

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

5
2015

*акушерство
и гинекология*



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИННОЙ
ГИНЕКОЛОГИИ

С П Е Ц Ы П У С К

ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ



1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
4-6 НЕДЕЛЬ

МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ

Реклама

Рег. Номер - П N015325/01 290808 Представительство компании «Юнифарм, Инк.» (США): 115162,
Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, т./факс: +7 (495) 995 7767. www.unipharm.ru
на правах рекламы



UNIPHARM

Эффективная
фармакотерапия. 5/2015.
Акушерство и гинекология.
Спецвыпуск «Актуальные вопросы
эндокринной гинекологии»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»

Н.Ю. АРБАТСКАЯ, В.Е. БАЛАН,

Н.В. ВАРТАПЕТОВА, О.А. ГРОМОВА,

И.О. МАКАРОВ, С.А. ЛЕВАКОВ,

И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

О.А. САПРЫКИНА, И.С. СИДОРОВА,

Н.А. ТАТАРОВА, Е.В. УВАРОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

Агентства медицинской информации «Медфорум»
А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (kakoneva@yandex.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение Т. КУДРЕШОВА

(t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Обзор

- А.С. ГОРЕЛЫШЕВ, И.В. КУЗНЕЦОВА
Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса 4
- Д.И. БУРЧАКОВ
Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы 14
- О.Р. ГРИГОРЯН, Е.Н. АНДРЕЕВА
Синдром поликистозных яичников – отдаленные риски 20

Клинические исследования

- Д.О. САНТА-МАРИЯ ФЕРНАНДЕС, И.В. КУЗНЕЦОВА, Е.П. ГИТЕЛЬ
Комплексная терапия нарушений менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением 26

Клиническая практика

- Г.Н. АЛИМБАЕВА
Синдром Тернера: первичная овариальная недостаточность 34

Лекции для врачей

- И.В. КУЗНЕЦОВА, Н.С. ЗЕМЛИНА, Т.Н. РАШИДОВ, М.А. КОВАЛЕНКО
Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения 42
- М.А. ГЕВОРКЯН, Е.И. МАНУХИНА, С.О. СМИРНОВА, Е.М. КУЗНЕЦОВА
Профилактика формирования функциональных кист 50
- А.Л. ТИХОМИРОВ
Современные принципы терапевтического лечения миомы матки 56
- Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, С.Н. ГАЙДУКОВ, Т.Б. ШАНИНА
Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия 62
- Ю.Б. УСПЕНСКАЯ
Гепатопротекция в гинекологической практике 70

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 5. Obstetrics
and Gynecology. Special Issue
«Actual Problems
of Endocrine Gynecology»

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

Ye. KONEVA

kakoneva@yandex.ru

Contents

Review

- A.S. GORELYSHEV, I.V. KUZNETSOVA
Menstrual Cycle and Energy 'Policy' of the Hypothalamus 4
- D.I. BURCHAKOV
Melatonin – an Adaptogen for Female Reproductive System 14
- O.R. GRIGORYAN, Ye.N. ANDREYEVA
Polycystic Ovary Syndrome – Long-Termed Health Risks 20

Clinical Studies

- D.O. SANTA-MARIYA FERNANDES, I.V. KUZNETSOVA, Ye.P. GITEL
Combined Therapy of Impaired Menstrual Cycle in Women of Early Reproductive
Age Having Overweight and Obesity 26

Clinical Practice

- G.N. ALIMBAYEVA
Turner Syndrome: Primary Ovarian Insufficiency 34

Clinical Lectures

- I.V. KUZNETSOVA, N.S. ZEMLINA, T.N. RASHIDOV, M.A. KOVALENKO
Problem of Thin Endometrium and its Possible Solutions 42
- M.A. GEVORKYAN, Ye.I. MANUKHINA, S.O. SMIRNOVA, Ye.M. KUZNETSOVA
Prevention of Developing Functional Cysts 50
- A.L. TIKHOMIROV
Modern Principles of Therapeutic Treatment of Uterine Fibroids 56
- N.I. TAPILSKAYA, S.N. GAYDUKOV, T.B. SHANINA
Adenomyosis as a Separate Phenotype of Endometrial Dysfunction 62
- Yu.B. USPENSKAYA
Hepatoprotection in Gynecological Practice 70



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**Москва, 2015
13–14 марта**

РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Международная междисциплинарная конференция
для онкологов, радиологов и гинекологов



rosoncweb.ru

Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса

А.С. Горелышев¹, И.В. Кузнецова²

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Горелышев, alexander.gorelyshev@gmail.com

Продление рода требует безупречного выбора. Беременность уязвима физически, социально и энергетически, поэтому над половой системой млекопитающих довлеет избыток отрицательных сигналов. Выбор физиологических состояний, подходящих для зачатия, должен осуществлять специальный аналитический орган. Эту роль выполняет гипоталамус, объединивший нервную и эндокринную системы. Развитые страны преодолели природные преграды деторождению – голод, затяжные инфекции и физическое изнурение. Почему же в наши дни все больше женщин страдает от нарушений менструального цикла и бесплодия? В статье предпринята попытка рассмотреть функциональную аменорею и идиопатическое бесплодие с нейроэндокринной и антропологической точек зрения. Авторы развивают гипотезу о том, что неудачный образ жизни имитирует первобытные угрозы, вынуждая гипоталамус, как и на заре человеческой истории, «отключать» половую функцию ради сбережения энергии. В контексте этой гипотезы предлагается концепция микроэкологии питания как метода оптимизации образа жизни.

Ключевые слова: аменорея, идиопатическое бесплодие, гонадотропин-рилизинг-гормон, гипоталамус, ожирение, стресс, киспептин, эндорфины, эндоканнабиноиды, микронутриенты

Введение

Менструальный цикл – это одно из наиболее загадочных явлений в человеческой биологии. Почему наш вид выработал ритмичную овуляцию, которая не зависит от коитуса? Каков биологический смысл менструального кровоте-

чения, которое отсутствует у других млекопитающих? Есть и более практические вопросы: известно, что физические и психологические нагрузки, а также масса тела заметно влияют на менструальный цикл – но как и почему это происходит? В поисках ответов

обратимся к процессам высокого уровня – к аналитической системе гипоталамуса.

Продление рода требует оптимальной внешней и внутренней среды. Женщина должна быть в безопасности, благоприятных социальных условиях, иметь неограниченный доступ к питательным веществам. В противном случае беременность может прерваться либо плод претерпевает от дефектов развития.

Как организму оценить множество внешних и внутренних факторов и сделать выбор: пойти на риск зачатия сейчас – или пожертвовать частью фертильного времени, выжидая более подходящие условия? Принимая во внимание сложность задачи, можно сказать, что выбор физиологических состояний, подходящих для зачатия, не может осуществляться органами малого таза. Эту функцию должен выполнять орган, «знающий» в целом физиологический контекст.

Гипоталамус – это нейронный аппарат, связанный с корой головного мозга, эмоционально-поведенческой (лимбической) и эндокринной системами. Кроме того, через «окно» в гематоэнцефалическом барьере гипоталамус сканирует кровоток, следя за физиологическими сигналами. Благодаря такому обилию связей он может информированно управлять менс-



трусальным циклом, а при необходимости и предотвращать начало нецелесообразной беременности. Для этого гипоталамус использует единственный инструмент – гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), или гонадолиберин.

ГнРГ: нейронная сеть и ее импульсный код

Гонадолиберин – это короткий пептид (10 аминокислот) с периодом жизни не более двух – четырех минут. Он поступает в портальную систему, импульсами переменной частоты и амплитуды образуя код, доступный нижележащему гипофизу. Частота и амплитуда импульсов меняются циклично, вначале обеспечивая выделение фолликулостимулирующего гормона, а затем подготавливая овуляторный выброс лютеинизирующего гормона. Именно эти фазные изменения и определяют механизм менструального цикла [1]. Монотонная стимуляция гипофиза, напротив, приводит к прекращению синтеза лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [2], что можно использовать в терапевтических целях, назначая агонисты ГнРГ.

Гонадолиберин эффективно «настраивает» половую систему, но полностью зависит от слаженной работы своих нейронов. У млекопитающих из них образована сеть, причем удивительно малочисленная – всего несколько тысяч клеток [3]. Нейронная сеть распределена по нескольким областям гипоталамуса и из каждой направляет аксоны к воротным сосудам гипофиза [1]. Разветвленное строение сети позволяет собирать стимулирующие и подавляющие сигналы от физиологических процессов, за которыми наблюдает гипоталамус. Важный пример – это управляющее питанием аркуатное ядро, которое может менять работу ГнРГ-сети [4]. В неблагоприятном физиологическом контексте секреторный код ГнРГ искажен, а с ним и менструальный цикл, вплоть до функциональной аменореи.

