенитальных заболеваний помогают определить форму и тяжесть КС, а также судить о прогнозе его.

При тяжелом, длительном течении КС необходима краниография для исключения аденомы гипофиза. При гипертонической болезни следует уточнить время возникновения ее и особенности течения климактерического периода.

При ожирении и симпатико-адреналовых кризах необходимо исключить диабет, гипоталамический синдром, феохромоцитому, гипотиреоз.

Отличить климактерическую кардиопатию от ИБС помогает изучение характера болей, ЭКГ, пробы с нитроглицерином и обзиданом.

Повышение либидо, гирсутизма, гипертрихоза и снижение тембра голоса в постменопаузальном периоде может указывать на возникновение гормонально-активной дефеминизирующей опухоли яичников.

При сохраненном ритме менструаций у женщин старше 55 лет или восстановлении его в постменопаузе показано обследование с целью исключения гормонально-активной феминизирующей опухоли яичников.

В диагностике атипичных форм КС помогают данные анамнеза, указывающие на связь возникновения патологических симптомов с наступлением климактерия, и положительный эффект от терапии препаратами половых стероидов.

Необходимо учитывать характер и эффект предшествующей терапии, а также состояние системы гемостаза.

Лечение КС проводится комплексно и включает немедикаментозную, медикаментозную и гормональную терапию.

Немедикаментозное лечение включает проведение утренней гимнастики (15—20 мин), лечебную гимнастику в группах «здоровья» 2—3 раза в неделю по 40—45 мин, общий массаж, прогулки перед сном. В рационе питания должны преобладать фрукты и овощи, жиры растительного происхождения, ограничение углеводов. Показаны гидротерапия в домашних условиях: обливание, обмывание, душ, ванны — хвойные, шалфейные, горячие нежные ванны. Бальнеотерапия, включающая использование минеральных и радоновых вод — естественных или имитирующих соответствующие природные факторы в искусственно приготовленных аналогах. Санаторно-курортное лечение предпочтительно проводить в привычной климатической зоне либо на Южном берегу Крыма (в нежаркое время года).

При типичной форме КС (легкой форме и средней тяжести) довольно эффективными являются жемчужные, кислородные, пенные и азотные ванны, а у больных с миомой матки, эндометриозом, мастопатией, тиреотоксикозом — радоновые или йодобромные ванны.

Используются искусственные (преформированные) факторы. Довольно эффективна анодическая гальванизация головного мозга (от 10 до 20 сеансов), при этом выбор режима зависит от тяжести КС: чем тяжелее клиническое его проявление, тем меньшая сила тока должна применяться [Давыдов С. Н., 1974]. Гальванизация шейно-лицевой области или электрофорез новокаина в область верхних шейных симпатических ганглиев; каждую из этих процедур сочетают с классическим ручным массажем воротниковой зоны [Стругацкий В. М., 1981]. Эффективным методом терапии является центральная электроанальгезия с помощью отечественного прибора «Лэнар» с использованием фронтотастоидального расположения электродов. Длительность процедуры 40—50 мин. При легкой форме КС рекомендуют 7-8 процедур, при тяжелых и средней тяжести — 10-12. Обычно уменьшение патологических симптомов и нормализация АД отмечаются после 4—5 процедур. При тяжелой форме КС патологические сим-



птомы уменьшались на 50 % после 10-12 процедур, а при КС средней тяжести — на 80 %.

У 60 % больных отмечалось обострение симптомов КС после 5-6 процедур. В таких случаях лечение не отменяли, а назначали перерыв в лечении на 1-2 дня.

Лечебный эффект, видимо, связан как с непосредственным воздействием на центральные нейроэндокринные механизмы, так и с влиянием на сосудистые и эмоционально-психические механизмы.

При цисталгии наиболее рациональным физическим методом является воздействие на нервно-мышечные структуры мочевого пузыря синусоидальными модулированными токами (СМТ) при помощи специального влагалищного электрода [Стругацкий В. М., 1981]. Имеются сообщения об использовании при КС иглорефлексотерапии — как самостоятельного метода, так и в сочетании с другими методами лечения: локальное надсегментарное введение димедрола и анальгина в точки акупунктуры или бальнеофакторами.

Медикаментозная негормональная терапия в целях нормализации функционального состояния ЦНС и ВНС. При функциональном преобладании симпатических реакций показаны препараты симпатиколитического действия — резерпин и обзидан. Резерпин (\* $\frac{1}{4}$  таблетки, 10 мг, 1-2 раза в день) уменьшает содержание катехоламинов и серотонина в ЦНС, способствует замедлению сердечной деятельности, снижает АД, улучшает сон. Обзидан (\* $\frac{1}{4}$  таблетки, т. е. 10 мг, 2-3 раза в день) —  $\alpha$ -адреноблокатор; обладает психотропным действием, блокируя центральные и периферические адренорецепторы. Стугерон (25 мг 3 раза в день) снижает симпатикотонию и обладает антигистаминной активностью. При преобладании парасимпатических реакций показаны препараты холинолитического действия (настойка белладонны по 5-10 капель в день), а также антигистаминные препараты (тавегил по 1 мг или супрастин по 0,25 мг 1-2 раза в день).

Беллоид и беллатаминал (2-3 таблетки в день) — препараты адreno- и холинолитического действия, т. е. влияют на оба отдела ВНС, оказывая тормозящее действие на вегетативную и эмоциональную возбудимость. Витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и Е способствуют нормализации изменений гомеостаза. Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ — 30 инъекций на курс) улучшает передачу нервного возбуждения с блуждающего нерва на сердце и тем самым снижает воздействие симпатико-адреналового отдела ВНС на миокард.

При психоэмоциональных расстройствах показаны нейротропные средства, например тазепам (по 0,01 г 1-3 раза в день), относящийся к числу малых транквилизаторов. При выраженных расстройствах (депрессия, ипохондрический синдром) используют транквилизаторы и нейролептики. Предпочтительнее следует отдавать френолону (2,5 мг 1-2 раза в день), так как он не вызывает вялости, сонливости, адинамии и может применяться в дневное время. Показаны также психотропные стимуляторы (ноотропил, церебролизин, аминалон).

#### Применение гормональной терапии

В последнее десятилетие разрабатывались оптимальные режимы и типы гормональных препаратов для исключения отрицательных эффектов. В настоящее время в постменопаузе для заместительной гормонотерапии используются натуральные эстрогены с обязательным добавлением прогестагенов. К натуральным эстрогенам относятся:

- 17 $\beta$ -эстрадиол и его дериваты — эстрадиол валерат, микроинизированный эстрадиол;
- конъюгированные эстрогены: эстрои сульфат, эквипины и эквипиины, эстроны пиперазина;
- эстронол и его дериват — эстриол сукцинат.

При приеме внутрь эстрадиол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и, проникая в печень, метаболизируется, превращаясь в эстрои, коинъюгаты эстроина и эстрадиола. Значительная часть (30-50 %) принятого внутрь гормона дезактивируется и экскретируется мочой. Остальная часть гормона попадает с желчью в кишечник, прежде чем он достигает общего круга кровообращения. Связывание и метаболические превращения эстрогенов не снижают терапевтического воздействия, и для получения максимального биологического эффекта необходимо вводить довольно высокие дозы гормона. Кроме того, при назначении эстрадиола внутрь концентрация эстроина в крови превалирует над концентрацией эстрадиола. Поэтому соотношение эстрадиола и эстроина ниже физиологического, т. е. ниже единицы. Повышение на 50 % синтеза глобулина, связывающего половые стероиды в печени в ответ на оральный прием эстрогенов, также способствует снижению уровня биологически активных свободных эстрогенов крови. Эстрогены благоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему путем повышения уровня липопротеинов высокой плотности и снижения атерогенных фракций липидов.

При изучении влияния различных доз натуральных эстрогенов на эндометрий установлено, что для достижения полноценной пролиферации необходима общая доза эстрадиол валерата, соответствующая 80 мг, конъюгированных эстрогенов — 60 мг и 120—150 мг эстриола. Эти дозы следует принимать в течение 14 дней.

Если средняя доза эстрадиола 17 $\beta$  составляет 1 мг/сут, эстрадиол валерата — 2 мг/сут, конъюгированных эстрогенов — 0,625 мг/сут, то ясно, что с учетом вышеизложенных доз, необходимых для профилактики гиперплазии эндометрия, эти суточные дозы, назначаемые в течение 14 дней, оказывают чрезвычайно слабый пролиферативный эффект на эндометрий.

При пероральном приеме для достижения одинакового уровня в крови требуется доза эстрадиола 17 $\beta$  выше, чем конъюгированных эстрогенов, т. е. эстрадиол быстрее метаболизируется и инактивируется в печени.

При парентеральном назначении эстрогенов используются различные способы введения: внутримышечный, чрескожный (пластырь), подкожные имплантаты, наочный (мазь). Парентерально введенный эстрадиол 17 $\beta$  быстрее достигает органов-мишеней и оказывает терапевтический эффект в дозе 0,05 мг/сут, т. к. исключается первичный метаболизм в печени. Местный эффект достигается также при вагинальном введении эстрогенов в виде мазей, свечей, колец, пессариев для лечения урогенитальных расстройств.

В настоящее время является общепринятым положение об обязательном циклическом добавлении к эстрогенам прогестагенов в течение 10—12—14 дней во избежание развития гиперпластических процессов эндометрия.

Назначение натуральных эстрогенов с добавлением прогестагенов позволило исключить гиперплазию эндометрия у длительно леченных в таком режиме женщин. Частота рака эндометрия ниже у леченых, чем у нелеченых женщин, т. к. благодаря гестагеном происходит циклическая секреторная трансформация пролифернующего эндометрия и таким образом обеспечивается его полное отторжение. Прогестерон и его производные иигибируют

связывание эстрогенов в матке, уменьшая шгголлазматическую концентрацию рецепторов эстрогенов.

В практике используются два класса прогестагенов:

- 1) Прогестерон и его производные.
- 2) Синтетические прогестагены (прогестины) — производные 19-нортестостерона (табл. 4.10).

**Таблица 4.10**

Типы и дозы оральных прогестагенов для полноценной секреторной трансформации эндометрия

Прогестагены	Суточная доза, мг	Продолжительность приема, дни
Прогестерон	200	12
Дофастон (дидрогестерон)	10-20	10-12
Медроксипрогестерон ацетат	5-10	12
Ципротерон ацетат	1-2	10
Норэтистерон ацетат	0,7-1	• 10-12
Левоноргестрел	0,125	10-12
Норгестрел	0,15	10-12
Дезогестрел	0,15	12

Различают основные типы производных прогестерона:

- 1) Ретропрогестерон — дидрогестерон (дюфастон).
- 2) 17 $\alpha$ -оксипрогестерон — медроксипрогестерон ацетат, ципротерон ацетат, хлормадион ацетат.
- 3) Норпрогестерон — мегестрол ацетат.

Производные 19-нортестостерона представлены следующими препаратами: норгестрел, норэтистерон ацетат, этинодиол диацетат, линестронол, левонар-гестрел.

Производные 19-нортестостерона обладают частичной андрогенией активностью. Они стимулируют липопро-теин-липазу печени, снижая синтез липопротеинов высокой плотности и повышая уровень липопротеинов низкой плотности. Это может вести к накоплению холестерина в стенке артерий и способствовать заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Прогестерон и его производные имеют чрезвычайно низкую андрогенную по сравнению с гестагеной активность и практически не снижают благоприятного воздействия гестагенов на сердечно-сосудистую систему. Новое поколение прогестагенов (дезогестрел, гестоден, иоргестимат) также не влияют на обмен липопротеинов.

Прогестагены могут быть назначены орально или парентерально (внутри-мышечно, чрескожно, вагинально — свечи, капсулы). Дозы оральных прогестагенов выше, чем парентеральных. Например, доза чрескожно введенного норэтистерон ацетата составляет 0,25 мг/сут. в течение 14 дней, а при оральном приеме — 1–2,5 мг/сут.

Установлено, что для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема прогестагенов, чем ежедневная доза. Так, добавочный прием гестагенов в течение 7 дней снижает частоту гиперплазии эндометрия до 4%, а в течение 10–12 дней — практически исключает ее. Низкие дозы прогестагенов и циклический прием их позволили свести к минимуму их отрицательный эффект на липопротеины плазмы.

Гормонотерапия противопоказана при:

- опухоли|Матки, яичников и молочных желез;
- маточных кровотечений неясного генеза;
- острым тромбозом;
- острой тромбоэмболической болезни;
- тромбоэмболических расстройствах, связанных с приемом эстрогенов;
- почечной и печеночной недостаточности;
- тяжелых формах сахарного диабета.

Требуется **осторожность** при наличии заболеваний, на течение которых может отразиться задержка жидкости (астма, мигрень, эпилепсия, гипертония), а также при эндометриозе, бессимптомной миоме малых размеров, указаниях в анамнезе на депрессию, желтуху беременных, почечную недостаточность.

Эстрогенотерапия должна **быть прекращена** при появлении желтухи, увеличении размеров матки. При появлении маточного кровотечения следует **Произвести диагностическое** выскабливание.

Необходимые исследования перед назначением гормонотерапии:

- изучение анамнеза с учетом вышеперечисленных противопоказаний;
- исследование гениталий (эхоскопия);
- исследование молочных желез (эхоскопия);
- цитологическое исследование мазков — отпечатков клеток шейки матки;
- измерение АД, факторов коагуляции, уровня холестерина крови.

Женщинам, принимающим гормональные препараты, необходим контроль каждые три месяца (АД, онкоцитология) и проведение один раз в год УЗИ гениталий и молочных желез.

В нашей стране имеется опыт применения гормонотерапии в постменопаузе с использованием препаратов, содержащих эстрадиолвалерат и прогестагены, представленных в табл. 4.11.

Таблица 4.11

Двухфазные гормональные препараты, применяемые в постменопаузе

Название	Эстрогены	Мг	Прогестагены	Мг	Фирма, страна-производитель
Климен	эстрадиол валерат	2,0	ципротерон ацетат	1,0	«Шерии», Германия
Циклопрогинова	эстрадиол валерат	2,0	норгестрел	0,5	
Дивитрен	эстрадиол валерат	2,0	медроксипрогестерон ацетат	20,0	«Орион», Финляндия
Климонорм	эстрадиол валерат	2,0	левоноргестрал	0,15	«Йенафарм», Германия

В связи с тем, что в состав «климена» входит антиандроген ципротерон ацетат, он особенно показан женщинам с климактерическими расстройствами и симптомами гиперандрогении: жирная пористая кожа, гирсутизм и гипертрихоз, сниженный тембр голоса и др.

Наш 20-летний опыт использования комбинированного пролонгированного препарата «гинодиан-депо» показал, что он эффективен при астеническом синдроме, гипотонии, остеопорозе, системных атрофических изменениях в слизистых оболочках, сухости и морщинистости кожи, при остеопорозе. Поскольку в состав препарата входят эстроген и андрогены, он противопоказан при гипертензии и наличии симптомов гиперандрогении.

Возможно также использование монотерапии конъюгированными эстрогенами: премарин, хормоплекс. Премарин (0,625 мг) можно назначать как монотерапию в течение трех месяцев (3-недельные курсы с недельными перерывами). После четвертого курса лечения и в последующем показана добавка прогестагенов в течение 10—12 дней или назначение препарата «Премпак-С», содержащего премарин и прогестаген. Премарин выпускается также в форме мази.

При необходимости использования монотерапии протеста генами следует отдавать предпочтение производным прогестерона:

- ацетомепрегенол — таблетки по 5 мг (Россия);
- провера — таблетки по 5 мг, 10 мг («Агшжон», США).

Для лечения урогенитальных расстройств эффективна гормонотерапия с эстрогенами как в таблетках перорально, так и местно. Особого внимания заслуживает эстрнол, преимуществом которого является специфический кольпотропный, уретротропный эффект и чрезвычайно слабый пролиферативный эффект на эндометрий.

При рецидивирующей урогенитальной инфекции эстриол способствует восстановлению нормальной микрофлоры и рН влагалища у постменопаузальных женщин, повышает секрецию иммуноглобулина А, что повышает устойчивость к инфекциям. Эстриол используется также с успехом в комплексе пред- и послеоперационной терапии при влагалишных операциях [Вихляева Е. М. 1980; Черевышник, 1982].

Эстриол довольно эффективен при «урогетральном синдроме», так как стимулирует рост эпителия уретры, улучшает функцию сфинктора уретры, увеличивая в объеме подслизистые венозные сплетения уретры.

Эстриол выпускается в таблетках (1—2 мг), свечах и кремах («Овестин» — фирма «Органон», «Орто-гинест» — фирма «Силаг»; эстриол в таблетках по 0,5 мг — «Йенафарм», Германия).

Возможно также применение мазей или суспензий с использованием растворов Эстрадиола-дипропионата 0,01 % и/или раствора тестостерона 5 %.

### **Гормонопрофилактика сердечно-сосудистых заболеваний**

В настоящее время на больших популяциях показано, что гормонотерапия в постменопаузе снижает частоту инфаркта миокарда на 50 %. Однако многие врачи считают, что заместительная гормонотерапия может быть причиной гипертензии и тромбозов, поскольку это наблюдали при использовании первого, поколения оральных гормональных контрацептивов, в состав которых входили высокие дозы синтетических эстрогенов (этинилэстрадиола или местранола).

Механизмы «защитного действия» натуральных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему множественны и не всегда ясны. Указывают на не прямое влияние натуральных эстрогенов и на снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности при повышении липопротеинов высокой плотности. Однако изменением синтеза липопротеинов можно объяснить лишь 25–50 % благоприятного эффекта эстрогенов. Следовательно, у 50–75 % женщин защитный эффект эстрогенов объясняется другими факторами.

Внимание многих ученых занимает возможное прямое воздействие эстрогенов на стенку артерий. Установлено наличие эстрогенрецепторных протеинов в мышцах стенок артерий. Поэтому предполагают, что эстрогены действуют на стенку артерий через механизмы связывания с гормональными рецепторами, вазоактивными пептидами, простагландинами и посредством влияния на коллаген и глюкозаминогликаны сосудистой стенки. Эстрогены могут оказывать также прямое действие на тонус стенки артерий.

Многочисленными исследованиями зарубежных авторов и нашими данными показано, что циклическая добавка к эстрогенам прогестагенов, особенно производных 17-ОН-прогестерона и ципротерон-ацетата, не снижает благоприятного воздействия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Большинство ученых полагают, что для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы показана гормонотерапия в течение 5–10 лет.

Профилактика и лечение постменопаузального остеопороза изложена в разделе 4.5.

Таким образом, гормонотерапия в постменопаузе является терапией выбора для профилактики и лечения обменных нарушений.

Если наблюдается «циклическое» течение КС, мы рекомендуем назначать «чистые» гестагены (норколуг, премалут-нор, прогестерон, прегнин) за 2–3 дня до появления патологических симптомов и продолжать лечение в течение 8–10 дней.

При гиперпролактиновой форме КС, сопровождающейся симпатико-адреналовыми кризами, рекомендуется лечение парлоделом в дозе 2,5 мг в течение 3 нед. с 10–12-дневными перерывами. На фоне этого лечения уровни пролактина и ТТГ снижаются до уровней возрастной нормы [Сметник В. П., Балан В. Е., 1985).

В случае отсутствия эффекта от перечисленной терапии показано повторное обследование для исключения органических и функциональных нарушений ЦНС.

Чем раньше начато лечение, тем больше шансов на успех. Лечение следует продолжать до полного выздоровления.

Прогноз нередко представляет большие трудности, особенно при атипичных и сочетанных формах. Больные КС подлежат диспансерному наблюдению.

Профилактика КС должна начинаться задолго до переходного возраста женщины, так как развитие и тяжесть КС зависят от резервных возможностей гипоталамической области и соматического состояния.

Профилактика КС включает профилактику и своевременное лечение заболеваний различных органов и систем организма, правильную организацию труда, отдыха и питания.

## 4.2. МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ

Маточные кровотечения являются симптомами различной гинекологической патологии. Они могут быть следствием органических заболеваний, доброкачественных и злокачественных опухолей, внутреннего эндометриоза и нарушений гормональной функции яичников. Последние принято называть дисфункциональными, подчеркивая этим отсутствие анатомических изменений в репродуктивной системе. Этот термин нельзя признать правильным, поскольку так называемые дисфункциональные маточные кровотечения всегда происходят из измененного эндометрия, чаще всего гиперплазированного. Морфологическим субстратом кровотечения являются участки эндометрия с резко расширенными, тонкостенными кровеносными сосудами, выраженными дистрофическими изменениями и тромбозом, т. е. и при дисфункциональных кровотечениях имеются определенные морфологические изменения.

В настоящем разделе мы будем употреблять ставший привычным термин «дисфункциональные маточные кровотечения», подразумевая под ним кровотечения, обусловленные нарушением циклической продукции гормонов яичников, не связанные с заболеваниями репродуктивной и других систем организма.

В разные возрастные периоды жизни женщины дисфункциональные маточные кровотечения имеют общие черты и различия, особенно это касается клинической картины и терапии.

### 4.S.1. Ювенильные [пубертатные] маточные кровотечения

Ювенильными кровотечениями (ЮК) называют ациклические маточные кровотечения у девушек пубертатного возраста. ЮК относятся к наиболее частым гинекологическим заболеваниям в периоде полового созревания, частота их достигает 10% [Кузнецова М. Н. и др., 1981].

Этиология, патогенез. Важную роль в возникновении ЮК играют хронические и острые инфекционные заболевания, неправильное питание (гиповитаминозы), психические травмы и перегрузки. Все исследователи, изучавшие вопросы этиологии ЮК, единодушно подчеркивают ведущую роль инфекционно-токсического влияния (ангины, грипп, хронический тонзиллит, ревматизм, пневмония). В период полового созревания эти заболевания нарушают функцию гипоталамических структур, регулирующих становление менструальной функции.

В основе развития ЮК лежат нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. В главе 2 были описаны последовательные этапы созревания центральных и периферических звеньев, регулирующих циклическую функцию гипоталамуса и гипофиза:!. В яичнике циклическая выражается в последовательных процессах фолликулогенеза, овуляции и развития желтого тела. Каждому из этих этапов соответствует определенная гормональная характеристика:! и состояние эндометрия:

- увеличение уровня Ег в крови — пролиферация эндометрия;
- достижение максимальной концентрации Ег — максимально выраженные пролиферативные изменения эндометрия;
- повышение содержания прогестерона — секреторная трансформация эндометрия с последующим его отторжением (менструация).

Незрелость гипофизотропных структур гипоталамуса в пубертатном возрасте, выражающаяся в отсутствии еще не сформировавшегося цирхорального

ритма выделения РГ ЛГ, приводит к нарушению циклического образования и выделения гонадотропинов, что, в свою очередь, нарушает процессы фолликулогенеза в яичниках и приводит к ановуляции.

Для ЮК характерен особый тип ановуляции, при котором происходит атрезия фолликулов, не достигших овуляторной стадии зрелости. При этом нарушается стероидогенез в яичниках, продукция эстрогенов имеет относительно монотонный, но длительный характер, прогестерон образуется в очень незначительных количествах. Создается прогестеродефицитное состояние, которое отражается прежде всего на эндометрии. Стимулирующее действие Ег вызывает пролиферацию эндометрия; при дефиците прогестерона эндометрий не подвергается секреторной трансформации, а гиперплазируется и претерпевает железисто-кистозные изменения.

Маточное кровотечение возникает вследствие застойного полнокровия, расширения капилляров, развития участков некроза и неравномерного отторжения эндометрия. Способствует длительному кровотечению снижение сократительной активности матки при ее гипоплазии.

Клиническая картина характеризуется длительными (более 7 дней), обильными, анемизирующими бальную ациклическими кровотечениями. Наиболее типичны кровотечения после задержки менструации на 1,5–6 мес, однако кровотечения могут наступать и через 14–16 дней после начала предыдущих кровянистых выделений. Ациклические кровотечения могут начаться с периода менархе, чаще в течение 1,5–2 лет после первой менструации, на фоне неустановившегося цикла. Это нередко наблюдается после инфекционного заболевания или эмоционально-психического напряжения.

Антропометрические исследования показали, что среди больных с ЮК нормоскелия, т. е. соответствующий возрасту морфотип, встречается у 20 %, интерсексуальный морфотип — у 30 % и инфантильное телосложение — у 19 %.

У 87 % больных с ЮК отмечаются гиперпластические процессы эндометрия, причем у девушек с рецидивирующими кровотечениями иногда находят аденоматозию и атипическую гиперплазию.

Эти находки — редкость в подростковом возрасте, тем не менее они дают основания для онкологической настороженности по отношению к девушкам, страдающим рецидивирующими ЮК.

Клиническая картина ЮК в значительной степени определяется степенью кровопотери. Анемизация проявляется в слабости, отсутствии аппетита, утомляемости, головных болях, бледности, тахикардии. Изучение реологических и коагуляционных свойств крови у больных ЮК выявило определенные изменения. При легкой и средней степени анемии повышается агрегационная способность эритроцитов и прочность образующихся эритроцитарных агрегатов, ухудшается текучесть крови. При тяжелой анемии снижается количество тромбоцитов, их агрегационная активность, концентрация фибриногена; удлиняется время свертывания крови. Дефицит факторов коагуляции обусловлен как кровопотерей, так и развивающимся синдромом ДВС. На это указывают повышенная агрегационная активность эритроцитов и высокая прочность образующихся эритроцитарных агрегатов на фоне сниженной коагуляционной активности крови [Дикушина Е.Л. и др., 1986].

Дифференциальная диагностика. Маточные кровотечения в пубертатном возрасте могут быть следствием заболеваний крови, характеризующихся нарушением гемостаза. Среди них одно из первых мест



занимает идиопатическая аутоиммунная тромбопеническая пурпура (болезнь Верльгофа). Образующиеся в организме аутоантитела против тромбоцитов разрушают важнейшие факторы гемокоагуляции и вызывают кровотечения. Эта патология имеет врожденный характер, протекает с ремиссиями и ухудшениями. Девушки с болезнью Верльгофа уже с раннего детства страдают носовыми кровотечениями, кровоточивостью при порезах и ушибах, после экстракции зубов. Первая же менструация переходит в кровотечение, что указывает на возможность данного заболевания. На коже больных, как правило, видны множественные кровоподтеки, петехии. Установлению диагноза болезни Верльгофа помогают характерный анамнез и внешний вид больных. Уточняется диагноз на основании исследований крови, при которых выявляются уменьшение числа тромбоцитов — менее  $70 \cdot 10^9/\text{л}$ , увеличение длительности свертывания крови, времени кровотечения, изменение показателей эластограммы. Иногда определяется не только тромбоцитопения (сниженное число тромбоцитов), но и тромбастения (функциональная неполноценность тромбоцитов). Девушек, страдающих болезнью Верльгофа и ЮК, лечат совместно с гематологами; основным лечебным препаратом являются глюкокортикоиды. Необходимо помнить, что в первые недели глюкокортикоидной терапии, когда доза препаратов достаточно высока, функция яичников подавляется и возможно наступление аменореи. Попытки вызвать менструацию препаратами половых гормонов нецелесообразны. При ремиссии основного заболевания менструальные циклы восстанавливаются без дополнительных вмешательств.

Другие геморрагические диатезы (недостаточность X, VIII факторов свертывания крови) встречаются редко, имеют семейный характер и, как правило, диагностируются еще в раннем детстве.

Маточные кровотечения в пубертатном периоде могут быть у девушек при синдроме поликистозных яичников. О патогенетических механизмах таких кровотечений сказано в разделе о поликистозных яичниках. При СПЯ у девушек отмечаются также гипертрихоз и ожирение, совершенно не характерные для больных с ЮК.

К редкой патологии, о которой необходимо помнить при выяснении причин кровотечений у девушек, относятся миомы матки, гормонально-активные (феминизирующие) опухоли, рак шейки и тела матки; у девушек более старшего возраста не следует забывать также и о возможности прервавшейся беременности.

В диагностических целях, для уточнения причин ЮК производят подробный анализ крови с определением факторов свертывания (тромбоциты, протромбин, фибриноген) и интегральным показателем гемостаза — временем свертывания и кровотечения. Применяют эзокопсию органов малого таза, вагиноскопию с использованием специальных влагалищных зеркал для девушек и девочек.