Итак, каким принципом руководствуется гипоталамус, регулируя по-

ловую систему? Воспроизводство налагает на женский организм большие энергетические расходы и не способствует его выживанию, поэтому гипоталамус стремится «экономить» на половой функции при любых стрессовых условиях [5].

Стресс и продление рода: поиск подходящего времени

В современной биологии понятие «стресс» означает перегрузку адаптивных способностей организма [6]. В качестве универсального ответа на длительные неблагоприятные условия гипоталамус наращивает кортизол плазмы (и ликвора) через гипофизарно-надпочечниковую систему [7]. В ответ кортизол среди прочего подавляет секрецию ГнРГ [8]. Это происходит при множестве хронических состояний, различных по сути и происхождению, но единообразно истолкованных гипоталамусом как стресс: при депрессии и тревожных расстройствах, сахарном диабете, алкоголизме, нарушении режима «сон – бодрствование» (работа в ночные смены) [9]. Избыток кортизола также наблюдается у многих профессиональных спортсменов [10].

Однако «политика» гипоталамуса сложнее прямолинейного ответа на угрозы. Не все стрессовые нагрузки невыгодны организму, некоторые из них являются частью образа жизни. Чтобы отдать предпочтение той или иной деятельности, эволюция породила так называемую систему нейробиологического вознаграждения (neurobiological reward system).

Так, вид *Homo sapiens* адаптирован к бегу на длинные дистанции [11], при котором в кровь поступают эндогенные каннабиноиды. На заре истории человечества они облегчали многочасовые забеги во времена миграции и охоты, оказывая обезболивающее и эйфорическое действие [12]. Разумеется, они также угнетают выделение ГнРГ [13], поскольку столь тяжелые испытания не сочетаются с продлением рода. Вероятно, в наши дни это отчасти объясняет случаи аменореи среди бегуний [14].

Эндорфины (эндогенные опиаты) дополняют систему «вознаграждения»: они тоже смягчают боль и улучшают настроение, но опять-таки подавляют ГнРГ [15].

Итак, «вознаграждающие» агенты указывают гипоталамусу на время, неподходящее для воспроизводства. Насколько это важно с клинической точки зрения, ведь лишь немногие пациенты подвержены долгим изнурительным нагрузкам? Дело в том, что эндорфины [16] и эндоканнабиноиды [17] выполняют и другую функцию: они стимулируют поиск пищи, а также чувственно окрашивают ее прием, поощряя восстановление ресурсов. К несчастью, если гипоталамус малочувствителен к сигналам насыщения (что наблюдается при ожирении), то «вознаграждающие» вещества выделяются в хроническом избытке [18] с теми же последствиями для ГнРГ.

Остановимся подробнее на гипоталамической взаимосвязи между половой системой и питанием.

ГнРГ и энергетический метаболизм: «экономика» воспроизводства

Исследования на приматах показывают, что голодание или чрезмерный расход энергии устойчиво вызывает аменорею и прерывание беременности [19]. Эта приспособительная реакция носит характер более общий, нежели обеспечение жизнедеятельности организма: увеличение популяции в голодное время нецелесообразно. Пытаясь оценить, безопасно ли для индивидуума и вида сохранение половой функции, гипоталамус ориентируется на сигналы голода и насыщения.

Важнейший из них – нейропептид Y (NY), вызывающий сильное чувство голода и снижающий выбросы ГнРГ [4]. Голод стихает, когда инсулин и лептин – главные гормоны насыщения – «отключают» NY-нейроны аркуатного ядра [20]. Инсулин поступает в кровоток пропорционально поглощенной глюкозе, лептин же выделяют адипоциты, сообщая тем самым о количестве жировой ткани [21].

Кроме того, при голодании в желудке выделяется гормон грелин. В краткосрочной перспективе он лишь стимулирует поиск пищи, но продолжительное воздействие может замедлять половое созревание, нарушая секрецию ГнРГ [22]. Ограничение половой функции при нехватке энергии легко объяснимо, но нарушения менструальной функции при ожирении выглядят парадоксально. В действительности ожирение – это «голод среди изобилия». Гипоталамус, пораженный резистентностью к инсулину [23] и лептину [24] (то есть нечувствительный к насыщению), принимает меры для сбережения энергии, снижая в том числе и выделение ГнРГ.

Ожирение – это и разновидность затяжного воспаления [25]. Растущие адипоциты выделяют провоспалительные цитокины, из которых два – фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6 – подавляют импульсную секре-

цию ГнРГ [26]. Для гипоталамуса воспаление всегда служит сигналом о неблагополучии, о вовлечении иммунной системы в борьбу с внешними агрессорами, вероятно инфекционного происхождения. Хроническая инфекция – неподходящее время для вынашивания потомства, а ожирение «симулирует» ее в асептической форме.

Наконец, линолевая кислота, относящаяся к классу омега-6 ненасыщенных жирных кислот, – важный субстрат для синтеза каннабиноидов – в рационе полных людей присутствует в избытке, определяя высокий каннабиноидный фон [27].

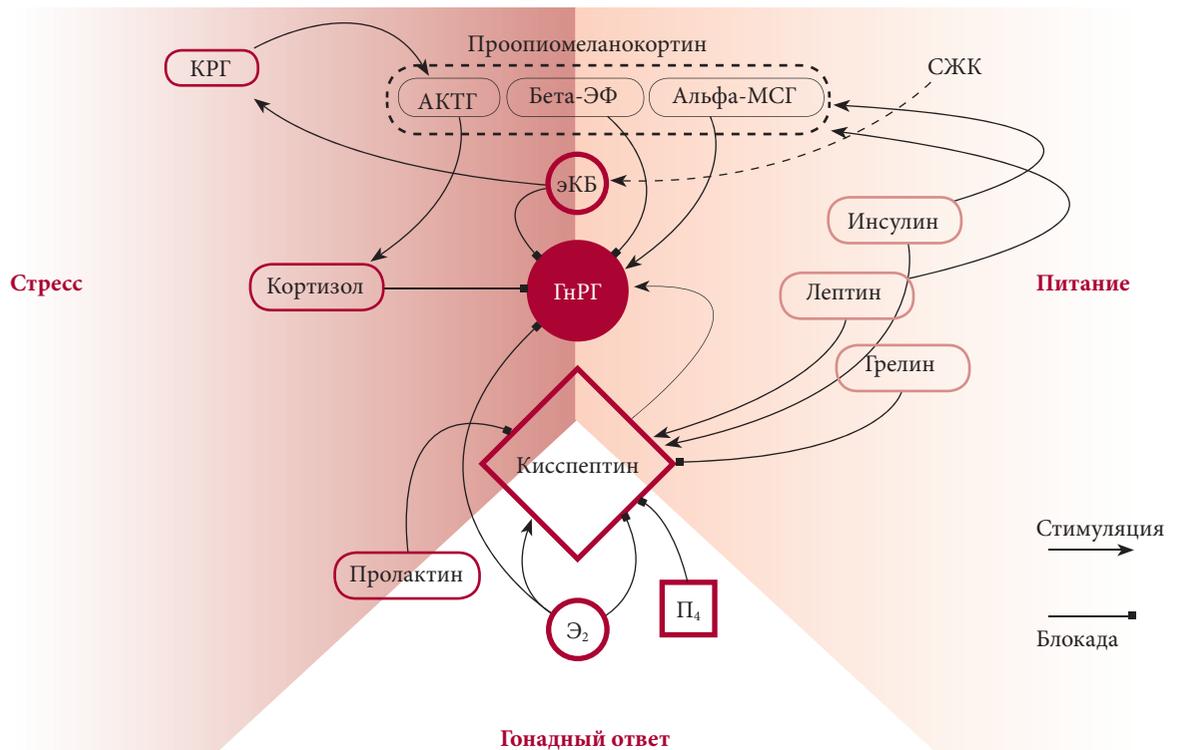
Уровнем выше: клеточное окружение ГнРГ-нейронов

До сих пор мы говорили о том, как с помощью входящих физиологических сигналов ГнРГ-сеть «настраивает» или прерывает менструальный цикл. Но двусложный подход «стимул → команда» лишен

всякой гибкости. Можно предположить, что решение об остановке менструального цикла должно приниматься на другом, надсетевом уровне. Где же?

Мы обсуждали важность пищевых сигналов для выделения ГнРГ. Тем удивительнее, что сами ГнРГ-нейроны, похоже, почти лишены рецепторов к лептину [28], инсулину [29] и грелину [30]. Даже обратный эстрогеновый сигнал они получают только через рецептор эстрогенов типа бета, между тем преовуляторный скачок секреции лютеинизирующего гормона запускается через рецептор эстрогенов типа альфа [31]. Очевидно, что ГнРГ-сеть использует посредников, своеобразные «реле», задающие более гибкое управление (рисунок).