Лечение ЮК можно разделить на два основных этапа: гемостаз и профилактика рецидивов кровотечения. Первый этап — гемостаз при обильном кровотечении возможен с помощью гормональных препаратов и путем выскабливания матки. Выбор метода гемостаза определяется общим состоянием больной и степенью кровопотери. Такая тактика подтверждается исследованиями Е. А. Дикушиной и соавт. (1986), показавших, что при выраженной анемизации девушки с ЮК составляют группу, угрожаемую по развитию ДВС-синдрома. Больным, поступившим в стационар с длительным обильным кровотечением, с жалобами на слабость, головокружение, падением АД, тахикардией, при гемоглобине ниже  $7 \text{ г/л}$  и гематокрите 20 % (нор-

мативы 13+0,5 г/л и 38+0,4% соответственно), следует произвести высобливание матки. Во избежание разрывов девственной плевы производят обкальвание ее 0,25 % раствором новокаина с 64 ЕД лидазы. Соскоб обязательно подвергают тщательному гистологическому исследованию.

Больным, у которых анемизация не столь резко выражена по клиническим и гематологическим показателям (гемоглобин 8—10 г/л, гематокрит 25 %), проводят гормональный гемостаз. Хотя гемостаза можно добиться, применяя эстрогенсодержащие препараты, большинство клиницистов считают необходимым после остановки кровотечения эстрогенами переходить к приему гестагенов. Секреторная трансформация слизистой оболочки, наступающая под действием гестагенов, способствует более физиологическому процессу отторжения эндометрия после прекращения введения гормональных препаратов. Кровотечение «отмены» после введения одних эстрогенов носит более обильный характер, что крайне нежелательно у данного контингента больных.

С конца 70-х годов с целью гормонального гемостаза у девушек при обильных ациклических маточных кровотечениях используются комбинированные эстроген-гестагенные препараты, содержащие эстрадиол в дозе 0,03—0,05 мг (бисекурин, ригевидон и т.д.). Препараты назначают 3—4 раза в день по 1 таблетке. Гемостаз достигается, как правило, в течение первого дня, после чего дозу препарата снижают постепенно до 1 таблетки в день. Длительность применения эстроген-гестагенсодержащих препаратов — 15—20 дней в зависимости от общего состояния больной и восстановления кровопотери. Примерно у 10—12 % девушек, ослабленных потерей крови, прием таблеток вызывает тошноту и рвоту. Чтобы уменьшить эту нежелательную реакцию, следует применять лекарства после еды с одновременным назначением холагола и антигистаминных препаратов (димедрол, тавегил, супрастин).

Одновременно с хирургическим или гормональным гемостазом проводят активную антианемическую терапию, включающую:

- переливание крови, эритромаcсы и плазмы при наличии показаний;
- переливание реополиглюкмина из расчета 8—10 мл/кг с целью восстановления реологических и коагуляционных свойств крови; внутримышечные инъекции 1 % раствора АТФ по 2 мл ежедневно в течение 10 дней;
- препараты железа: пероральные (ферковен, ферроплекс, конферон и др.), внутримышечные или внутривенные (феррум Лек);
- витамины: В<sub>1</sub> внутримышечно по 200 мкг в день с фолевой кислотой по 0,001 г 2—3 раза в день; В<sub>6</sub> в таблетках по 0,005 г 3 раза в день или внутримышечно по 1 мг 5 % раствора 1 раз в день; внутримышечно 1 мл 5 % раствора витамина С 1 раз в день; витамин Р (рутин) по 0,02 г 3 раза в день.

Применяют также кальция глюконат по 0,5 г 3—4 раза в день, котарнина хлорид по 0,05 г 2—3 раза в день, при необходимости — утеротонические средства.

Питание должно быть легкоусвояемым, калорийным и разнообразным с достаточным количеством белка и обильным питьем (фруктовые соки, морсы).

Названная лекарственная терапия проводится в течение 15—20 дней и имеет целью ликвидацию анемии и ее последствий. За это же время заканчивается прием гормональных препаратов. Через 2—3 дня после окончания приема гормональных препаратов начинается менструальноподобная реакция.

В это время рекомендуется назначать рутин, кальция глюконат, котарнина хлорид в указанных выше дозах и контролировать кровопотерю (исследовать содержание гемоглобина и гематокрита до и после менструальноподобной реакции).

После хирургического гемостаза через 26—28 дней следует вызвать менструальноподобную реакцию. С этой целью у девушек с гиперпластическими процессами эндометрия рекомендуется с 16-го по 25-й день после выскабливания принимать по 1 таблетке синтетических гестагенных препаратов: например, норколут по 5 мг (1 таблетку в день). Необходим контроль за менструальноподобной реакцией и кровопотерей.

Вторым этапом лечения ЮК является профилактика рецидива кровотечения. У девушек с рецидивирующими ЮК и гиперпластическими процессами эндометрия следует проводить гормональную профилактику рецидивов. Для этого назначают эстроген-гестагенные препараты с 16-го по 25-й день сформированного цикла в течение 3—4 мес. Можно использовать чистые гестагены: норколут по 5 мг с 16-го по 25-й день цикла или 12,5 % раствор 17-оксипрогестероина капронат (17-ОПК) в дозе 125 мг (1 мл) на 17-й и 21-й день цикла в течение 3-4 мес. При применении 17-ОПК кровянистые менструальноподобные выделения носят более обильный характер. Наиболее скудные «менструации» отмечаются при приеме норколута, о чем следует предупреждать девушек и их родителей.

При наличии в соскобах атипических и аденоматозных изменений эндометрия профилактику рецидивов гиперплазии эндометрия и кровотечений проводят в соответствии с принципами лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Обнадеживающие результаты получены при применении иглорефлексотерапии, электропунктуры, лазеропунктуры. С целью профилактики рецидивов кровотечения в первую фазу цикла используют те же точки, что и для стимуляции овуляции; во вторую фазу цикла воздействуют на точки, поддерживающие функцию желтого тела. Эффективность метода (нормализация цикла) достаточно высока — до 70% [Корнилова А. И. и др., 1987].

Девушки, находящиеся под наблюдением по поводу ЮК и получающие профилактическое лечение, не должны освобождаться от занятий физической культурой. Подвижные игры, гимнастика, лыжи, коньки, плавание (разумеется, вне менструации) следует расценивать как лечебные общеукрепляющие процедуры.

Правильная и своевременная терапия и профилактика рецидивов ЮК способствуют становлению нормальной циклической функции всех отделов репродуктивной системы и являясь действенной профилактикой бесплодия и невынашивания беременности.

Необходимо подчеркнуть обстоятельство, касающееся гормонального гемостаза ювенильных кровотечений и имеющее принципиальное значение. У девушек пубертатного возраста при обильном кровотечении и выраженной анемизации на фоне падения гемоглобина и гематокрита альтернативой гормональному гемостазу является только выскабливание слизистой оболочки матки. Негормональные методы гемостаза в этих условиях (утеротонические, кровоостанавливающие препараты, электростимуляция шейки, иглорефлексотерапии, лазеропунктура) малоэффективны и требуют длительного времени — не менее 3—5 дней. И главное, они только уменьшают кровопотерю, иногда значительно, Яо остановки обильного кровотечения не вызывают. Преимуществом гормонального гемостаза является его быстрое действие: через 6 ч кровотечение резко уменьшается, а в течение 12 ч прекращается.

#### **4.S.S. Дисфункциональные маточные кровотечения репродуктивного возраста**

Дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК) в репродуктивном возрасте, как и в пубертатном, называются ациклические маточные кровотечения после периода задержки менструации от 1,5 до 6 мес. В репродуктивном периоде ДМК встречаются реже, чем в пубертатном, поскольку репродуктивная система завершила развитие и циклическая функция всех ее отделов сформировалась и закрепились.

Этиология, патогенез. Причиной нарушения циклической функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, конечным результатом которой является ановуляция, могут явиться нарушения гормонального гомеостаза (аборты), болезни эндокринных желез, нейроэндокринные заболевания (болезнь Ицейко — Кушинга, послеродовое ожирение), эмоциональные и психические стрессы, инфекции, интоксикации прием лекарственных препаратов (в частности, нейролептиков).

Если при ЮК ановуляция является результатом атрезии фолликулов, то при ДМК в репродуктивном возрасте в яичниках чаще происходит персистенция фолликулов с избыточной продукцией эстрогенов. Поскольку овуляция не происходит и желтое тело не образуется, создается прогестерондефицитное состояние. При этом возникает абсолютная гиперэстрогения (а не относительная, как при ЮК). В результате удлиняется время пролиферации эндометрия и интенсивность этого процесса. Развиваются гиперпластические изменения (железисто-кистозная гиперплазия). При рецидивирующей ановуляции в сочетании с гиперэстрогенией возникает повышенный риск развития аденоматоза и атипических изменений в гиперплазированном эндометрии.

Субстратом кровотечения являются участки гиперплазированного эндометрия с очагами некроза, возникающие вследствие расширения сосудов, тромбоза, геморрагии.

На интенсивность и продолжительность кровопотери при ДМК большое влияние оказывают изменения местного гемостаза. Во время кровотечения в эндометрии отмечено значительное повышение фибринолитической активности; наблюдается снижение образования и содержания PgPga, вызывающего сокращение сосудов; повышается содержание простагландина PgEg и простациклина, препятствующих агрегации тромбоцитов и расширению сосудов. При изучении тонкой структуры сосудов эндометрия при ДМК отмечено образование свободных промежутков между клетками эндотелия без ступков из тромбоцитов и нитей фибриногена, что вызывает увеличение кровотечения [Schepard B., 1984].

Значительно реже ДМК могут возникнуть у женщин с гипофункцией яичников, характеризующейся недостаточностью лютеиновой фазы цикла. Эта дисфункция яичников развивается вследствие недостаточной гонадотропной стимуляции, процесс созревания фолликула затягивается; если овуляция и происходит, то образуется неполноценное желтое тело, которое выделяет прогестерон в количестве, недостаточном для полной секреторной трансформации эндометрия. Кровянистые выделения при таком патогенезе ДМК характеризуются меньшей интенсивностью и длительностью, чем при ановуляции на фоне персистенции фолликула.

Клиническая картина ДМК определяется длительностью кровотечения и степенью кровопотери, следствием которых являются слабость, головные боли, утомляемость, снижение АД, тахикардия.

Диагноз ДМК трудности не представляет. Сложнее выяснить причины, вызвавшие ановуляторную дисфункцию яичников. Нельзя не согласиться с К. Пауэрстеймом (1985), который называет диагноз ДМК «диагнозом исключения». Дифференциальную диагностику проводят с задержкой частей плодного яйца (плацентарный полип); миомой матки (интрамурально-субмукозное, субмукозное расположение узла); полипами эндометрия; внутренним эндометриозом тела матки (аденомиоз); аденокарциномой эндометрия; трубной беременностью, прогрессирующей или прервавшейся по типу трубного аборта.

Выяснению причины кровотечения у женщин репродуктивного возраста способствует тщательно собранный анамнез. Особенно важно уточнение характера становления менструальной функции в пубертатном периоде. Бывшие ранее ЮК указывают на неустойчивость функции репродуктивной системы. Косвенным указанием на ановуляторный характер кровотечений является бесплодие. Невынашивание беременности ранних сроков позволяет предположить гиподисфункцию яичников с недостаточностью лютеиновой фазы цикла, которая часто чередуется с ановуляторными циклами.

Циклические кровотечения — меноррагии — свидетельствуют об органической патологии (миома, фиброзные полипы). Боль во время кровотечения характерна для эндометриоза, особенно внутреннего.

Осмотр больных также дает ориентиры для диагностики причины кровотечения. Ожирение, особенно с отложением жира на нижней половине живота, плечевом поясе, наличие розовых полос растяжения, гипертрихоз — признаки синдрома поликистозных яичников, при которых возможны ДМК.

Важнейшим этапом диагностики после бимануального исследования является выскабливание матки. Характер соскоба — обильный, полиповидный, крошковидный — является косвенным указанием на характер патологического процесса. Окончательную ясность вносит гистологическое исследование. Кроме того, в процессе выскабливания с помощью кюретки можно в известной степени предположить наличие внутриматочной патологии.

Ценным методом для выявления внутриматочной патологии служит гистероскопия, которую выполняют при наличии показаний (неровные стенки матки при выскабливании, рецидивирующий характер ДМК). У больных ДМК предпочтительна жидкостная гистероскопия, улучшающая видимость и повышающая информативность метода. Гистероскопия позволяет выявить не удаленные при выскабливании обрывки слизистой оболочки, полипы, «ускользнувшие» от кюретки; миоматозные узлы интрамурально-подслизистого и подслизистого расположения.

В целях выявления внутриматочных причин кровотечения после выскабливания используется гистерография с водорастворимыми контрастными растворами, которая производится не позднее чем через 5—6 дней после выскабливания. Однако, по единодушному мнению всех клиницистов, сравнивающих диагностическую ценность гистерографии и гистероскопии, предпочтение отдается последней.

Эхоскопия матки и придатков позволяет оценить структуру миометрия, выявить интрамуральные узлы, очаги аденомиоза, определить их размеры. Кроме того, визуализируются размеры и структура яичников, видимыми становятся поликистозные изменения, ретенционные кисты, солидные образования. Эти исследования позволяют диагностировать поликистозные яичники, опухоли и опухолевидные образования яичников в тех случаях, когда их не удастся определить при гинекологическом исследовании, а также эктопическую, трубную беременность.

Диагностика ДМК в репродуктивном возрасте основывается на следующих признаках:

- ациклический характер кровотечений;
- наличие гиперпластических процессов эндометрия;
- бесплодие первичное или сниженная репродуктивная функция;
- ювенильные кровотечения в анамнезе.

**Лечение.** ДМК определяется гистологической структурой эндометрия. Консервативный гормональный гемостаз у женщин репродуктивного возраста не показан даже в тех случаях, когда в анамнезе имеются указания на кровотечения, по поводу которых уже производилось выскабливание эндометрия. Таким образом, лечение ДМК у женщин следует начинать с раздельного лечебно-диагностического выскабливания матки. После этого начинают терапию, направленную на нормализацию функции яичников. Применяют методы стимуляции овуляции, поскольку у женщин с ДМК, как правило, отмечается ановуляция, реже — недостаточность желтого тела. У женщин с ДМК репродуктивного возраста стимуляция овуляции гонадотропными препаратами нецелесообразна в связи с опасностью гиперстимуляции яичников. Применение таких препаратов, как пергонал и хоргогони, сопровождается развитием нескольких функционально активных фолликулов и значительным усилением стероидогенеза [Торганова И. Н. и др., 1986].

У женщин с неполноценной лютеиновой фазой может проводиться следующая терапия, направленная на стимуляцию овуляции: эстроген-гестагеными препаратами (оральные контрацептивы) с 5-го по 25-й день цикла в течение 3 мес. в целях стимуляции функции гипофиза по типу ребаунд-феномена; кломифеном по 50—75 мг (1—1,5 таблетки) в течение 3 циклов с 5-го по 9-й день цикла.

С заместительной целью (недостаточное количество гормона желтого тела) назначают гестагены: норколут по 5 мг в день с 16-го по 25-й день цикла или 17-ОПК по 125 мг на 14-й и 21-й день цикла в течение 3 менструальных циклов.

При наличии клинических проявлений анемии и гиповолемии важная роль в лечении отводится антианемической и инфузионной терапии. В качестве инфузионных средств применяют плазмозаменители на основе декстрана: полиглюкин, реополиглюкин; на основе поливинилпирролидона, желатина — гемодез, желатиноль; с балансированными комбинационными препаратами, содержащими растворы солей (днсоль, ацесоль и др.). При особо тяжелых кровопотерях с падением гемоглобина ниже 6—7 г/л и гематокрита ниже 20 % производят переливание крови, плазмы или эритроцитарной массы. Учитывая железодефицитный характер постгеморрагической анемии, применяют препараты железа перорально или парентерально; непременным условием лечения является витаминотерапия: витамины В6, С, В12 (см. *Лечение ювенильных кровотечений*).

Лечение рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии, атипической и аденоматозной гиперплазии эндометрия описано в разделе 9.1.

Гормональная терапия рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия и профилактика ДМК проводятся в течение длительного времени. Помимо воздействия на репродуктивную систему, гормональные препараты оказывают влияние на многие метаболические процессы организма. В связи с этим необходим периодический контроль биохимических показателей липидного и углеводного обмена (определение содержания холестерина, ЛПНП, сахара крови), показателей свертывания крови (протромбина, времени кровотечения и свертывания). Во время приема эстроген-гестагенных препаратов в начале лечения возможно увеличение массы тела, особенно у женщин с исходным превышением ее. В связи с этим показан контроль за массой тела и ограничение в пище жиров, углеводов и прежде всего кондитерских изделий.

Женщинам с тенденцией к гипертензии (вегетососудистая дистония по гипертоническому типу) рекомендуется контроль АД и ограничение приема жидкости до 1,5–2 л в день. При дискинезии желчевыводящих путей необходимо контролируемое питание: избегать острых, жирных блюд, отдавая предпочтение мелочно-растительной диете.

В результате терапии эстроген-гестагенными препаратами в течение длительного времени в эндометрии развиваются гипопластические и атрофические процессы, подавляется выделение гонадотропинов гипофизом. По окончании лечения примерно у 2 % женщин развивается вторичная аменорея как следствие торможения выделения гонадотропинов и опосредованно — функции яичников.

У женщин репродуктивного возраста эта аменорея проходит без дополнительного лечения в течение 3 мес, так как за это время восстанавливается функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Неэффективная гормональная терапия (рецидивы ДМК и гиперпластических процессов эндометрия после 6 мес. терапии) указывает на недиагностированную причину кровотечений. Женщины нуждаются в тщательном дообследовании. В подобных случаях причиной маточных кровотечений могут явиться гиперпластические процессы в яичниках: очаговая стромальная гиперплазия, текоматоз, а также поликистозные яичники [Сидоров С. Н., 1982; Мамаева Г. М., 1986].

ДМК в репродуктивном возрасте при неадекватной терапии склонны к рецидивам. Хроническая анемия, развивающаяся у женщин, нарушает их самочувствие, работоспособность и способствует повышению частоты инфекционной и соматической заболеваемости. У таких женщин климактерический период осложняется кровотечениями и выраженным климактерическим синдромом.

Кроме того, нарушения гормонального гомеостаза при ДМК являются фоном для развития таких гормонально-зависимых заболеваний, как фиброзно-кистозная мастопатия, миомы матки, эндометриоз. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что женщины с ДМК составляют группу риска по развитию онкологических заболеваний молочных желез и аденокарциноме эндометрия, а возможно, и новообразований яичников.

#### 4.2.3. Маточные кровотечения • ирсеменопаузальном поарасте

У женщин в возрасте 45—55 лет маточные кровотечения являются наиболее частой гинекологической патологией и занимают первое место среди причин госпитализации. Маточные кровотечения в пременопаузальном возрасте по установившейся традиции называют климактерическими. Этот термин подчеркивает их связь с возрастными изменениями репродуктивной системы. Если ювенильные кровотечения являются следствием неустановившейся циклической функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, то климактерические — следствием инволюционных ее нарушений.

Патогенез. Патогенетические механизмы сводятся к нарушению циклического выделения гонадотропинов, процесса созревания фолликулов и их гормональной функции. Формируется лютеиновая недостаточность с неполноценностью желтого тела, переходящая в ановуляторную дисфункцию яичников. Для стероидогенеза в яичниках характерны относительная гиперэстрогения на фоне абсолютной гипопрогестеронемии. Результатом этих гормональных сдвигов являются нарушения процессов пролиферации и секреторной трансформации слизистой оболочки матки. Кровотечения происходят, как правило, из гиперплазированного эндометрия с морфологическими изменениями, сходными с теми, которые наблюдаются при ДМК в репродуктивном возрасте. Гиперплазия эндометрия и ее варианты — железисто-кистозная гиперплазия, железистые полипы, адеиоматозная и атипическая гиперплазия в пременопаузальном возрасте — встречаются значительно чаще, чем в репродуктивном. Это связано не только с возрастными изменениями функции яичников, но и с большей частотой ожирения и возрастной иммунодепрессией — декомпенсирующей реакции клеточного иммунитета, повышающей риск развития злокачественных процессов.

Дифференциальная диагностика причин маточных кровотечений в пременопаузальном возрасте проводится между так называемыми дисфункциональными кровотечениями (вследствие нарушения функции яичников) и органической патологией. К последней относятся адеиокарцинома эндометрия, миомы, полипы, внутренний эндометриоз тела матки (аденомиоз), гормоально-активные новообразования яичников. В пременопаузальном возрасте частота перечисленной патологии резко возрастает, а ациклический характер кровотечений может быть обусловлен возрастной ановуляцией. В то же время органическая патология может сочетаться с гиперплазией эндометрия и патогенез кровотечения будет иметь комбинированный характер.

Характер маточного кровотечения практически не зависит от причины, вызвавшей его. Тем не менее тщательный клинический анализ данных анамнеза позволяет предположить органические причины кровотечения. На них указывают большая длительность заболевания, частота повторных госпитализаций и диагностических выскабливаний эндометрия, гипохромная анемия. В анамнезе женщин значительно чаще имеются указания на искусственное прерывание беременности, диатермокоагуляцию шейки матки, гинекологические заболевания, операции на матке и придатках. Для аденомиоза (внутреннего эндометриоза тела матки) характерны боли, иррадиирующие в область крестца.

Раздельное выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки является обязательным лечебно-диагностическим этапом при климактерических кровотечениях. Категорическим условием считают гистологическое исследование соскоба. При небольшом увеличении размеров матки (до 7—8 нед. беременности) обязательным этапом диагностики является ги-



стероскопия. При кровотечениях у женщин пременопаузального возраста ценность этого метода особенно высока, поскольку возрастает частота внутриматочной патологии. Применяя метод гистероскопии, М. А. Аюбджанян (1983) выявила среди женщин с климактерическими маточными кровотечениями при размерах матки не более 7—8 нед. беременности аденомиоз — у 18 %, миому — у 20 %, сочетание аденомиоза и миомы — у 24 %, фиброзные полипы эндометрия — у 10 % и только у 28 % женщин, т. е. менее чем у одной трети обследованных, кровотечение носило так называемый дисфункциональный характер. В то же время у половины женщин с внутриматочной патологией при гистологическом исследовании соскоба эндометрия были выявлены различные формы гиперплазии.

Выскабливание эндометрия при климактерических кровотечениях должно производиться самым тщательным образом (под контролем гистероскопии). Необходимо удалить весь эндометрий: во-первых, из соображений онкологической настороженности (в оставленных участках его возможны бластоматозные изменения); во-вторых, неполное удаление эндометрия, как правило гиперпластического, или эндометриального полипа, может явиться причиной повторного кровотечения.

Вспомогательные методы диагностики причин кровотечений применяются после его остановки. Гистерография с применением водорастворимых растворов не позднее чем на 5—6-й день после выскабливания эндометрия позволяет выявить аденомиоз, субмукозные и субмукозно-интрамуральные миомы. Как уже указывалось, диагностическая ценность гистерографии уступает гистероскопии, особенно при небольших подслизистых или интрамурально-подслизистых миомах и полипах.

Эхография органов малого таза позволяет диагностировать небольшие миомагозные узлы, очаги аденомиоза и гиперплазированную слизистую оболочку. Эхография у женщин с рецидивирующими маточными кровотечениями является обязательным исследованием, особенно при рецидивирующей гиперплазии эндометрия. УЗИ позволяет выявить даже у тучных женщин незначительное увеличение яичников или изменение их эхоструктуры. По данным эхоскопии, у 30 % женщин с рецидивирующими климактерическими кровотечениями выявлено асимметричное увеличение яичников. У этих женщин обнаруживают гиперпластические процессы, гормонально-активные структуры и опухоли в яичниках [Мамаева Г. М., 1986].

**Лечение.** Тактика лечения женщин с маточными кровотечениями в пременопаузальном возрасте определяется причиной кровотечения, сопутствующей соматической и обменно-эндокринной патологии.

Гормональный гемостаз при климактерических кровотечениях должен рассматриваться как врачебная ошибка. Ни в коем случае нельзя забывать, что кровотечение в пременопаузальном периоде является одним из первых клинических симптомов аденокарциномы эндометрия, а также аденоматозной и/или атипической гиперплазии. Применение гормонального гемостаза неправомерно также и потому, что при последующем выскабливании, в котором нередко возникает необходимость в связи с продолжающимся кровотечением, гистоструктура эндометрия изменяется под влиянием экзогенных гормонов, что снижает ценность и информативность гистологического анализа.

**Абсолютными показаниями к оперативному лечению (чревосечению) являются:**

- аденокарцинома эндометрия;
- аденоматозная или атипическая гиперплазия эндометрия в сочетании с

аденомиозом, миомой любой локализации, увеличением размеров яичников или одного из них;

- подслизистое расположение узлов миомы, множественные очаги или узловая форма аденомиоза, сочетание миомы и аденомиоза при отсутствии гиперпластических изменений в эндометрии.

Относительными показаниями к оперативному лечению являются рецидивирующая железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, обменно-эндокринные заболевания (ожирение, предиабет, диабет, гипертензия).

Превращение железисто-кистозной гиперплазии эндометрия в атипичскую и аденокарциному не является обязательным процессом. Такой переход наблюдается, по данным разных авторов, в 1,5—40 % случаев. Факторами, повышающими риск превращения железисто-кистозной гиперплазии в аденокарциному, являются перечисленные выше патологические изменения и в первую очередь ожирение. Экстрагонадный синтез эстрогенов в жировой ткани повышает уровень эстрогенов в крови и усугубляет прогестерон-дефицитное состояние, что в сочетании с возрастной иммунодепрессией создает благоприятную почву для развития злокачественного процесса в эндометрии.

Показания к консервативной терапии:

- гиперпластические процессы эндометрия при отсутствии другой гинекологической и экстрагенитальной патологии;
- гиперпластические процессы эндометрия в сочетании с небольшими интрамурально-субсерозными узлами миомы (увеличение матки до размера, соответствующего 8 нед. беременности) и диффузной формой аденомиоза I степени, установленной при гистероскопии или гистерографии.

При проведении гормональной терапии с целью профилактики климактерических кровотечений после лечебно-диагностического выскабливания эндометрия не рекомендуется применять эстрогисодержащие препараты типа оральных контрацептивов. Основанием для этого являются риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркты, тромбозы, эмболии), обострения заболеваний печени, желчевыводящих путей, а также развитие гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипергликемии. В возрасте старше 45 лет, особенно у женщин с превышением массы тела и курящих, частота развития перечисленных патологических факторов возрастает под влиянием длительного приема препаратов, содержащих эстрогены в дозе 0,05 мг.

Для лечения маточных кровотечений в перименопаузальном возрасте, а точнее для профилактики их рецидивов после выскабливания наиболее широкое применение нашли гестагены. Под влиянием синтетических гестагенов (прогестерон вызывает менее выраженные изменения) в гиперплазированном эндометрии происходят последовательно торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация, развитие десцудальной реакции стромы и! наконец, атрофические изменения эпителия желез и стромы [Бохман Я. В., 1978]. При изучении влияния гестагенов на культуру ткани гиперплазированного эндометрия в эксперименте *in vitro* Б. И. Железное, Л. А. Беляева (1985), Р. Столл (1976) установили снижение митотической активности железистого эпителия до нуля. Гестагены оказывают не только местное, но и центральное действие, тормозя выделение гонадотропинов гипофизом. Способность гестагенов вызывать атрофические изменения в гиперплазированном эндометрии (в больших дозах) широко используется в онкологии при лечении аденокарцином матки и ее метастазов.

Доза и последовательность применения гестагенов зависят от возраста пациентки и характера гиперпластического процесса в эндометрии. Женщинам до 48 лет при железисто-кистозной гиперплазии назначают 17-ОПК по 125—250 мг на 14-й, 17-й, 21-й день после выскабливания и затем продолжают лечение той же дозой в те же дни цикла в течение 4—6 мес. Норколут назначают по 5—10 мг с 16-го по 25-й день цикла также в течение 4—6 мес. Женщинам старше 48 лет, особенно при рецидивирующей гиперплазии, рекомендуется терапия, направленная на подавление менструальной функции. Им назначают 17-ОПК по 250 мг в непрерывном режиме 2 раза в неделю в течение полугода.

Положительно влияет 17-ОПК и на «приливы», уменьшая их частоту и интенсивность; снижает АД, уменьшает потливость, т. е. оказывает благоприятный эффект на симптомы КС, которые в этом возрасте нередко беспокоят женщин. Противопоказаниями к применению гестагенов являются тромбоэмболия ее кие заболевания в анамнезе, выраженные варикозные изменения вен голени и геморроидальных вен, хронические, часто обостряющиеся гепатиты и холециститы.