Первое место среди них принадлежит кисспептину (KISS1): его нейроны прямо стимулируют секрецию ГнРГ, представляя в гипоталамусе «разрешитель-



АКТГ – адренокортикотропный гормон; альфа-МСГ – альфа-меланоцитстимулирующий гормон; бета-ЭФ – бета-эндорфин; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон; П₄ – прогестерон; СЖК – свободные жирные кислоты; Э₂ – эстрадиол; эКБ – эндогенные каннабиноиды.

Рисунок. Гипоталамус: информационное окружение ГнРГ-секретирующей сети (упрощенная модель)



ные» силы воспроизводства [32]. KiSS1-нейроны протягиваются к ГнРГ-синтезирующей сети незадолго до начала пубертата [33]. В дальнейшем именно через них, несущих рецепторы эстрогенов типа альфа, эстрогены оказывают обратное влияние на ГнРГ-сеть [34]. Интересно, что одна подгруппа KiSS1-нейронов замыкает обратную отрицательную связь [35], а другая, напротив, придает эстрогенам временный умножающий эффект незадолго до преовуляторного всплеска лютеинизирующего гормона [36]. По всей видимости, обратное отрицательное влияние прогестерона также хотя бы отчасти происходит через KiSS1-систему [37].

Через супрессию KiSS1-нейронов гипоталамус вызывает ановуляцию у кормящих матерей, ориентируясь на отрицательный баланс энергии из-за выделения молока. Судя по всему, в этом также участвует пролактин, напрямую подавляющий KiSS1-нейроны [38]. При голодании уровень кинспептина в гипоталамусе резко падает вместе с секрецией ГнРГ [39], а экспериментально восполнив кинспептин извне при хроническом недоедании, можно сократить задержку пубертата [40]. Вспоминая же «парадоксальное» бесплодие у полных женщин, нужно заметить, что при ожирении синтез кинспептина в аркуатном ядре опять-таки снижен [41].

Вполне вероятно, что KiSS1-нейроны в свою очередь лишь обобщают сигналы других нервных клеток, и новые исследования покажут истинный размах системы, сосредоточенной вокруг ГнРГ-сети [42].

В аркуатном ядре также богато представлена и вторая группа посредников ГнРГ-сети. Речь идет о нейронах проопиомеланокортина (проопиомеланокортин – POMC), которые в зависимости от обстоятельств могут распадаться до бета-эндорфина, аденокортикотропного гормона или меланоцитстимулирующего гормона (альфа-МСГ). Если KiSS1-нейроны смыкают вокруг ГнРГ-сети сигналы пищеварения и гонад, то POMC-ергические клетки ра-

ботают с ней на стыке питания и стресса.

О роли эндогенных опиатов в системе «вознаграждения» и в подавлении ГнРГ-сети мы уже говорили выше. Аденокортикотропный гормон управляет надпочечниками, предрасполагая к подъему уровня кортизола, альфа-МСГ, напротив, прямо стимулирует работу ГнРГ-нейронов [4].

Чувствительные к лептину, инсулину и нейропептиду Y POMC-нейроны – хорошие кандидаты для передачи пищевых сигналов ГнРГ-нейронам. И действительно, подобно KiSS1-нейронам, POMC-нейроны распространяют свои окончания к ГнРГ-сети, образуя с ней синаптические контакты [43]. Возможность POMC-нейронов расщепляться на три разнонаправленных продукта является ярким примером гибкой контекстуальной регуляции ГнРГ-сети, а через нее и всей половой системы.

Таким образом, управление половой системой включает минимум три физиологических аспекта: стресс, энергетический баланс и активность гонад. Секреция ГнРГ находится под тяжелым прессом отрицательных влияний, активных при той или иной угрозе выживанию. Некоторые факторы (например, пролактин, бета-эндорфин и эндоканнабиноиды) передают, хотя и в неравной мере, влияние двух аспектов. Популяция KiSS1-ергических нейронов воспринимает сигналы всех типов и является, по-видимому, основным стимулятором ГнРГ-сети. Огромный вес имеют сигналы голода и насыщения, подаваемые ради гибкости управления несколькими аналитическими узлами гипоталамуса.

Затяжной стресс закономерно вызывает дисфункцию половой системы, причем стрессовая нагрузка не всегда бывает болезненной. Нередко стресс является образом жизни, как, например, у балерин и профессиональных спортсменов [10]. Но с точки зрения гипоталамической системы даже менее экстремальная деятельность не всегда располагает к зачатию и беременности.

Общественные и межличностные конфликты, сопровождающиеся агрессией, тревогой, депрессией, гипоталамус может распознать как отголосок древних видов стресса. К сожалению, психонейроэндокринология все еще находится в начале своего пути становления как науки, и пока мы имеем больше вопросов, чем ответов.

Социально-психологический стресс

Человеческое общество претерпело значительные изменения за последнее тысячелетие. Однако социальное неблагополучие, перемены в образе жизни и информационная перегрузка задействуют те же стрессовые механизмы, что и угроза физическому выживанию [44].

У многих млекопитающих самки ведут между собой борьбу за ресурсы и тех партнеров, что могли бы обеспечить тактические и генетические преимущества будущему потомству. У приматов подчиненное социальное положение вызывает увеличение в плазме кортизола. При этом снижается величина пиковых выбросов лютеинизирующего гормона, необходимых для овуляции [45]. По мере сокращения ресурсов и роста агрессивности внутри сообщества наиболее перспективно зачатие именно у доминирующей самки. Агрессия, в том числе между близкими родственниками, по-видимому, играет важную роль в подавлении овуляции среди подчиненных особей [46].

Есть основания связывать замедление ГнРГ-сети с психологическим неблагополучием и у людей, например с профессиональной перегрузкой, тревогой, депрессией, негативными установками или фрустрацией [47].

Исследования на животных показывают, что даже относительно мягкие психологические испытания (например, смена жилища) могут нарушать менструальный цикл, если они сочетаются с небольшим дефицитом энергии (аналогом низкокалорийной диеты у людей) [48].

акшерство

Острые психологические переживания (в экспериментах с иммобилизацией животных) показали быстрое и глубокое подавление секреции лютеинизирующего гормона, что сопровождалось нарастанием в плазме адренкортикотропного гормона и кортизола. При этом введение налоксона – блокатора опиоидных рецепторов – восстанавливало секрецию лютеинизирующего гормона еще до того, как животных выпускали на свободу [49]. Примечательно, что налоксон восстанавливал секрецию лютеинизирующего гормона и у некоторых женщин с аменореей [50]. Эндогенные каннабиноиды, вероятно, также играют роль в нарастании психологического стресса. В краткосрочных условиях это удалось убедительно показать с применением классического теста Триера, который вводит испытуемых в состояние социального стресса, имитируя собеседование при приеме на работу [51]. Психологический стресс нередко вызывает и перемены в питании. Так, при затяжном неблагополучии известно пристрастие к богатой углеводами пище. Возможная причина тому – хроническая кортизоловая стимуляция гипоталамуса [52] при участии все той же каннабиноидной системы «вознаграждения» [53]. Как уже обсуждалось выше, и кортизол, и каннабиноиды подавляют синтез ГнРГ.

Менструальный цикл и микробиология питания

В предыдущих разделах мы подробно рассмотрели количественные нарушения питания и их тесную связь с высокоуровневыми гипоталамическими процессами. Но картина не была бы полной без качественных характеристик пищи, что особенно важно для женщин с неустойчивой функцией ГнРГ-синтезирующей сети, балансирующих на грани менструальной дисфункции.

Помимо трех основных питательных классов: белков, жиров и углеводов – с каждым приемом пищи человеческий организм получает микроскопические дозы регуля-

торных веществ, имеющих не питательную, а информационную ценность. Доступность витаминов растительного и животного происхождения исторически включала *Homo sapiens* в конкретные пищевые цепочки, а микроэлементный состав среды определял благоприятные зоны для обитания. Тем самым витамины и микроэлементы, чье значение часто недооценивается, сопрягают биогеоценоз с индивидуальной физиологией [54]. Женский организм, непрерывно ищущий оптимальные условия для продления рода, не может игнорировать такие данные.

В наши дни человечество распространилось по земному шару повсеместно, нередко и вовсе проводя большую часть жизни в переездах. Так, перед медицинской наукой встала задача компенсировать смену экологических подсистем, что в рыночных условиях доступно лишь путем разработки универсальных адаптивных комплексов. Степень их влияния индивидуальна, поскольку уникален и каждый организм. Однако такие заместительные препараты занимают свою терапевтическую нишу наряду с методами лечения более высокого уровня. Приведем несколько примеров.