С начала 90-х годов для лечения климактерических кровотечений, сочетающихся с гиперплазией эндометрия и без таковых, успешно применяются даназол, производное 17-альфа этинил тестостерона и гестрион — производное 19-норстероидов. Оба эти препарата по своему действию являются антиэстрогенами, тормозят выделение гонадотропинов гипофизом, что приводит к подавлению синтеза стероидов в яичниках. Результатом этого является гипоплазия и даже атрофия эндометрия. Оба препарата применяются в непрерывном режиме, даназол в дозе 400 мг ежедневно, гестрион — 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 4—6 мес. Препараты в силу своего антиэстрогенного действия вызывают уменьшение размеров миом, благоприятно влияют на мастопатию, поскольку вызывают гипопластические процессы в эпителии молочных желез. Противопоказания для препаратов те же, что и для прогестагенов. Эффективность обоих препаратов значительно выше, чем чистых гестагенов.

Лечение андрогенами рекомендуется женщинам в возрасте старше 50 лет, у которых в соскобе эндометрия выявлены гипопластические атрофия ее кие изменения эндометрия или эндометрий со «стертой фазностью», характерной для женщин пременопаузального возраста. Терапия андрогенами направлена на подавление менструальной функции. Наиболее эффективно применение препаратов, содержащих смесь разных эфиров тестостерона: омнандрен, сустанон-250, тестэнат (отечественный препарат). Все эти препараты обладают пролонгированным действием, вводятся внутримышечно; омнандрен-250 или сустанон-250 вводят по 1 мл 1 раз в месяц в течение 3—4 мес, тестэнат — по 1 мл 10 % раствора 2 раза в месяц в течение того же времени. Эти дозы вызывают склеротические изменения в строме эндометрия, небольших множественных узлах и тормозят секрецию гинадотропинов [Акобджанян М.А., Липец В.Я., 1985]. После терапии пролонгированными андрогенами в инъекциях при необходимости можно перейти на сублингвальный прием метилтестостерона в дозе 5—10 мг в день в течение 1—2 мес. (в зависимости от результатов динамического наблюдения за пациенткой).

Противопоказания к применению андрогенов те же, что и для гестагенов, а также гипертензия. Омнандрен-250 и сустанон-250 применяют для лечения климактерического синдрома, поэтому, если гипертензия не превышает 150/90—160/100 мм рт. ст. и носит транзиторный характер, эти препараты

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

могут способствовать нормализации АД. Андрогены не показаны при значительном превышении массы тела, заболеваниях сердца, вызывающих отеки, так как андрогены способствуют задержке жидкости. Вирилизация при приеме андрогенов в указанных дозах выражается в незначительной охриплости голоса и гипертрихозе, которые исчезают после окончания лечения.

Лечение климактерических кровотечений не ограничивается гормональной терапией. Однако следует помнить, что кровоостанавливающая и угеротоническая терапия носит только вспомогательный характер.

Как отмечалось, климактерические кровотечения часто наблюдаются у женщин с эндокринными и метаболическими нарушениями. Поэтому уже на первом этапе лечения в стационаре необходимо тщательное обследование для выявления нарушений функции поджелудочной и щитовидной желез, печени, липидного, углеводного обмена. С этой целью исследуют гликемическую кривую с нагрузкой глюкозой (1 г глюкозы на 1 кг массы тела), содержание холестерина, ЛПНП, протромбина, фибриногена, поглощение <sup>51</sup>Cr щитовидной железой, проводятся печеночные пробы, эхография печени и желчного пузыря.

Обязательной является коррекция обменно-эндокринных нарушений — прежде всего ожирения, гипергликемии и гипертензии. Рекомендуется определенный пищевой режим с ограничением жиров до 80 г в сутки, заменой 50 % животных жиров растительными, содержащими ненасыщенные жирные кислоты; ограничением углеводов до 200 г, свободной жидкости до 1,5 л, натрия хлорида до 10 г при нормальном содержании белков. Прием пищи должен быть не реже 4 раз в день небольшими порциями, что способствует отделению и эвакуации желчи. Для коррекции метаболических осложнений рекомендуются гиполипидемические (полиспонин, цетамифен, мисклерон); гиполипотензивные (линетол, арахиден), липотропные (метионин, холина хлорид) препараты. При снижении функции щитовидной железы в сочетании с ожирением назначают краткие курсы тиреоидина по 0,1 г 3 раза в день в течение 3 дней с трехдневным интервалом, всего 5—8 курсов. Необходима также витаминотерапия (аскорбиновая кислота, ретинола ацетат, пиридоксин). Коррекцию функции поджелудочной железы проводят в соответствии с рекомендациями диетолога. По показаниям назначают гипотензивную и антианемическую терапию.

Основными условиями эффективной терапии климактерических кровотечений в пременопаузальном возрасте являются:

- установление гистоструктуры эндометрия;
- выявление сопутствующей генитальной патологии;
- выявление эндокринных заболеваний и метаболических нарушений, их медикаментозная и диетическая коррекция.

Рецидивы кровотечений в этом возрасте после проведенной гормональной терапии чаще всего являются следствием недиагностированной органической патологии (подслизистые миоматозные узлы, полипы эндометрия, аденомиоз, новообразования яичников). Косвенным доказательством органических причин кровотечений является неизменная или атрофическая слизистая оболочка матки, обнаруживаемая при повторных выскабливаниях эндометрия. Причиной неэффективности гормонального лечения может быть неправильный выбор дозы препарата или индивидуальная реакция на него. Рецидивы климактерических кровотечений наблюдаются при применении недостаточных доз гестагенов или прекращении курса лечения до его завершения. При

применении 17-ОПК даже в рекомендуемых дозах некоторые женщины жалуются на длительные умеренные кровянистые выделения из половых путей. Это связано с нарушением контроктильности миометрия, отеком мышечной стромы и волокон, особенно в начале лечения. В этих случаях нельзя прекращать лечение, наоборот, для ликвидации этих явлений следует увеличить дозу 17-ОПК.

Хороший эффект получен при использовании метода криодеструкции гиперплазированного эндометрия с использованием специальных приборов, работающих по принципу принудительной циркуляции жидкого азота [Грищенко В. И., 1982; Запорожан В. Н., 1988; Вихляева Е. М., 1985]. После криодеструкции эндометрия нормализуется содержание цитозол-рецепторов Ег в эндометрии, что препятствует его пролиферации. Криодеструкция эндометрия не имеет противопоказаний и дает стойкий терапевтический эффект. Этот метод, несомненно, облегчит состояние женщин пременопаузального возраста, страдающих маточными кровотечениями, которым противопоказана гормональная терапия.

#### 4.2.4. Кровянистые выделения в постменопаузе

В постменопаузальном периоде жизни женщины кровянистые выделения из половых путей следует рассматривать как грозный симптом злокачественного новообразования, поэтому необходимо немедленное и тщательное обследование больной.

Наиболее частой причиной являются кровотечения из эрозированных раковой опухолью сосудов шейки или тела матки. Значительно реже кровотечения могут быть следствием гормонально-активных опухолей яичников — гранулезоклеточных или гранулезно-текаклеточных.

Диагностика рака шейки матки и рака эндометрия в современной клинике сложности не представляет: для этого достаточно осмотр шейки, биопсия ее ткани или раздельное диагностическое выскабливание шейки и тела матки с гистологическим исследованием соскоба. Диагностика гормонально-активных опухолей сопровождается известными трудностями, поскольку они не достигают крупных размеров и отличаются медленным ростом. Ткань этих опухолей синтезирует эстрогены (клетки гранулезы и тека клетки), вызывающие феминизирующие симптомы. К ним относится не соответствующее возрасту состояние вульвы и влагалища. Слизистая оболочка влагалища утолщается, в ней появляются клетки промежуточного типа и клетки с пикнотическим ядром; в цервикальном канале скапливается прозрачная слизь. В эндометрии также наблюдаются пролиферативные и даже гиперпластические процессы — железисто-кистозная гиперплазия, атипичная гиперплазия, железистые полипы [Железиев Б. И., 1982].

Если опухоль существует длительно (а она, как было отмечено, отличается длительным ростом), то под влиянием эстрогенов могут появиться такие признаки, как восстановление эластичности кожи, улучшение трофики ногтей, волос. Это придает женщинам молодой вид, не соответствующий возрасту и в то же время является клиническим симптомом феминизирующей опухоли. Особую ценность в диагностике подобных опухолей яичников имеет эхография, позволяющая выявить увеличение яичников. Увеличение размеров яичников в постменопаузальном периоде в сочетании с кровянистыми выделениями из матки и особенно описанными признаками омоложения позволяет с уверенностью диагностировать эстрогенпродуцирующую опухоль яичников и ставить вопрос об оперативном

вмешательстве. Частота злокачественных гранулезоклеточных опухолей колеблется от 10 до 33 %. И. С. Краевская (1978) относит их к злокачественным новообразованиям.

Кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе могут возникнуть при заболеваниях влагалища. Речь идет о сенильных кольпитах. Атрофические процессы, развивающиеся вследствие возрастного дефицита эстрогенов, приводят к истончению слизистой оболочки влагалища, в результате чего в ней образуются трещины, которые легко инфицируются и изъязвляются. Кровянистые выделения при сенильных кольпитах всегда скудные. У женщин, живущих половой жизнью, возникают эрозии и петехии на слизистой оболочке влагалища.

Необходимо прежде всего исследовать флору влагалища и при необходимости устранить присоединившуюся инфекцию. При этом эффективны дезинфицирующие эмульсии и мази, например 1 %, 5 % или 10 % эмульсия синтомицина, грамицидиновая паста, левориновая мазь и т.д. Быстрое заживление трещин при сенильных кольпитах наступает при назначении мазей с добавлением эстрогенов. Такая мазь может быть приготовлена добавлением 1 мл 0,1 % масляного раствора эстрадиола дипропионата или 1 мл 0,1 % масляного раствора фолликулина к синтомициновой эмульсии (доза препаратов рассчитана на 10 г эмульсии). Смазывание производят ежедневно в течение 7—10 дней. Эстрол в таблетках также оказывает хороший эффект на слизистую оболочку влагалища. Достоинством препарата является его выраженное избирательное действие на слизистую оболочку влагалища. Эстрол назначают по 0,5 мг 2 раза в день в течение 10—12 дней одновременно с дезинфицирующими мазями.

Маточные кровотечения у женщин в постменопаузе, в отличие от кровотечений в другие периоды жизни, когда активно функционируют яичники, следует рассматривать как кровотечения, имеющие органическую причину. Среди этих причин первое место занимают злокачественные опухоли половых органов, что требует особой осторожности врача-гинеколога.

### **4.3. ЯТРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ**

#### **Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза**

По мере расширения применения эстроген-гестагенных контрацептивов появились сообщения о так называемом синдроме гиперторможения гонадотропной функции гипофиза, проявляющемся аменореей, ановуляцией в течение 3—6 мес. и более после отмены оральных контрацептивов (ОК). Частота этого синдрома составляет 16—30 % от общего числа больных вторичной аменореей. У женщин, прекративших применение ОК, частота возникновения аменореи составляет 0,7—0,8 %.

В последние годы выделена подгруппа синдрома гиперторможения, которая проявляется аменореей-галактореей и встречается у 22,3 % больных из общего числа женщин с синдромом гиперторможения.

Зависимости между длительностью применения эстроген-гестагенных препаратов, соотношением эстрогенов и гестагенов в них и частотой возникновения синдрома гиперторможения обнаружить не удалось. В то же время четко установлено, что синдром гиперторможения чаще развивается у женщин, в анамнезе которых имеются указания на позднее менархе и длительную дисфункцию яичников. Данный синдром чаще развивается у женщин, при-

нимающих одновременно препараты фенотиазинового ряда, резерпин, наркотики.

**Патогенез.** Существуют различные точки зрения на механизм возникновения синдрома гиперторможения гонадотропной функции гипофиза. Предполагалось, что отрицательное воздействие эстроген-гестагенных препаратов осуществляется на уровне матки и яичников. По мере расширения знаний о механизме действия комбинированных оральных контрацептивов менялись и представления о патогенезе данного заболевания. Для понимания патогенеза синдрома важными являются данные об анатомо-функциональном состоянии основных звеньев системы гипоталамус — гипофиз — яичники — матка после длительного воздействия "эстроген-гестагенов.

При гистологическом исследовании эндометрия, полученного при выскабливании после отмены ОК, применяемых в течение нескольких лет, были обнаружены гипогшастические процессы.

У некоторых больных с синдромом гиперторможения выявлена неактивная пролиферация или даже атрофия эндометрия. I. Rifkin и соавт. (1972) наблюдали фиброз эндометрия у 10 больных с синдромом гиперторможения, причем гистероскопическая картина напоминала синдром Ашермаиа. Механизм возникновения выраженных атрофических изменений эндометрия при синдроме гиперторможения не совсем ясен. Можно предположить, что у этих больных до применения эстроген-гестагенных препаратов имелаь определенная функциональная неполноценность эндометрия.

Несколько лет назад предполагали первичное влияние эстроген-гестагенов на яичники, поэтому для выяснения анатомо-функционального состояния яичников при синдроме гиперторможения производили лапароскопию и определяли содержание гормонов яичников в плазме. При лапароскопии выявлено уменьшение яичников в размере почти наполовину, заметное утолщение капсулы, уменьшение числа примордиальных фолликулов. К сожалению, величина яичников до применения ОК у этих больных не была исследована.

Можно предположить, что в результате воздействия эстроген-гестагенов на яичники чувствительность яичников к гонадотропинам менялась, они не способны были бы ответить и на экзогенные гонадотропины. Данное предположение не было подтверждено, так как при введении соответствующих доз гонадотропинов под контролем определения уровня эстрогенов в плазме происходила овуляция. Таким образом, уменьшение яичниковой чувствительности к гонадотропинам не объясняет возникновения аменореи после отмены ОК.

Для исключения анатомических изменений гипофиза изучали состояние турецкого седла, при этом увеличения его размеров при синдроме гиперторможения не отмечено. Хорошо известно, что у женщин с маленькими размерами турецкого седла при неблагоприятных воздействиях чаще возникают различные эндокринопатии. Так, у 90 % больных с послеродовым гипопитуитаризмом турецкое седло имеет малые размеры, причем у каждой второй больной диагностировано «ювенильное» турецкое седло [Серов В. Н., 1978]. По нашим наблюдениям, у 10 из 15 больных с синдромом гиперторможения также выявлены малые размеры турецкого седла. Следовательно, можно предположить наличие врожденной «готовности» гипофиза к возникновению патологического состояния в ответ на длительное воздействие неблагоприятных факторов и, в частности, на блокирующее влияние эстроген-гестагенных препаратов.

Секреция гонадотропинов при синдроме гиперторможения, как правило, снижена, и овуляторных пиков не наблюдается. В настоящее время большинство исследователей полагают, что синдром гиперторможения развивается в результате избирательной гипоталамо-гипофизарной недостаточности под влиянием длительного непрерывного торможения секреции гонадотропинов эстроген-гестагенами, остающегося и после их отмены. Отрицательное влияние на яичники и матку является вторичным — в результате торможения гонадотропной функции гипофиза. Вполне возможно, что в случаях возникновения синдрома гиперторможения имела место нераспознанная недостаточность гипоталамо-гипофизарной системы. Косвенным подтверждением этого является положительный эффект лечения кломифеном и гонадотропинами больных с этим синдромом.

В зависимости от степени торможения гонадотропной функции гипофиза отмечается различная тяжесть клинического течения синдрома гиперторможения. При полном торможении реакция эндометрия на прогестерон и циклическую гормонотерапию отсутствует, что, возможно, связано с атрофическими изменениями эндометрия или нечувствительностью его к гормонотерапии. При умеренном торможении гонадотропной функции гипофиза лечения гестагенами может быть достаточно для стимуляции функции яичников, но не для стимуляции овуляции; у больных наблюдается менструальноподобная реакция.

J. Hallor (1972) указывает на различный генез аменореи, возникшей в период приема эстроген-гестагенов и после их отмены. Если аменорея возникает в период приема ОК и у женщины не отмечается менструальноподобной реакции после их отмены и при этом выявляются «скрытые» циклы, то это расценивается автором как маточная форма аменореи. Возможно, имеется повышенная чувствительность эндометрия к стероидам. В таких случаях показана отмена препаратов, после чего наступает самостоятельная быстрая нормализация менструальной функции. Если длительность аменореи превышает 3—6 мес., это состояние следует расценивать как истинный синдром гиперторможения.

При аменорее-галакторее как проявлении синдрома гиперторможения не следует забывать об аденоме гипофиза. При аменорее-галакторее после отмены препаратов обнаруживается резкое повышение уровня пролактина в крови, снижение секреции гонадотропинов, снижение содержания эстрогенов в крови. Интересно отметить, что содержание жира в отделяемом из молочных желез в 10 раз превышает жирность молока во время лактации.

Важное значение для понимания механизма возникновения аменореи-галакторее после отмены эстроген-гестагенов имеет исследование катехоламинов ЦНС и их роли в регуляции гонадотропной функции гипофиза. Возможно, синдром гиперторможения, сопровождающийся галактореей-аменореей, возникает в результате истощения катехоламинов в нейронах гипоталамуса, вследствие чего блокируется выделение РГ ЛГ и усиливается выделение пролактина.

Прежде чем выбрать метод лечения, необходимо провести дифференциальную диагностику между опухолью гипофиза, ранним патологическим климаксом, поликистозными яичниками и маточной формой аменореи. Показаны определение содержания эстрогенов, тестостерона и гонадотропинов в плазме, экскреции 17-КС с мочой, функциональные пробы с прогестероном, эстрогенами и прогестероном, кломифеном и др.



В зависимости от клинической картины и результатов обследования больные лечение синдрома гиперторможения включает циклическую гормонотерапию (кломифен, гонадотропины, препараты, тормозящие секрецию пролактина).

Эффективными средствами патогенетической терапии являются кломифен и гонадотропины [Rifkin I. et al., 1972]. Кломифен более эффективен при нормальном или незначительно сниженном уровне эндогенных эстрогенов. Доза кломифена составляет 50—150 мг в день в течение 5 дней — с 5-го по 9-й день менструальноподобной реакции. Лечение проводят в течение 1—6 циклов; суточную дозу препарата повышают постепенно.

Лечение гонадотропинами (пергонал, хорионический гонадотропин и др.) проводят при отсутствии эффекта от терапии кломифеном. Лечение хорионическим гонадотропином можно комбинировать с приемом кломифена.

Имеются сообщения о положительном влиянии терапии глюкокортикоидов при синдроме гиперторможения. Точный механизм их действия при данном синдроме неясен, хотя существует несколько теорий, пытающихся объяснить его. Вполне возможно, что у больных с положительным эффектом от терапии глюкокортикоидами имелось состояние, пограничное с дисфункцией коры надпочечников.

Лечение галактореи-аменореи состоит в приеме парлодела. Есть сведения об успешном применении внутриматочных контрацептивов при «аменорее после пиллюль». Вполне возможно, что положительный эффект является следствием снятия психогенного фактора — страха наступления беременности после отмены ОК. Н.Б.Антипиной (1982) показана активация гонадотропной функции гипофиза у женщин с внутриматочными спиралями, хотя механизм возникновения данной активации неясен.

Прогноз при синдроме гиперторможения благоприятный. У большинства больных менструальная функция восстанавливается самостоятельно, без лечения, и около 30 % нуждаются в комплексном лечении.

Реальной профилактикой синдрома гиперторможения является тщательный отбор женщин перед назначением эстроген-гестагенных препаратов с контрацептивной и лечебной целью. Необходимо учитывать наличие и длительность нарушения менструальной функции, позднее менархе, размеры турецкого седла, необходимость одновременного приема резерпина и препаратов фенотиазинового ряда.

До настоящего времени не решен вопрос о влиянии длительности преме-ния и дозах эстроген-гестагенных препаратов. На наш взгляд, ясно одно: чем больше доза и длительность приема препаратов, тем чаще развивается синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза.

## **4.4. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ НЕУСТАНОВЛЕННОГО ГЕНЕЗА**

### **4.4.1. Синдром резистентных яичников**

Синдром резистентных яичников (СРЯ) — комплекс патологических симптомов, возникающих у женщин моложе 35 лет и характеризующихся аменореей (первичной или вторичной), бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, макро- и микроскопически не измененными яичниками и высоким уровнем гонадотропинов. Это так называемый фолликулярный тип недостаточности яичников, или «иемые», нечувствительные (рефрактерные) яичники.

Частота синдрома резистентных яичников составляет от 1,9—3,4 до 10% среди всех форм аменореи [Van der Merwe L., 1981].

Этиология. Причины развития СРЯ не установлены. Имеются данные о роли ятрогенных факторов — радиорентгенотерапии, цитотоксических препаратов, иммунодепрессантов, а также оперативных вмешательств на яичниках. Поражение ткани яичника при туберкулезе, паротите, саркоидозе, актиномикозе и пр. может способствовать развитию резистентных яичников.

Много сторонников имеет аутоиммунная теория развития СРЯ. Гипергонадотропная аменорея может наблюдаться в сочетании со многими аутоиммунными заболеваниями: болезнью Хашимото, миастенией, гипопаратиреозом, злокачественной анемией, алопецией, аутоиммунной гемолитической анемией, тромбоцитарией пурпурой. Однако W.W. Fang и соавт. (1982) не обнаружили различий в уровнях IgG, IgA, IgM в сыворотке крови больных с СРЯ в сочетании с аутоиммунными заболеваниями и без них. В то же время сыворотка крови больных с аутоиммунными заболеваниями оказывала выраженное блокирующее влияние на связывание ФСГ с рецепторами. Это указывает на возможное присутствие антител, блокирующих гонадотропные рецепторы яичников. При гистологическом исследовании яичниковой ткани больных с аутоиммунными заболеваниями обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию в развивающихся фолликулах. Полагают, что развитие СРЯ может быть связано с дефектом ФСГ-рецепторного аппарата.

Существование резистентности яичников к большим концентрациям эндогенных гонадотропинов позволяет предполагать аномальность молекул ФСГ или отсутствие его биологической активности. Установлено, что существует иммунология ее к (определяемые радиоиммунологическим методом) и биологически активные гонадотропины [Cianzzi L., 1982]. Вполне возможно, что определяемые в сыворотке крови гонадотропины лишь иммунологически активны. В связи с этим необходимо определение биологической активности гонадотропинов у женщин с СРЯ.

Имеется также предположение, что гипоталамо-гипофизарная дисфункция также может способствовать развитию резистентных яичников.

Установлено, что взаимодействие гонадотропных гормонов с рецепторами яичниковой ткани также находится под влиянием локальных «регуляторов», вырабатываемых в яичнике. Из фолликулярной жидкости яичников человека выделен фактор, тормозящий связывание ФСГ с рецепторами в клетках гранулезы, — ингибитор связывания ФСГ. Этот фактор является полипептидом и содержится не только в фолликулярной жидкости, но и в крови [Chasi S. et al., 1980].

В яичнике обнаружены также РГ ЛГ-подобные овариальные гонадокринины — ингибиторы лютеинизации гранулезы и созревания гамет [Ying S. Y., 1981]. Полагают, что гонадокринины личинка могут регулировать процесс атрезии фолликулов в функционирующем яичнике. Диффузия гонадокринина из развивающегося фолликула может быть фактором, тормозящим развитие окружающих фолликулов.

Помимо, изучение природы собственно яичниковых факторов, принимающих участие в регуляции функции яичников, поможет в определенной степени познать сущность процессов, лежащих в основе развития резистентности яичников.

Клиническая картина, диагностика. Анализ генеалогических данных показал, что в родословных больных с СРЯ отмечены гипергонадотропная первичная аменорея (у 25 %), зоб Хашимото (у 3,8 %), вторичная аменорея (у 11,1 %), олигоменорея (у 11,1 %). При цитогенетиче-

ском исследовании патологии не выявлено: половой хроматин составлял 17—19%, кариотип у всех обследованных — 46.XX [Кириллова Е. А., Сметник В. П., 1988].

У 85 % больных с резистентными яичниками при рождении отмечалась низкая масса тела, а также большое число перенесенных заболеваний в детстве (сочетание 3—6 инфекционных заболеваний в течение короткого периода времени).

Начало заболевания большинство больных связывают со стрессовыми ситуациями, тяжелыми вирусными инфекциями, приемом больших доз сульфаниламидных препаратов и пр.

Первая менструация у этих больных, как правило, наступила своевременно. Аменорея появлялась через 5—10 лет после менархе, однако у 84 % больных в дальнейшем отмечались эпизодические менструации. Беременности и роды были лишь у 5 % больных [Хдайб Ф., 1988].

Эти больные, как правило, правильного телосложения, удовлетворительно-го питания, с хорошо развитыми вторичными половыми признаками. Периодически у них отмечаются редкие «приливы» жара, к голове. Молочные железы хорошо развиты, довольно часто наблюдается железисто-кистозная мастопатия.

При обследовании с применением тестов функциональной диагностики отмечается гипофункция яичников: феномен зрачка +, но может быть и ++, КПИ колеблется от 0 до 25 %.

При гинекологическом исследовании, а также по данным ультразвукового сканирования или лапароскопии матка уменьшена, яичники средней величины или несколько уменьшены.

Уровень Ег в плазме крови снижен и соответствует таковому стадии ранней пролиферации. Сопоставление уровней некоторых гормонов в периферической крови и в крови, оттекающей из яичниковой вены, показало повышение уровней Ег (в 3—4 раза), тестостерона (в 3—10 раз) и кортизола (в 1,5—2 раза) в яичниковой вене [Хдайб Ф., 1988]. Эти данные свидетельствуют об активности стероидогенеза в яичниках. Создается впечатление, что яичники функционируют в своем собственном ритме и стероидогенез не подчиняется воздействию гонадотропинов.

Содержание гонадотропинов всегда повышено: уровень ФСГ достигает 37—96 МЕ/л, ЛГ—32—136 МЕ/л. Уровень пролактина, как правило, соответствует норме.

Большую диагностическую ценность имеют гормональные функциональные пробы. Проба с прогестероном может быть сначала положительной (у 84 % больных), а в последующем — отрицательной [Сметник В. П., 1988; Fauser J. et al., 1986]. Проба с кломифеном чаще отрицательная, но бывает и положительная. Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная, с микродозами эстроген-гестагенных препаратов (1/4 таблетки бнсекурина или нон-овлона в день в течение 21 дня)—всегда положительная. Менструальноподобная реакция может возникнуть даже через 10—15 дней после начала приема микродоз препарата.

Реакция гонадотропной функции гипофиза на введение люлиберина и эстрогенов имеет адекватный характер: снижение уровня ФСГ при введении эстрогенов и повышение уровней ФСГ и ЛГ в ответ на введение люлиберина. Эта проба указывает на сохранность механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми стероидами [Хдайб Ф., Сметник В. П., 1988].

Большинство авторов считают, что диагноз СРЯ может быть поставлен только при гистологическом исследовании яичников. С этой целью производится лапароскопия яичников с их биопсией и последующим гистологическим исследованием биоптата.

Как правило, у больных СРЯ при осмотре в яичниках обнаруживаются просвечивающие фолликулы, что подтверждается гистологическим исследованием биоптатов.

Основные критерии диагностики синдрома резистентных яичников:

- аменорея первичная или вторичная;
- эпизодические приливы и менструальноподобные выделения;
- высокие уровни ФСГ и ЛГ плазмы крови;
- низкие уровни эстрогенов плазмы крови;
- первая проба с прогестероном чаще положительная, но в последующем — отрицательная;
- положительная проба с эстроген ами-гестагенами в циклическом режиме или с микродозами (74 таблетки) комбинировали ых эстроген-гестагенных препаратов (например, бисекурин, нон-овлон);
- при УЗИ, лапароскопии яичники и матка средних размеров или несколько уменьшены;
- в биоптатах яичников обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы.