Так, фолиевая кислота, необходимая для фундаментальных процессов жизни (удвоения, репарации и эпигенетического управления геномом), содержится преимущественно в зеленых листовых растениях. Поскольку дефицит фолиевой кислоты наносит наибольший ущерб обновляющимся клеточным популяциям (костному мозгу, иммунной системе, эндометрию и фетоплацентарной системе при беременности), трудно переоценить ее значение. В какой-то мере фолиевую кислоту можно рассматривать как «разрешающий» фактор для поддержания нормального менструального цикла, ведь фолаты – функциональные партнеры эстрогенов, необходимые для своевременного менархе и нормальной пролиферации эндометрия. В прегравидарном периоде запас фолатов оп-

ределяет оптимальное развитие плода в предстоящей беременности, поэтому их дефицит может отсрочить наступление зачатия. В развитых странах доступ к свежим овощам не является проблемой, но современная культура термической обработки приводит к утрате до 90% фолатов, что остро ставит вопрос об их дотации.

Витамин B₆ поддерживает коммуникацию между тканями, включая отделы центральной нервной системы. Он участвует в обмене медиаторов, в том числе гамма-аминомасляной кислоты, катехоламинов, серотонина, простагландинов и гистамина. Организм *Homo sapiens* адаптировал молекулу B₆ для подавления провоспалительных медиаторов, что проявляется падением острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и гомоцистеина). Как мы уже обсуждали выше, гипоталамус чутко реагирует на воспалительный фон торможением репродуктивной функции.

Витамины-антиоксиданты (токоферола ацетат, ретинола ацетат, аскорбиновая кислота) вместе с коэнзимом Q₁₀ и цинком, замыкающими антиоксидантную систему, необходимы для защиты яичников от окислительного стресса, который возникает в момент овуляции. Вместе с кальцием аскорбиновая кислота регулирует в гонадотрофах гипофиза специальный трансмембранный канал, определяя секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Дефицит любого из компонентов антиоксидантной системы приводит к снижению фертильности. Например, недостаток токоферола ацетата может стать причиной ановуляции у женщин и азооспермии у мужчин [55]. Известны случаи восстановления фертильности у бесплодных женщин после приема курса витамина E [56]. Экспериментально на самых разных моделях было показано, что витамин E играет ключевую роль в защите плода от окислительного стресса [57]. Потребность в железе для кровотока и в качестве кофактора

ряда ферментов отчасти определяет доминирующее положение нашего вида в животных пищевых цепочках. При наличии кровотоков желез должно замещаться, причем ионы Fe должны пребывать в эволюционно обусловленном химическом микроокружении – иначе эффективного всасывания не произойдет. Такое окружение существует в животных тканях.

Наконец, некоторые более редкие растительные факторы могут принести пользу женщинам с гипоталамической аменореей. Например, экстракт витекса священного оказывает мягкое дофаминергическое действие, подавляя выработку стрессового гормона пролактина, нарушающего работу ГнРГ-синтезирующей сети (см. выше). Однако при функциональной аменорее употребление этих и других микрокомпонентов питания может не привести к успеху. Как мы постарались показать, запретительные «инструкции» исходят от гипоталамуса через многоэтапную высокоуровневую оценку. Однако, работая с функциональным разобщением внешней и внутренней среды женщины (то есть занимаясь коррекцией образа жизни, психотерапией, нормализацией массы тела и регулярности питания и иной патогенетической защитой ГнРГ-синтезирующей сети), не следует забывать и о собственно экологических аспектах, в том числе о микроэкологии питания. В настоящее время разработано множество комплексов, содержащих витамины, макроэлементы,

микроэлементы и растительные экстракты. Эти многокомпонентные комплексы предназначены для повышения адаптивных возможностей организма, осуществление конкретных задач предполагает вариативность их состава.

К примеру, комплекс Миразенова разработан главным образом для уменьшения симптоматики такого дезадаптивного расстройства, как предменструальный синдром. В состав комплекса введены экстракт семян гриффонии (серотонинергическое действие), экстракт витекса священного (дофаминергическое действие), экстракт зверобоя продырявленного (комплексный антидепрессивный эффект), имеющие доказательную базу положительного влияния на функции центральной нервной системы. Комплекс содержит также и другие компоненты (экстракты дудника китайского и лугового клевера, L-фенилаланин, железа глюконат), которые важны не только для хорошего самочувствия женщины, но и для осуществления репродуктивной функции. Конкретной направленностью на подготовку к процессу репродукции характеризуется комплекс Витазенова, в состав которого входят абсолютно необходимые для нормального наступления и течения беременности витамины группы В, в том числе фолиевая и никотиновая кислоты, витамины А, Е, D, К, биотин, коэнзим Q₁₀, магний, кальций, железо, цинк, марганец, медь и L-таурин. Использование витаминно-минеральных и вита-

минно-растительных комплексов помогает отчасти разрешить острую современную проблему микроэкологии питания.

Заключение

Несмотря на успехи индустриальной цивилизации, мы живем в эпоху сниженной фертильности [58]. К сожалению, многие особенности современного образа жизни гипоталамус трактует как аналого первобытных угроз. Вероятно, ожирение имитирует инфекции и голод, увлечение спортом – затяжную миграцию, а конфликты на рабочих местах и в семьях – конкуренцию внутри колонии за ограниченные ресурсы.

Не исключено, что и в случаях метаболического стресса, и при хронических психологических угрозах гипоталамус действует единообразно: он стремится защитить организм, снизив расходы энергии и не допустив рискованной беременности. Это необходимо учитывать у пациенток с функциональной аменореей. В таких случаях одной лишь заместительной терапии может быть недостаточно, поскольку она не влияет на гиперфункцию надпочечников, массу тела и психологические проблемы. Даже при искусственно вызванной овуляции последующей беременности угрожает продолжающийся психологический и/или метаболический стресс. Иными словами, полноценное восстановление половой функции требует коррекции фундаментальной проблемы – образа жизни [10, 59].

Литература

1. Fritz M.A., Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
2. Haisenleder D.J., Dalkin A.C., Ortolano G.A. et al. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo // Endocrinology. 1991. Vol. 128. № 1. P. 509–517.
3. Schwanzel-Fukuda M., Pfaff D.W. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons // Nature. 1989. Vol. 338. № 6211. P. 161–164.
4. Roa J., Herbison A.E. Direct regulation of GnRH neuron excitability by arcuate nucleus POMC and NPY neuron neuropeptides in female mice // Endocrinology. 2012. Vol. 153. № 11. P. 5587–5599.
5. Kyrou I., Tsigos C. Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction // Hormones. 2008. Vol. 7. № 4. P. 287–293.
6. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B. et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept // Neurosci. Biobehav. Rev. 2011. Vol. 35. № 5. P. 1291–1301.
7. Stewart P.M., Krone N.P. The adrenal cortex // Williams textbook of endocrinology / ed. by S. Melmed, R.H. Williams, K.S. Polonsky et al. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. P. 479–544.