Дифференциальный диагноз следует проводить с гипогонадотропным гипогонадизмом, синдромом истощения яичников, «чистой» формой дисгенезии гонад и с аденомой гипофиза, особенно гонадотропин-секретирующей (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Дифференциальная диагностика гипергонадотропных аменорей

Клинические проявления	Синдром резистентных яичников	Синдром истощения яичников	Дисгенезия гонад
Аменорея	Аменорея первичная или вторичная после регулярных менструальных циклов или редкие эпизодические менструации	Аменорея после периода регулярной менструальной и репродуктивной функции	Аменорея первичная или вторичная после нескольких нерегулярных менструаций
«Приливы»	Могут быть невыраженные «приливы»	Выраженные «приливы», повышенная потливость, снижение трудоспособности. На фоне приема гормональной терапии — исчезновение «приливов», улучшение состояния	«Приливы» нет или могут возникать после отмены гормональной терапии
Сухость во влагалище	Непостоянно	Сухость во влагалище	Редко
Проба с прогестероном	Положительная в 84% случаев	Отрицательная	
Проба с пергоналом	Может быть положительной		

Окончание табл. 4.12

Клинические проявления	Синдром резистентных яичников	Синдром истощения яичников	Дисгенезия гонад
Проба на циклическую гормональную терапию	Положительная		
Фенотип	Женский		Недоразвитие вторичных половых признаков; их формирование отмечается на фоне приема циклической гормонотерапии
Генотип	46,XX		Мозаицизм делеции, транслокации, моногенные мутации
Половой хроматин	В пределах нормы		Снижен
Гоиадотропины плазмы крови (ФСГ, ЛУ)	Высокие		
Пролактин плазмы крови	Снижен или нормальной величины	Снижен	
I Эстрадиол плазмы крови	Снижен		
Размеры матки и яичников по данным УЗИ и левом-перитонеума	Матка уменьшена, яичники нормальных или уменьшенных размеров	Гипоплазия матки, резкое уменьшение размеров яичников	Матка и яичники в виде тяжей
Лапароскопия	В яичнике обнаруживаются просвечивающие фолликулы	Яичники желтого цвета, морщинистые	Яичники в виде тяжей
Гистологическое исследование биоптатов I яичников	Наличие фолликулов	Отсутствие фолликулов	

Лечение больных СРЯ представляет большие трудности, так как этиология и патогенез точно не установлены. Этим, видимо, объясняется множество применяемых методов лечения. Имеются единичные сообщения о беременности, возникшей при лечении эстрогенами и завершившейся родами. Полагают, что блокада эндогенных гонадотропинов эстрогенами способствует ребаунд-эффекту после отмены их. Эстрогены также увеличивают количество гонадотропных рецепторов в яичниках и таким образом, возможно, усиливают реакцию фолликулов на эндогенные гонадотропины.

Имеются единичные сообщения о положительном эффекте циклической гормонотерапии, кломифена.

V.W.Cargol (1982) предложил лечить этих больных следующим образом. Первый этап: при положительной гестаген-кломифеновой пробе продолжать лечение кломифеном; второй этап: при положительной пробе с геста генами

и отрицательной с кломифеном следует пытаться проводить стимуляцию функции яичников кломифеном в сочетании с хориальным гонадотропином. Имеются сообщения об использовании аналогов люлиберина [Fleming A. et al., 1982].

Данные об эффективности лечения больных СРЯ гонадотропинами противоречивы. Одни авторы отмечали увеличение фолликулов на фойе введения ФСГ и ЛГ и даже наступление менструальноподобных выделений, но беременности не наблюдали. Вместе с тем, как сообщают Ф. Хдайб и В. П. Сметник (1988), на фойе терапии гонадотропинами отмечается лишь рост фолликулов без увеличения уровня эстрогенов крови. Этот факт требует дальнейшего изучения; возможно, это так называемые пустые фолликулы.

Появились сообщения об успехе экстракорпорального оплодотворения яйцеклетки донора и переносе ее в полость матки женщин с яичниковой недостаточностью.

В заключение следует отметить, что разные подходы к терапии больных СРЯ объясняются отсутствием ясности в патогенезе данного синдрома. Поэтому довольно часто лечение таких больных проводится эмпирически.

#### 4.4.2. Синдром истощения яичников

Синдром истощения яичников (СИЯ) — это комплекс патологических симптомов (аменорея, бесплодие, «приливы» жара к голове и верхней части туловища, повышенная потливость и др.), возникающий у женщин моложе 37—38 лет, у которых в прошлом были нормальные менструальная и репродуктивная функции [Сметник В. П., 1980].

Для характеристики этого патологического состояния существует множество терминов: «преждевременный климакс», «преждевременная менопауза», «преждевременная недостаточность яичников» и др. Термины «преждевременный климакс» или «преждевременная менопауза», безусловно, указывают на необратимость процесса, но использование их для характеристики патологического состояния у молодых женщин неоправданно.

Термин «преждевременная недостаточность яичников» указывает на патологический процесс в яичниках, но не раскрывает его сущность. Кроме того, указание на «недостаточность» функции любого органа всегда предполагает возможность компенсации ее при проведении патогенетической терапии. У больных с СИЯ терапия, направленная на стимуляцию функции яичников, как правило, неэффективна.

Этнология, патогенез. Существует множество теорий, пытающихся объяснить процесс преждевременного истощения яичников. Ведущими причинами считаются хромосомные аномалии — малые врожденные яичники с дефицитом фолликулярного аппарата, пре- и постпубертатная деструкция зародышевых клеток [Bilirer R. et al., 1977], первичное поражение ЦНС и гипоталамической области, аутоиммунные расстройства — генерализованный аутоиммунный диатез [Moraes-Ruchsen M. et al., 1972].

Установлено, что различные неблагоприятные воздействия в период развития плода (радиация, различные лекарственные препараты и химические вещества, неблагоприятное течение беременности) могут привести к повреждению гонад и замещению их соединительной тканью [Касаткина Э. П., 1976]. Поражение фолликулярного аппарата яичников может быть вызвано вирусом гриппа и краснухи, гемолитическим стрептококком, голоданием, гипо- и авитаминозом [Малеева Е. и др., 1975; Кватер Е. И. и др., 1977].

Установлено, что в возникновении СИЯ играют роль множество факторов, как средовых, так и наследственных [Сметник В. П., 1980]. У подавляющего большинства (90 %) больных выявлено действие неблагоприятных факторов еще в период внутриутробного развития, в пре- и пубертатных периодах: токсикозы беременных, экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве, голодание в военное и послевоенное время. Начало заболевания часто связано с тяжелыми стрессовыми ситуациями, инфекционными заболеваниями, воздействием рентгеновских лучей или химических веществ.

Анализ генеалогических данных показал, что у 46 % больных родственницы первой и второй степени родства отмечали нарушение менструальной функции: аменорею, олигоменорею, позднее менархе и сравнительно часто ранний климакс (38—42 года). Эти данные указывают на семейную концентрацию генов, ответственных за проявление патологического состояния. Видимо, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекция и интоксикация, стрессы и пр.) могут способствовать атрезии фолликулярного аппарата яичников.

Следовательно, СИЯ — мультифакториальное заболевание, в возникновении которого могут иметь определенное значение генные факторы, но доминирующую роль, по-видимому, играют средовые факторы.

Клиническая картина, диагностика. Как правило, менархе у больных с СИЯ наступает своевременно, менструальная и репродуктивная функции не нарушаются в течение 12—20 лет. Заболевание начинается либо с аменореи, либо с олигоменореи с последующей стойкой аменореей. «Приливы» жара к голове начинаются через 1—2 мес. после прекращения менструации, затем присоединяются слабость, головная боль, быстрая утомляемость, боль в сердце, снижается трудоспособность.

Все больные с СИЯ правильного телосложения, удовлетворительного питания, типично женского фенотипа. Функция яичников резко снижена: симптом зрачка всегда отрицательный, базальная температура монофазная, кариопикнотический индекс равняется 0—10 %. Об этом свидетельствуют и данные гормональных исследований: уровень  $E_2$  в плазме крови ниже, чем в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла у здоровых женщин, и практически соответствует уровню содержания этого гормона у молодых женщин после овариэктомии. При метросальпингографии у подавляющего большинства больных отмечается уменьшение размеров матки и резкое истончение ее слизистой оболочки; маточные трубы, как правило, проходимы.

При пневмогистерографии или УЗ-сканировании выявляются яичники, размер которых значительно уменьшен. При лапароскопии обнаруживаются маленькие морщинистые яичники желтоватого цвета, желтое тело отсутствует, фолликулы не просвечивают. При гистологическом исследовании биоптатов яичников фолликулы не обнаруживаются.

Для более углубленного изучения функционального состояния половых желез и реактивности эндометрия используют специфические гормональные пробы с прогестероном и эстрогенами, гестагенами. В ответ на введение прогестерона у всех больных менструальноподобная реакция отсутствует; это может быть следствием как недостаточной эстрогенной стимуляции, так и необратимых органических изменений в эндометрии. На фоне пробы с эстрогенами и гестагенами (в циклическом режиме) у всех больных отмечается улучшение общего состояния и появление менструальноподобной реакции

через 3—5 дней после завершения пробы. Эти данные свидетельствуют о выраженной гипофункции яичников, сохранении чувствительности и функциональной активности эндометрия.

О резервных возможностях гонад можно судить по результатам проб (с гонадотропинами, кломифеном), направленных на стимуляцию функции яичников. На фоне дексаметазона отмечается резкое снижение уровня кортизола в крови, что четко указывает на торможение системы АКТГ — кора надпочечников у больных с СИЯ. При введении хорионического гонадотропина активации функции яичников не отмечается.

Проба с кломифеном (кломистилбегитом) проводится спустя 2—3 мес. после пробы с дексаметазоном или хориогонином. Кломифен назначают по 100 мг в день в течение 5—6 дней. Ответная реакция у всех больных однотипная: отсутствует увеличение кардиоинтервального индекса и повышение базальной температуры, феномен зрачка постоянно отрицательный. Уровень *Eg* до и после пробы не изменяется.

Проба с гонадотропинами (пергоналом), как правило, отрицательна).

Таким образом, при исследовании анатомо-функционального состояния матки и яичников у женщин, имевших в прошлом нормальную менструальную и генеративную функции, выявляются резкое уменьшение размеров яичников, низкое содержание *Eg*, отрицательные пробы, направленные на стимуляцию функции яичников. Все это может свидетельствовать об истощении функции яичников.

Для выяснения состояния высших регулирующих центров репродуктивной системы проводят неврологическое и офтальмологическое обследование, выполняют краниографию, определяют уровень гонадотропных гормонов аденогипофиза: изучают характер электрической активности мозга в состоянии покоя и на фоне гормональных проб с эстрогенами и РГ ЛГ.

При анализе рентгенограмм выраженных изменений костей свода черепа и турецкого седла не обнаруживают. При неврологическом и офтальмологическом обследовании не выявляют также изменений, которые указывали бы на органическое поражение ЦНС.

Уровень гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) резко повышен, особенно ФСГ, содержание которого в 3 раза превышает овуляторный пик и в 15 раз — базальный его уровень у здоровых женщин того же возраста. Содержание ЛГ у больных с СИЯ приближается к его уровню в период овуляторного пика и в 4 раза превышает уровень базальной секреции ЛГ у здоровых женщин. Уровень пролактина у всех больных в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин.

При изучении характера электрической активности мозга у больных СИЯ отмечается редукция  $\alpha$ -ритма: он составляет менее 20 % от количества всех колебаний биопотенциалов. У ряда больных на ЭКГ отмечаются нарушения, характерные для патологии гипоталамических ядер.

У больных с СИЯ уменьшение секреции гонадотропных гормонов после введения эстрогенов свидетельствует о сохранности и функционировании механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарными структурами и половыми стероидами.

В целях выяснения резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы проводят пробу с РГ ЛГ: в ответ на введение РГ ЛГ отмечается увеличение исходно повышенных уровней ФСГ и ЛГ. Таким образом, стимулирующее влияние экзогенного РГ ЛГ у больных с СИЯ такое же, как у здоровых женщин. Несмотря на значительное повышение уровня гонадотропинов после введения РГ ЛГ, учащения «приливов» не наблюдается. Следо-



ительно, при СИЯ резервные способности гипоталамо-гипофизарной системы сохранены. Это позволяет считать, что повышение секреции гонадотропных гормонов у больных с СИЯ возникает вторично, в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников в результате истощения фолликулярного аппарата.

Для больных с СИЯ характерны резкое уменьшение размеров яичников и снижение их стероидогенной функции, вторичное повышение гонадотропной и снижение лактотропной функции аденогипофиза.

В основе развития физиологического климакса и СИЯ лежат разные механизмы. В климактерическом периоде изменяется чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к стероидным гормонам. В яичниках наряду с резким уменьшением запаса фолликулов отмечается резистентность (устойчивость) оставшихся фолликулов к собственным гонадотропным гормонам. Оставшиеся к моменту наступления менопаузы примордиальные фолликулы атрезируются лишь в течение 3—4 лет постменопаузы. Поэтому после назначения больших доз хориогонического гонадотропина в первые 3—4 года постменопаузы могут наблюдаться периоды восстановления овуляции и менструации.

При СИЯ фолликулярный аппарат практически отсутствует, поэтому на стимуляцию яичники не отвечают. В первые годы заболевания функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы не нарушается, в связи с чем отмечается закономерное изменение уровня гонадотропинов в ответ на стимуляцию РГ ЛГ и введение эстрогенов [Сметник В. П., Соколова З. П., 1977].

Ведущими симптомами СИЯ являются: вторичная аменорея, бесплодие, «приливы» жара к голове и верхней части туловища, повышенная потливость, раздражительность, снижение трудоспособности. Одними из основных диагностических критериев СИЯ являются: значительное повышение уровня гонадотропинов, особенно ФСГ, резкое снижение содержания эстрогенов, уменьшение размеров яичников, выявляемое при гинексографии или УЗ-сканировании. При лапароскопии и биопсии яичников отмечается отсутствие в них фолликулов.

Большую диагностическую ценность представляют гормональные пробы, направленные на стимуляцию функции яичников. Эти пробы, как правило, отрицательные. Отрицательная проба с кломпфеном позволяет думать об истощении фолликулярного аппарата яичников.

Довольно ценными для диагностики являются лапароскопия и биопсия яичников, при которых выявляются небольшого размера морщинистые яичники и отсутствие фолликулов. Однако ряд авторов считают, что диагноз «синдром истощения яичников» можно с уверенностью поставить без лапароскопии и биопсии яичников на основании повышения уровня гонадотропинов, резкого снижения уровня эстрогенов, отрицательных реакций на гормональные пробы, направленные на стимуляцию функции яичников.

Отличительной особенностью заболевания является улучшение общего состояния больных на фоне терапии эстрогенными препаратами и отсутствие эффекта при назначении лишь гестагенных препаратов.

СИЯ следует дифференцировать от заболеваний, имеющих схожую симптоматику.

Главным отличием СИЯ от синдрома резистентных яичников является отсутствие вазомоторных симптомов при последнем, умеренная эстрогенная насыщенность, эпизодические самостоятельные менструации. Уровень гонадотропинов умеренно повышен. При пневмогинекографии или УЗ-сканиро-

впнии матка и яичники обычно нормальных размеров. Макроскопически резистентные яичники не изменены. При длительном введении больших доз гонадотропинов у 45 % больных при синдроме резистентных яичников может наблюдаться активация функции яичников.

Аменорею и симптомы климактерического синдрома у женщин моложе 37—38 лет следует расценивать не как преждевременное наступление климакса, а как патологическое состояние, именуемое СИЯ.

Лечение. Поскольку в генезе СИЯ основная роль принадлежит истощению фолликулярного аппарата яичников, лечение, направленное на стимуляцию функции яичников, нецелесообразно и безразлично для здоровья женщины.

Беременность у женщин, страдающих СИЯ, возможна при культивировании ооцитов жищины-донора со сперматозоидами мужа или донора *in vitro* с последующим переносом эмбриона в предварительно подготовленную матку в течение 3—4 циклов женщины с СИЯ. Это выполняется в программе экстракорпорального оплодотворения. До 12 недель беременности назначаются свечи с прогестероном. Согласно данным литературы, как правило, рождаются здоровые дети.

Понятно, что беременность и роды при СИЯ — это лишь эпизод в жизни, функция яичников не восстанавливается. На фоне хронического эстрогендефицитного состояния развиваются уро-генитальные расстройства и поздние обменные нарушения — остеопороз, повышение атерогенных фракций липидов (Сметник В. П., Кузнецов С. Ю., 1994]. Поэтому женщины с СИЯ подлежат обязательному назначению заместительной гормонотерапии до возраста естественной менопаузы и далее. Предпочтение следует давать препаратам, содержащим натуральные эстрогены и гестагены (см. *Климактерические расстройства*, раздел 4.1.10). Возможно использование последнего поколения ОК в повышенной дозе.

Лечение больных СИЯ является также своеобразной профилактикой атеросклероза, инфаркта миокарда, остеопороза, преждевременного старения.

Прогноз у больных СИЯ в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций неблагоприятный.

Больные СИЯ подлежат обязательному диспансерному наблюдению до возраста естественной менопаузы.

## 4.5. ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Остеопороз — разжижение и снижение плотности костной ткани, сопровождающееся уменьшением количества костного вещества в единице объема без существенных изменений соотношения органического и минерального компонентов кости. Остеопороз, соответствующий возрасту и полу, принято называть «простым», нехарактерным для пола и возраста — «ускоренным». [De Lima H. et al., 1981].

Остеопороз наблюдается у подавляющего большинства лиц старшего возраста, что позволяет его считать универсальным признаком старения. По данным ВОЗ, у 30—50 % людей старше 50 лет выявляются остеопоретические изменения и степень выраженности остеопороза примерно в 30 % случаев такова, что может приводить к переломам.

Патофизиология остеопороза. В настоящее время нет единой теории, объясняющей достаточно полно происхождение остеопороза. Постоянно происходящие в кости процессы ремоделирования (разрушения

и синтеза) состоят из сменяющих друг друга резорбции костной ткани остеокластами и синтеза матрикса кости остеобластами с последующей минерализацией, т. е. абсорбцией кальция и фосфора. У женщин до 30–35 лет процесс образования превалирует над резорбцией кости. После 35 лет процесс резорбции активизируется и в климактерическом возрасте становится преобладающим, за счет усиления активности остеокластов. Это обуславливает хрупкость костей и риск переломов при незначительных травмах предплечья, таза, а в постменопаузе — шейки бедра. В процессах синтеза и резорбции костной ткани участвует много факторов. С учетом специфики данного руководства остановимся подробнее на роли эндокринной системы и половых гормонов в развитии остеопороза. Гормон паращитовидных желез — паратиреоидный гормон (ПТГ) усиливает резорбцию кости, активизируя остеокласты. Гормон кальцитонин, образующийся в щитовидной железе, — антагонист ПТГ — усиливает процессы синтеза кости, стимулируя активность остеобластов. Тироксин — гормон щитовидной железы и кортизол — основной гормон коры надпочечников, обладающие, как известно, катаболическими свойствами, усиливают процессы резорбции в костной ткани.

Определенную роль в кальциевом обмене и, следовательно, в развитии остеопороза играет витамин Д, участвующий в регуляции процесса всасывания кальция в кишечнике.

Особую роль в развитии остеопороза по современным представлениям играют эстрогены. В литературе изложены многочисленные данные, не оставляющие сомнений в наличии прямой связи между прекращением гормональной функции яичников (менопаузой, кастрацией) и остеопорозом. До 40 лет частота травматических переломов костей у мужчин и женщин одинакова, в 60 лет у женщин она в 4 раза выше и в дальнейшем еще возрастает. Роль снижения уровня эстрогенов в развитии остеопороза была впервые описана Albright F. в 1941 г. В настоящее время накоплен большой материал, доказывающий, что снижение синтеза эстрогенов является одной из основных причин развития остеопороза у женщин. Защитная роль эстрогенов обусловлена следующими обстоятельствами:

- эстрогены способны ингибировать активность синтеза ПТГ в паращитовидных железах;
- эстрогены способны подавлять катаболический эффект тироксина на костную ткань, усиливая синтез тироксиисвязывающего альбумина;
- остеобласты имеют эстрогенрецепторы, связываясь с которыми эстрогены усиливают синтез остеобластов. В последние годы установлено, что шюгестерон также оказывает антирезорбтивное действие, стимулируя рецепторы остеобластов и блокируя рецепторы этих клеток к глюкокортикоидам, тем самым снижая торможение остеосинтеза [Peck W., 1990];
- эстрогены усиливают абсорбцию кальция костной тканью.

**Диагностика.** Клинические проявления: боли, микро- и макрореломы при минимальной травматизации свидетельствуют о далеко зашедшем процессе. Лечение на этой стадии мало эффективно. Многие годы задачей исследователей был поиск ранних методов диагностики. Первым и наиболее доступным явился рентгенологический. Однако рентгенологические методы констатируют остеопороз при потере костной ткани не менее 30 % (Бухман А. И. и соавт., 1988). Более чувствительны компьютерная томография и абсорбционные методы оценки минеральной плотности костной ткани: моно- и бифотонная абсорбциометрия. Методы определяют степень погло-

нения радиации, проходящей через исследуемую костную ткань и обработку данных компьютером. Эти методы позволяют констатировать потерю плотности кости в пределах 1—2%.

Клиническая картина. Остеопороз развивается постепенно и долгое время может оставаться незамеченным. Характерные симптомы достигают максимума приблизительно через 10—15 лет. Основными клиническими симптомами являются боли в костях, особенно часто встречаются локальные боли в костях поясничного или грудного отдела позвоночника, трансформирующиеся в картину радикулита; отмечаются медленное уменьшение роста с соответствующими изменениями осанки, прогрессирующее ограничение двигательной функции позвоночника, потеря массы тела. Эти больные нередко длительное время лечатся без достаточного эффекта по поводу «радикулита», ошибочно диагностированной миеломной болезни, метастазов злокачественной опухоли, множественных травм позвоночника и т.д.

Риск развития остеопороза выше у женщин с малой массой тела, у курящих, потребляющих алкоголь, у лиц с гипострогией в анамнезе [Wasnick R. et al., 1985]. В постменопаузе, после кастрации меняется источник и характер циркулирующих в крови эстрогенов, они образуются экстрагонально из предшественников андрогенов. Степень этого превращения зависит в какой-то степени и от избытка содержания жира в организме, так как в жировой ткани содержится ферментные системы, ароматизирующие андрогены в эстрогены. Этим, вероятно, можно объяснить более высокий риск развития остеопороза у женщин с низкой массой тела.

С 1989 по 1994 г. под нашим руководством была выполнена серия работ по изучению клиники и лечению остеопороза у женщин в условиях дефицита эстрогенов после овариэктомии, при аменорее и в постменопаузе.

Установлено, что после овариэктомии у женщин репродуктивного возраста темпы резорбции кости, т.е. потерн плотности костной ткани, в первое пятилетие после операции составляют  $3,5 \pm 0,5$  % в год. В последующие 5 лет, т.е. через 6—10 лет после овариэктомии, скорость потери костной ткани уменьшается до  $1,9 \pm 0,6$  % в год. При этом если в первое пятилетие резко возрастает уровень кальция в крови и экскреция его с мочой, то во второе пятилетие уровень кальция в крови и моче снижается. Эти изменения происходят на фоне постоянно низкого (постменопаузального) уровня эстрадиола, не изменяющегося после удаления яичников. В то же время наблюдается относительное повышение содержания тестостерона и снижение уровня кортизола в крови [Юренева С. В., 1994]. Очевидно, эти два обстоятельства играют роль в замедлении темпов остеопороза через 5 лет после овариэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте. При изучении эстрогендефицитной патологии (дисгенезии гонад, синдрома истощения яичников, синдрома резистентных яичников) у женщин в возрасте до 33 лет Кузнецовым С. Ю. (1993) установлены следующие закономерности. Дефицит эстрогенов более всего выражен у пациенток с дисгенезией гонад, несколько меньше при синдроме истощения яичников и менее всего при синдроме резистентных яичников. В соответствии с этим наибольшее снижение плотности костной ткани было выявлено при дисгенезии гонад и соответствовало этим показателям женщин после овариэктомии того же возраста. В меньшей степени плотность кости была снижена при истощении и менее всего при резистентных яичниках.

При изучении постменопаузального остеопороза [Краснопольская К. В., 1993] было выявлено, что у женщин частота переломов после 65 лет больше, чем у мужчин, в четыре раза. Применяя статистические методы прогнозирования, показано, что 35,4 % женщин, доживших до 65 лет, перенесут переломы костей. Эти данные — неоспоримое свидетельство того, что проблемы остеопороза требуют внимания. Прогрессирование процесса потери плотности костной ткани в постменопаузе не сопровождается снижением уровня эстрогенов. Уровень их в постменопаузе остается монотонно низким и не коррелирует с процессами, происходящими в костной ткани. Очевидно, уменьшается число рецепторов эстрогенов в остеобластах, или уровень свободных, не связанных с глобулинами, эстрогенов. Нельзя исключить и влияние генетических факторов, определяющих массу костной ткани.

Лечение и профилактика. Основная цель терапии — профилактика переломов кости, риск которых резко возрастает при эстрогендефицитных состояниях, как при физиологическом выключении гормональной функции яичников (постменопауза), патологических состояниях (дисгенезия гонад, истощение и рефрактерность яичников), так и при искусственно созданных (овариэктомия). Профилактика преследует цель повышения массы кости с помощью диеты (кальций, молочные продукты), физических упражнений, исключения таких вредных привычек, как курение, неумеренное потребление кофе, алкоголя.

Терапия остеопороза вследствие эстрогендефицитных состояний у женщин состоит в приеме эстрогенсодержащих препаратов и основана на понимании патогенеза процесса потери костной массы.

Принцип терапии одинаков в любом возрасте при перечисленной выше патологии. Работами, проведенными под нашим руководством и зарубежными исследователями, была показана высокая эффективность эстрогенсодержащих препаратов. Причем установлено, что препараты естественных эстрогенов (сложные эфиры эстрадиола и эстрогены, приготовленные из мочи жеребых кобыл) эффективнее синтетических эстрогенов, содержащихся в современных оральных контрацептивах. Если синтетические эстрогены тормозят процессы деминерализации кости и потерю костной массы, то естественные эстрогены помимо этого усиливают процессы остеосинтеза. Это было убедительно показано в работе Юреновой С. В. (1994) при изучении плотности кости у женщин после овариэктомии, получавших антеовин (синтетический препарат) и дивину (препарат естественных эстрогенов). Сходные данные получены при лечении остеопороза в постменопаузе [Краснопольская К. В., 1993] и при патологических эстрогендефицитных состояниях [Кузнецов С. Ю., 1993]. Оптимальная доза естественных эстрогенов составляет 2 мг эстрадиола или 0,625 мг конъюгированных эстрогенов в день. При использовании синтетических аналогов — 0,2 мкг в день. Поскольку лечение остеопороза процесс длительный, то добавление гестагенов следует признать обязательным во избежание пролиферативного действия на эндометрий. Кроме того, гестагены являются синергистами эстрогенов в действии на костную ткань. Задача эта облегчается тем, что в последние годы препараты эстрогенов выпускаются, как правило, в комбинации с гестагенами. Это касается всех таблетированных препаратов, используемых при лечении климактерических нарушений и контрацепции.

После овариэктомии у женщин репродуктивного возраста особенно эстроген-гестагенсодержащие препараты должны назначаться сразу после операции. Этот же принцип лечения в постменопаузальном возрасте. Если произошел хотя бы один перелом в возрасте старше 45 лет, это является пока-

## **НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

занием для начала лечения с целью блокады процесса потери и стимуляции увеличения массы костной ткани.

К негормональным методам лечения остеопороза относятся препараты класса дифосфоанатов и прежде всего ксидифон. Следует отметить, что эффективность его значительно ниже, чем у эстрогенсодержащих препаратов. Ксидифон тормозит потерю плотности костной ткани, но остеогенез не стимулирует. Это установлено для женщин любого возраста.

К негормональной терапии относится также прием кальция до 1500 мг в сутки, витамина D. Следует предпочитать пищевые продукты, содержащие указанные вещества. Однако, как показали многочисленные исследования, кальций и витамин D эффективны в сочетании с гормонотерапией.

Гормонотерапия не показана только в тех случаях, когда к ней имеются прямые противопоказания. Об ее эффективности свидетельствует такой факт: у женщин, принимавших гормонотерапию в течение 5 лет в постменопаузе, частота перелома шейки бедра и предплечья снижается на 50 %.

Следует также помнить, что применение гормональных препаратов в постменопаузе и после овариэктомии является профилактикой атрофических процессов в урогенитальном тракте, не говоря уже о лечебном эффекте при климактерическом синдроме.

В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович

## **НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**

1 часть

Лицензия № 070600 от 20.08.92

Подписано в печать 13.05.96.

Формат 84x108 '/м. Печать офсетная. Гарнитура «Тип Тайме».

Физ. печ. л. 7,0. Тираж 2500 экз. Заказ № 375.

Отпечатано в С.-Петербургской типографии РАН №1  
199034, С.-Петербург, В.О., 9-я линия. 12.