8. Brundu B., Loucks T.L., Adler L.J. et al. Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 4. P. 1561–1565.
9. Tirabassi G., Boscaro M., Arnaldi G. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis // *Endocrine.* 2014. Vol. 46. № 3. P. 370–386.
10. Pauli S.A., Berga S.L. Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1205. P. 33–38.
11. Bramble D.M., Lieberman D.E. Endurance running and the evolution of Homo // *Nature.* 2004. Vol. 432. № 7015. P. 345–352.
12. Raichlen D.A., Foster A.D., Gerdeman G.L. et al. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the “runner’s high” // *J. Exp. Biol.* 2012. Vol. 215. Pt. 8. P. 1331–1336.
13. Meccariello R., Franzoni M.F., Chianese R. et al. Interplay between the endocannabinoid system and GnRH-I in the forebrain of the anuran amphibian *Rana esculenta* // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149. № 5. P. 2149–2158.
14. Lynch S.L., Hoch A.Z. The female runner: gender specifics // *Clin. Sports Med.* 2010. Vol. 29. № 3. P. 477–498.
15. Ciechanowska M.O., Lipot M., Malewski T. et al. The central effect of beta-endorphin and naloxone on the expression of GnRH Gene and GnRH receptor. GnRH-R gene in the hypothalamus, and on GnRH-R gene in the anterior pituitary gland in follicular phase ewes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008. Vol. 116. № 1. P. 40–46.
16. Hughes A.M., Everitt B.J., Herbert J. Comparative effects of preoptic area infusions of opioid peptides, lesions and castration on sexual behaviour in male rats: studies of instrumental behaviour, conditioned place preference and partner preference // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1990. Vol. 102. № 2. P. 243–256.
17. Kirkham T.C., Williams C.M., Fezza F., Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 136. № 4. P. 550–557.
18. Buettner C., Muse E.D., Cheng A. et al. Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. № 6. P. 667–675.
19. Lujan M.E., Krzemien A.A., Reid R.L., van Vugt D.A. Developing a model of nutritional amenorrhea in rhesus monkeys // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147. № 1. P. 483–492.
20. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. et al. Central nervous system control of food intake // *Nature.* 2000. Vol. 404. № 6778. P. 661–671.
21. Wurtman R.J. What is leptin for, and does it act on the brain? // *Nat. Med.* 1996. Vol. 2. № 5. P. 492–493.
22. Tena-Sempere M. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function // *Neuroendocrinology.* 2007. Vol. 86. № 3. P. 229–241.
23. Yue J.T., Lam T.K. Lipid sensing and insulin resistance in the brain // *Cell. Metab.* 2012. Vol. 15. № 5. P. 646–655.
24. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance // *Front. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 24. № 4. P. 225–253.
25. Rocha V.Z., Folco E.J. Inflammatory concepts of obesity // *Int. J. Inflamm.* 2011. Vol. 2011. ID 529061.
26. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Kyrou I. et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on the pituitary-testicular axis // *J. Interferon Cytokine Res.* 1999. Vol. 19. № 11. P. 1271–1276.
27. Alvheim A.R., Malde M.K., Osei-Hyiaman D. et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity // *Obesity (Silver Spring).* 2012. Vol. 20. № 10. P. 1984–1994.
28. Quennell J.H., Mulligan A.C., Tups A. et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150. № 6. P. 2805–2812.
29. Divall S.A., Williams T.R., Carver S.E. et al. Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 8. P. 2900–2909.
30. Lebrethon M.C., Aganina A., Fournier M. et al. Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty // *J. Neuroendocrinol.* 2007. Vol. 19. № 3. P. 181–188.
31. Dupont S., Krust A., Gansmuller A. et al. Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ERbeta) on mouse reproductive phenotypes // *Dev. Camb. Engl.* 2000. Vol. 127. № 19. P. 4277–4291.
32. Messenger S., Chatzidaki E.E., Ma D. et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 5. P. 1761–1766.
33. Clarkson J., Herbison A.E. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147. № 12. P. 5817–5825.
34. Smith J.T. Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression in sheep and rodents: comparative aspects // *Peptides.* 2009. Vol. 30. № 1. P. 94–102.
35. Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L. et al. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 7. P. 2744–2750.
36. Clarkson J., Herbison A.E. Oestrogen, kisspeptin, GPR54 and the pre-ovulatory luteinising hormone surge // *J. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 21. № 4. P. 305–311.
37. Alçin E., Sahu A., Ramaswamy S. et al. Ovarian regulation of kisspeptin neurones in the arcuate nucleus of the rhesus monkey (*macaca mulatta*) // *J. Neuroendocrinol.* 2013. Vol. 25. № 5. P. 488–496.
38. Crampton J.R. Prolactin regulation of kisspeptin neurons // www.otago.ourarchive.ac.nz/handle/10523/1770.
39. Matsuzaki T., Iwasa T., Kinouchi R. et al. Fasting reduces the kiss1 mRNA levels in the caudal hypothalamus of gonadally intact adult female rats // *Endocr. J.* 2011. Vol. 58. № 11. P. 1003–1012.
40. Castellano J.M., Navarro V.M., Fernández-Fernández R. et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and res-

- toration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146. № 9. P. 3917–3925.
41. Quenell J.H., Howell C.S., Roa J. et al. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152. № 4. P. 1541–1550.
 42. Roa J. Role of GnRH neurons and their neuronal afferents as key integrators between food intake regulatory signals and the control of reproduction // *Int. J. Endocrinol.* 2013. 2013. ID. 518046.
 43. Ward D.R., Dear F.M., Ward I.A. et al. Innervation of gonadotropin-releasing hormone neurons by peptidergic neurons conveying circadian or energy balance information in the mouse // *PLoS One*. 2009. Vol. 4. № 4. P. e5322.
 44. Suri R., Altshuler L. Menstrual cycles and stress // *Encyclopedia of Stress* / ed. by G. Fink. 2nd ed. New York: Academic Press, 2007. P. 706–711.
 45. Adams M.R., Kaplan J.R., Koritnik D.R. Psychosocial influences on ovarian endocrine and ovulatory function in *Macaca fascicularis* // *Physiol. Behav.* 1985. Vol. 35. № 6. P. 935–940.
 46. Young A.J., Carlson A.A., Monfort S.L. et al. Stress and the suppression of subordinate reproduction in cooperatively breeding meerkats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. № 32. P. 12005–12010.
 47. Young E.A., Korszun A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002. Vol. 31. № 1. P. 63–78.
 48. Williams N.I., Berga S.L., Cameron J.L. Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 293. № 1. P. 270–276.
 49. Norman R.L., Smith C.J. Restraint inhibits luteinizing hormone and testosterone secretion in intact male rhesus macaques: effects of concurrent naloxone administration // *Neuroendocrinology*. 1992. Vol. 55. № 4. P. 405–415.
 50. Blankstein J., Reyes F.I., Winter J.S., Faiman C. Endorphins and the regulations of the human menstrual cycle // *Clin. Endocrinol. Oxf.* 1981. Vol. 14. № 3. P. 287–294.
 51. Dlugos A., Childs E., Stuhr K.L. et al. Acute stress increases circulating anandamide and other N-acyl ethanolamines in healthy humans // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37. № 11. P. 2416–2427.
 52. Dallman M.F., Pecoraro N.C., la Fleur S.E. Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity // *Brain. Behav. Immun.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 275–280.
 53. Di Marzo V., Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8. № 5. P. 585–589.
 54. Schneider K., Hoffmann I. Nutrition ecology – a concept for systemic nutrition research and integrative problem solving // *Ecol. Food Nutr.* 2011. Vol. 50. № 1. P. 1–17.
 55. Al-Azemi M.K., Omu A.E., Fatinikun T. et al. Factors contributing to gender differences in serum retinol and alphatocopherol in infertile couples // *Reprod. Biomed. Online*. 2009. Vol. 19. № 4. P. 583–590.
 56. Kitaya K., Yasuo T., Nakamura Y. Recovery from endometrial thinning and successful pregnancy following vitamin E and C supplementation in infertile woman undergoing myomectomy for diffuse leiomyomatosis of the uterus: a case report // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 41. № 3. P. 357–359.
 57. Wang W., Hafner K.S., Flaws J.A. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014. Vol. 276. № 2. P. 157–164.
 58. Skakkebaek N.E., Jørgensen N., Main K.M. et al. Is human fecundity declining? // *Int. J. Androl.* 2006. Vol. 29. № 1. P. 2–11.
 59. Berga S.L., Loucks T.L. Stress induced anovulation // *Encyclopedia of Stress* / ed. by G. Fink. 2nd ed. New York: Academic Press, 2007. P. 615–631.

Menstrual Cycle and Energy 'Policy' of the Hypothalamus

A.S. Gorelyshev¹, I.V. Kuznetsova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Endocrinology Research Center

Contact person: Aleksandr Sergeyevich Gorelyshev, alexander.gorelyshev@gmail.com

Prolongation of progeny requires to be perfectly selected. Pregnancy is vulnerable to physical, social and energetic issues, explaining a reason why sex system in mammals is dominated by excessive negative signals. A selection of physiological conditions suiting to conception must be performed by a specialized analytical organ in the body. Such role is played by hypothalamus that unites both nervous and endocrine systems. In different countries, natural obstacles to the childbirth such as famine, long-lasting diseases and physical exhaustion have been overcome. So, why we have now more and more women suffering from impaired menstrual cycle and infertility? Here, by using neuroendocrine and anthropological viewpoints, we discuss functional amenorrhea and idiopathic infertility. A hypothesis has been developed suggesting that improper lifestyle simulates primordial threats making hypothalamus to "switch off" sexual function for saving energy as it was at the dawn of human history. A concept of nutritional microecology as a method for optimizing lifestyle is proposed in the context of the abovementioned hypothesis.

Key words: amenorrhea, idiopathic infertility, gonadotropin-releasing hormone, hypothalamus, obesity, stress, Kisspeptin, endorphins, endocannabinoids, micronutrients



III Национальный Конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

28-30 мая 2015 года, Санкт-Петербург

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта
Санкт-Петербургский государственный университет

www.akushercongress.spb.ru

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ КОНГРЕССА

- Место кесарева сечения в современном акушерстве, прогнозирование осложнений и их профилактика
- Родильное отделение на пике современных технологий: проблемы и решения
- Плод как пациент: от диагностики к медицине
- Экстремальные состояния в неонатологии: современные подходы
- Жизнеугрожающие осложнения в акушерстве и гинекологии: диагностика, интенсивная терапия, особенности анестезии
- Профилактика материнской смертности у женщин с экстрагенитальной патологией
- Сахарный диабет у беременных – растущая проблема современности
- Стратегия диагностики и терапии инфекций, вызванных стрептококком группы В
- Акушерские кровотечения при нарушениях в системе гемостаза
- Актуальные вопросы тромбопрофилактики в акушерстве
- Новые подходы и эволюция понятий пренатальной диагностики
- Иммунологические исследования в изучении патогенеза, диагностике и терапии различных форм акушерско-гинекологической патологии
- Глобализация ВРТ: акушерские опасности и пути их решения
- Диагностические и лечебные подходы при онкологических заболеваниях при беременности
- Психология перинатальных потерь: взаимодействие акушера и психотерапевта
- Правовые аспекты акушерской помощи
- Современная акушерка: потенциал специальности

Организаторы и контакты: www.akushercongress.spb.ru • E-mail: ottcongress@ctogroup.ru • Тел.: +7 (495) 960-21-90, Лилия Обухова



Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы

Д.И. Бурчаков

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.burchakov@yandex.ru

Сегодня в акушерстве и гинекологии все большую актуальность приобретает гормональная терапия. Гормонотерапия, подразумевающая исключительно воздействие стероидами или их антагонистами, расширяет свои границы. Витамин D, функционально представляющий классический гормон, уже занял достойное место в практике акушеров-гинекологов. На очереди мелатонин – гормон-адаптоген, роль которого в репродукции начали изучать сравнительно недавно.

Ключевые слова: мелатонин, нарушения сна, менструальный цикл, овуляция, фертильность, предменструальный синдром, эндометриоз

Введение

В современных условиях врач-гинеколог заинтересован не только в том, чтобы купировать острое состояние пациентки или излечить ее от инфекции. На первый план выходят задачи сохранения репродуктивного потенциала женщины, облегчения симптомов перименопаузы, улучшения качества жизни при хронических заболеваниях. Эти задачи можно решить только с помощью системного адаптогенного воздействия на организм, как правило, с использованием гормональной терапии. Витамин D, будучи

классическим гормоном, уже занял прочные позиции в арсенале врача-гинеколога. На очереди еще один удобный и безопасный инструмент фармакотерапии – мелатонин.

Ранее считалось, что за синтез мелатонина отвечает эпифиз. Однако в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что мелатонин вырабатывается и в других тканях, в частности сетчатке, коже и желудочно-кишечном тракте. Как и другие гормоны, мелатонин имеет собственный суточный ритм: его концентрация в организме человека достигает пика через

два часа после засыпания, а к утру снижается.

Мелатонин вызывает особый интерес у врачей и ученых, работающих в сфере репродукции и женского здоровья. В ряде исследований показано, что половые гормоны участвуют в регуляции уровня мелатонина. Эстрогены и прогестерон могут смещать пик секреции мелатонина. Последний в свою очередь влияет на функциональную активность рецепторов этих гормонов. Способы взаимодействия половых гормонов и мелатонина различны не только в разные фазы менструального цикла, но и в разные периоды жизни женщины. Например, в возрасте 11–14 лет мелатонин регулирует процессы пубертата. У женщин в постменопаузе уровень мелатонина ниже, чем в перименопаузе. Кроме того, назначение менопаузальной гормональной терапии дополнительно снижает уровень мелатонина, усугубляя расстройства сна, типичные для этого возраста [1].

Модель взаимодействия мелатонина и половых гормонов еще предстоит построить. Но уже сейчас накоплены достоверные кли-

нические данные, позволяющие применять мелатонин при гинекологических заболеваниях.

Мелатонин сегодня

Если десять лет назад мелатонин считался малозначимым нейрого르몬ом, то сегодня, по мнению врачей, это один из основных адаптогенов и регуляторов. Мелатонин работает на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Его эффекты многообразны, но в целом их можно квалифицировать как синхронизирующие и адаптирующие.

Репродуктивная система женщины, хотя и обладает собственными ритмами, зависит от ритмов нейроэндокринной системы, которые совпадают с ритмами окружающей среды. Мелатонин как центрального, так и периферического происхождения обеспечивает связь и синхронность этих ритмов. При неравномерном рабочем графике и переизбытке света даже в ночное время возникает дефицит мелатонина. Десинхроноз (изменение физиологических и психических функций организма в результате нарушения суточных ритмов его функциональных систем) приводит к напряжению и срыву адаптации. Проявления последнего многообразны и во многом зависят от генетической предрасположенности.

Чтобы проанализировать все известные последствия нарушения продукции мелатонина, потребуется изучить целую серию публикаций. Остановимся на четырех вопросах: связи мелатонина и предменструального дисфорического расстройства, возможности мелатонина в лечении эндометриоза, роли мелатонина в процессе созревания фолликула и месте мелатонина в терапии климактерических расстройств.

Комплексная терапия пролиферативных процессов репродуктивной системы

В работе Г.Х. Гариповой показана эффективность терапии гиперпластических процессов эндометрия прогестагенами в сочетании

с препаратом мелатонина. У женщин, получавших прогестагены одновременно с мелатонином в дозе 3 мг за 30 минут до сна в течение трех месяцев, повышался уровень мелатонина, нормализовались показатели эстрадиола, пролактина и прогестерона, стабилизировались колебания тестостерона. Значимые результаты были получены в 86,7% случаев. Таким образом, комбинация мелатонина и традиционной терапии позволяет улучшить результаты лечения у больных гиперплазией эндометрия без атипии [2].

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнили эффективность мелатонина с таковой плацебо в терапии тазовой боли, связанной с эндометриозом. В исследовании участвовали женщины с хронической тазовой болью, длящейся по меньшей мере шесть месяцев и требующей регулярного приема анальгетиков. У всех пациенток, по данным лапароскопии, был диагностирован эндометриоз 1–4-й степени. 40 участниц исследования были рандомизированы на две равные группы. Пациентки первой группы в течение восьми недель получали 10 мг мелатонина, пациентки второй – плацебо.

Исследователи оценили качество сна и динамику болевых ощущений (по визуальной аналоговой шкале и количеству используемых анальгетиков). В группе мелатонина по сравнению с группой плацебо интенсивность болей снизилась на 39,3%. При этом в группе плацебо вероятность использования анальгетиков была на 80% выше. Кроме того, в группе мелатонина изменился уровень нейротрофического мозгового фактора. Это позволяет предположить, что мелатонин воздействует на молекулы, участвующие в формировании болевых ощущений. Наконец, в группе мелатонина в среднем на 42% улучшилось самочувствие пациенток после утреннего пробуждения.

Полученные данные согласуются с результатами исследований у животных, показавшими, что

Мелатонин (Мелаксен®) позволяет выполнить задачу «сопровождения» терапии различных гинекологических заболеваний. Не являясь избирательно тропным к репродуктивной системе, мелатонин способствует адаптации, улучшению общего состояния и самочувствия женщины

мелатонин способствует регрессу и атрофии патологической ткани при эндометриозе. Его прием в дозе 10 мг в день позволяет добиться значимого ослабления тазовой боли, а также существенно сократить прием анальгетиков. Тазовая боль часто становится причиной нарушений сна. Однако на практике разделить первичные и вторичные нарушения сложно, важнее обеспечить адекватную терапию, включающую прием мелатонина. Благодаря комплексу положительных эффектов он может быть особенно полезен при высокой интенсивности болевых ощущений [3].

Мелатонин и овуляция

Долгое время считалось, что мелатонин вырабатывается только в эпифизе. В последние годы ученые опровергли эту идею. Концентрация мелатонина в разных частях клеток различна. Более того, 24-часовой ритм мелатонина в тканях отличается от эпифизарного ритма. Исследователи доказали, что мелатонин синтезируется сетчаткой, дыхательным эпителием, кожей, кишечником, печенью, почками, щитовидной железой, тимусом, селезенкой, клетками иммунной системы и эндотелием. Почти во всех этих тканях обнаружены ферменты, отвечающие за его синтез [4].

Сегодня ученые предполагают, что все клетки организма способны производить мелатонин. Вероятнее всего, он синтезируется в митохондриях, но не как системный регулятор, а как локальный антиоксидант.

Особое место занимает мелатонин в различных тканях репродуктивной системы. Мелатонин играет особую роль в созревании фолликула и овуляции. Концентрация мелатонина в фолликуле кратно превышает концентрацию в крови. Фолликул либо накапливает мелатонин вопреки градиенту концентрации, либо сам синтезирует его. Как известно, периферические ткани препятствуют выводу мелатонина в системный кровоток, то есть синтезируют его для собственных нужд.

Чем обусловлена такая высокая концентрация гормона? Показано, что мелатонин модулирует синтез прогестерона после овуляции. Однако важнее другое: овуляция – это химический, а не механический процесс. Разрыв стенки фолликула представляет собой локальную воспалительную реакцию. Для ее осуществления требуются высокий уровень простагландинов и цитокинов, активная работа протеолитических ферментов. Все это закономерно сопровождается усилением клеточного дыхания и повышением концентрации свободных радикалов за счет работы макрофагов и нейтрофилов. Благодаря

совокупности данных реакций ооцит получает возможность вырваться из фолликула [5]. Но чтобы сохранить генетический материал ооцита и защитить его от свободных радикалов в условиях реализации воспалительной реакции, необходимы слаженная работа антиоксидантной системы и наличие мелатонина.

Большинство исследований, в ходе которых мелатонин продемонстрировал положительное влияние на процесс созревания фолликула, проведены у животных или *in vitro*. Доказательная база эффективности мелатонина в терапии женского бесплодия только формируется. В 2014 г. в *British Medical Journal* опубликован протокол двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. В нем примут участие 160 женщин с бесплодием, которые будут получать от 4 до 16 мг мелатонина в день. Исследователи оценят вероятность наступления беременности, качество и количество ооцитов, уровень мелатонина в крови, а также активность окислительного стресса [6].

По мнению большинства авторов, в том числе крупных специалистов в области вспомогательных репро-

дуктивных технологий, мелатонин может занять важное место в терапии бесплодия [7].

Лечение предменструального синдрома и дисфории

Первое описание предменструального синдрома появилось в 1847 г.: «Менструации у чувствительных женщин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием». В 1931 г. был предложен термин «предменструальное напряжение», а в 1953 г. – «предменструальный синдром» [8]. Практикующим врачам известно, что степень тяжести этого состояния может быть разной – от умеренной до весьма выраженной. Вот пример субъективного описания тяжелой формы предменструального синдрома: «Каждый месяц я сражаюсь с монстром. Я обороняюсь оздоровительной диетой и лекарствами, но все равно на определенный период моего менструального цикла я внезапно становлюсь совсем другим человеком».

Подобные описания, характерные для аффективных расстройств, способствовали появлению самостоятельного термина – «предменструальное дисфорическое расстройство». Впервые это понятие появилось в приложении к Диагностическому и статистическому руководству психических расстройств DSM-III (*Diagnostic and Statistical Mental Disorders*). В 2013 г. вышло пятое переиздание этого руководства и определение «предменструальное дисфорическое расстройство» было включено в основной раздел. Это заболевание входит также в Международную классификацию болезней (МКБ) 10-го пересмотра и проект МКБ 11-го пересмотра.

Предменструальное дисфорическое расстройство встречается примерно у 3–8% женщин. Пациентки жалуются на подавленное настроение, напряжение, раздражительность. Эти симптомы мешают работе и личным отношениям. У 70% женщин с предменструаль-

NB

Фармакодинамика препарата Мелаксен®

Синтетический аналог гормона шишковидной железы (эпифиза), полученный из аминокислот растительного происхождения

- ✓ Нормализует циркадные ритмы
- ✓ Ускоряет засыпание, уменьшает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения (не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении)
- ✓ Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, понижает стрессовые реакции
- ✓ Обладает иммуностимулирующими и выраженными антиоксидантными свойствами
- ✓ Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени других гормонов гипофиза (кортикотропина, тиреотропина, соматотропина)
- ✓ Не вызывает привыкания и зависимости



ным дисфорическим расстройством встречаются расстройства сна. Обычно это либо снижение качества сна из-за ночных пробуждений, либо избыточная сонливость в соответствующую фазу цикла.

Патогенез предменструального дисфорического расстройства до конца не изучен. Считается, что существенную роль играет дефицит серотонина. Однако тесная взаимосвязь симптоматики заболелания с нарушениями сна позволила выделить и другие возможные механизмы.

В одном из исследований пациентки основной (женщины с предменструальным дисфорическим расстройством) и контрольной групп в рамках одного менструального цикла прошли полное обследование дважды – в преовуляторную фолликулярную фазу и постовуляторную лютеиновую фазу. Оказалось, что у женщин с предменструальным дисфорическим расстройством уровень мелатонина в ночные часы существенно ниже. Кроме того, в период возникновения симптомов уровень мелатонина снижался еще больше. Авторы также отметили нарушение нормальной организации суточного ритма секреции мелатонина [9].

Нарушения сна являются одним из показаний к назначению мелатонина. Если эти нарушения связаны с менструальным циклом, то мелатонин также может способствовать облегчению других симптомов во время предменструального синдрома или предменструального дисфорического расстройства. Применение мелатонина в этих случаях обоснованно как с этиотропной, так и патогенетической точки зрения.

Коррекция нарушений сна в перименопаузе

Изучение вклада мелатонина в развитие и угасание репродуктивной функции женщины исследуется не только за рубежом, но и в нашей стране. Российские ученые особое внимание обраца-

ют на возможности мелатонина в терапии расстройств в период перименопаузы.

Е.А. Гафарова и соавт. изучали зависимость между тяжестью климактерического синдрома у женщин и уровнем секреции эндогенного мелатонина. Было показано, что уровень мелатонина сульфата в суточной моче у больных с тяжелым климактерическим синдромом составил $35,09 \pm 3,5$ нг/мл (в 2,27 раза ниже, чем у здоровых лиц), у женщин со среднетяжелым синдромом – $44,01 \pm 7,92$ нг/мл (в 1,82 раза ниже контрольных цифр). При легком течении климакса значения мелатонина составили $45,91 \pm 12,42$ нг/мл (в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе) [10].

Изучение роли мелатонина в расстройствах сна, в частности при инсомниях в менопаузе, осложняется из-за необходимости оценивать его суточный ритм. В последние годы эту проблему во многом удалось решить за счет возможности изменения уровня мелатонина в слюне. Так, в исследовании слюнную жидкость для анализа собирали четыре раза в сутки (6.00–7.00, 12.00–13.00, 18.00–19.00, 23.00–24.00). Была выявлена взаимосвязь между сниженным уровнем мелатонина и нарушениями сна у женщин в перименопаузальном периоде [11].

Мелатонин (препарат Мелаксен®, Unipharm) в терапии климактерического синдрома может быть использован в дозе 1,5 мг за 30 минут до сна в течение трех месяцев. Его можно рекомендовать в качестве монотерапии при легком течении климакса и преобладании расстройств сна. Если симптомы более выражены, мелатонин целесообразно комбинировать с заместительной (менопаузальной) гормональной терапией.

Лекарственные взаимодействия и предосторожности

В гинекологической практике мелатонин считается поддерживающим, адаптирующим препаратом, который позволяет в большей

мере задействовать собственные резервы компенсации и ускорить улучшение самочувствия. Физиологический ритм мелатонина подразумевает ночной пик, поэтому следует отдавать предпочтение лекарственной форме без замедленного высвобождения, например препарату Мелаксен®.

Мелатонин обладает слабым контрарецептивным эффектом. Этот эффект не является «обязательным». Возможно, само представление о его существовании ошибочно, но на сегодняшний день мелатонин следует отменять в предполагаемых фертильных циклах. Во время беременности и грудного вскармливания препарат также не применяют. Женщинам, страдающим депрессией или эпилепсией, мелатонин следует применять с осторожностью. Согласно инструкции мелатонин противопоказан при хронической почечной недостаточности, аллергических заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях, лимфогранулематозе, лейкозе, лимфоме, миеломе, эпилепсии, сахарном диабете.

Мелатонин вызывает сонливость и снижает способность к концентрации. Этот эффект длится от двух до шести часов после приема препарата, поэтому его целесообразно принимать в вечернее время. Назначая пациентке мелатонин, врач должен предупредить ее об этих эффектах.

Мелатонин действует системно, в связи с чем ведется активный поиск возможных лекарственных взаимодействий. Перечислим наиболее изученные из них.

Антидепрессанты. Как показали результаты исследования у животных, мелатонин снижает антидепрессивный эффект дезипрамина и флуоксетина. В то же время флуоксетин может снижать уровень мелатонина у человека. Неизвестно, относится ли сказанное к другим селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Антипсихотические препараты. На фоне терапии антипсихотиками у больных шизофренией часто развивается тардивная дискинезия –

непроизвольные движения, в том числе жевательные и причмокивающие. В исследовании с участием 22 пациентов показано, что на фоне приема мелатонина интенсивность дискинезии снижается.

Антигипертензивные препараты. Мелатонин способен снижать эффективность клонидина и метоксамина. На фоне приема блокаторов кальциевых каналов и бета-блокаторов может снижаться уровень мелатонина в крови.

Антикоагулянты. Мелатонин влияет на протромбиновое время и может повысить риск кровотечения на фоне терапии варфарином. **Нестероидные противовоспалительные препараты** могут снижать уровень мелатонина в крови.

Иммуносупрессоры. Мелатонин снижает эффективность этих препаратов и в целом не рекомендован для совместного приема. В частности мелатонин блокирует иммуносупрессивное действие циклоспорина, который вызывает окислительный стресс.

Таким образом, врач, назначая мелатонин, должен быть уверен, что он не повлияет на действие других препаратов.

Заключение

Традиционно считалось, что мелатонин предназначен для лече-

ния расстройств сна. Однако нарушения сна у женщин зачастую являются только одним из признаков общей дезадаптации, неспособности в силу истощения внутренних ресурсов решать биологические и социальные проблемы.

Мелатонин (Мелаксен®, Unipharm) позволяет выполнить задачу «сопровождения» терапии различных гинекологических заболеваний. Не являясь избирательно тропным к репродуктивной системе, мелатонин способствует адаптации, улучшению общего состояния и самочувствия женщины. ☺

Литература

1. Toffol E., Kalleinen N., Haukka J. et al. The effect of hormone therapy on serum melatonin concentrations in premenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Maturitas*. 2014. Vol. 77. № 4. P. 361–369.
2. Гарипова Г.Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Казань, 2008.
3. Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D. et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Pain*. 2013. Vol. 154. № 6. P. 874–881.
4. Асуña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extrapeineal melatonin: sources, regulation, and potential functions // *Cell. Mol. Life Sci*. 2014. Vol. 71. № 16. P. 2997–3025.
5. Cruz M.H., Leal C.L., Cruz J.F. et al. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage // *Theriogenology*. 2014. Vol. 82. № 7. P. 925–932.
6. Fernando S., Osianlis T., Vollenhoven B. et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4. № 8. e005986.
7. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle // *Endocr. J*. 2013. Vol. 60. № 1. P. 1–13.
8. Connolly M. Premenstrual syndrome: an update on definitions, diagnosis and management // *Adv. Psyc. Treat*. 2001. Vol. 7. № 6. P. 469–477.
9. Shechter A., Lespérance P., Ng Ying Kin N.M., Boivin D.B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 12. e51929.
10. Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов патологического климакса: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Казань, 2005.
11. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. et al. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women // *Bull. Exp. Biol. Med*. 2013. Vol. 156. № 1. P. 104–116.

Melatonin – an Adaptogen for Female Reproductive System

D.I. Burchakov

Endocrinology Research Center

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.burchakov@yandex.ru

Nowadays, hormone therapy obtains higher priority in obstetrics and gynecology. Hormone therapy implying administration exclusively of steroids or their antagonists extends its boundaries. Vitamin D functioning as a classic hormone has already taken a rightful place in obstetrical and gynecological practice. Next in turn is melatonin as a hormone-adaptogen that relatively recently has become investigated in reproductive medicine.

Key words: melatonin, sleep disorders, menstrual cycle, ovulation, fertility, premenstrual syndrome, endometriosis

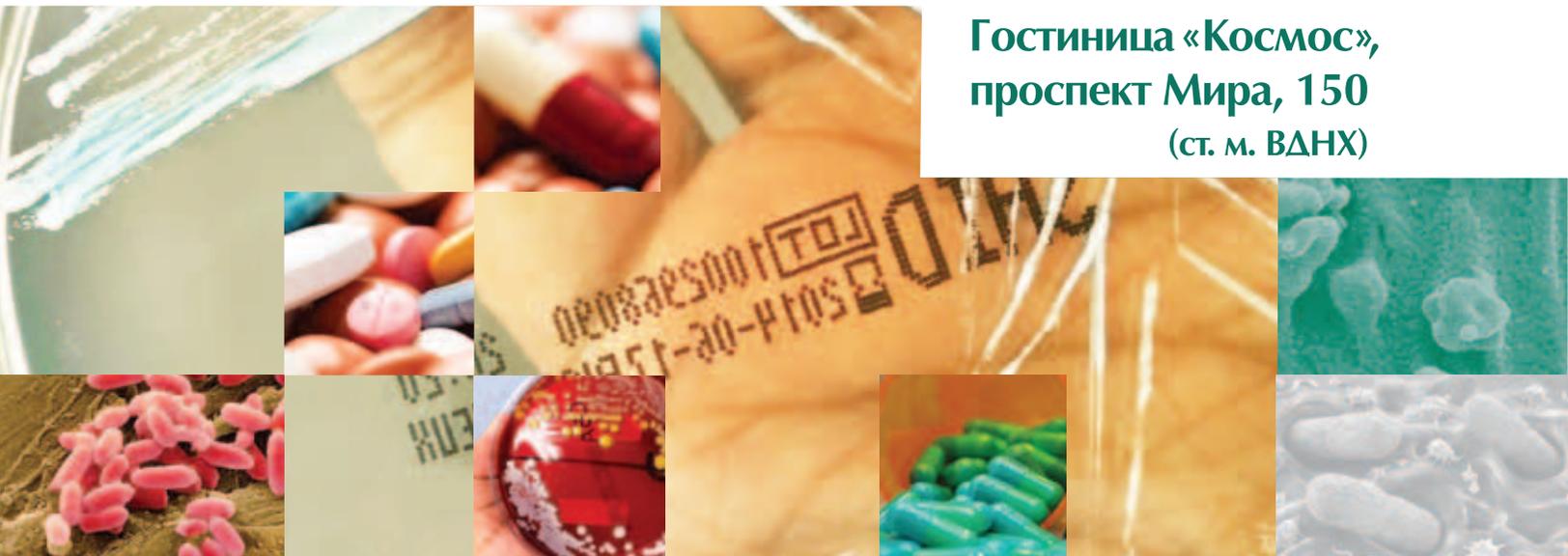
XVII



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

| 20 • 22 мая | 2015 • Москва |

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150
(ст. м. ВДНХ)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СЕКРЕТАРИАТ

214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru/conference

Синдром поликистозных яичников – отдаленные риски

О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева

Адрес для переписки: Ольга Рафаэльевна Григорян, iceberg1995@mail.ru

Среди рисков синдрома поликистозных яичников выделяют осложнения беременности, сердечно-сосудистые заболевания, гинекологические злокачественные образования. Информирование и обучение врачей позволят предотвратить долгосрочные осложнения синдрома поликистозных яичников, в том числе метаболические нарушения и рак эндометрия, то есть те заболевания, которые можно диагностировать и лечить на ранних стадиях.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные образования

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – самое распространенное эндокринное нарушение среди женщин. В раннем репродуктивном возрасте основными симптомами СПКЯ являются нарушения менструального цикла, гиперандрогения и/или бесплодие. Основные симптомы СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте: осложнения беременности, ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и рак органов полости малого таза. Женщины, входящие в группу риска, нуждаются в пожизненной профилактике и лечении СПКЯ с целью предотвращения неблагоприятных последствий.

Осложнения беременности

Женщины с СПКЯ имеют повышенный риск осложненного течения беременности, например гестационный сахарный диабет (отноше-

ние шансов (ОШ) 2,94) и связанную с ним макросомию плода. Еще чаще встречаются гестационные гипертензивные нарушения (преэклампсия, ОШ 3,67; гипертония при беременности, ОШ 3,47) [1, 2]. Риск выкидыша (ОШ 1,75) и перинатальной смертности (ОШ 3,07) также увеличивается при СПКЯ, что непосредственно связано с ожирением, нарушением метаболизма глюкозы и маточного кровообращения [1, 3]. Несмотря на то что на сегодняшний день не существует официальных руководств и рекомендаций по ведению беременных с СПКЯ, скрининг на наличие гестационного сахарного диабета можно проводить при помощи определения уровня гликемии натощак (по венозной плазме) в первом триместре беременности. Кроме того, необходимо регулярно отслеживать уровень артериального давления и исследовать маточный/плацентарный кровоток во втором триместре (таблица).

Ожирение и его последствия

Доля женщин с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м²) или ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) среди пациенток с СПКЯ варьирует в различных странах. Например, в Великобритании у 90% женщин с СПКЯ ИМТ > 25 кг/м², тогда как в Китае только 20% пациенток имеют избыточную массу тела или ожирение. Высокая доля больных ожирением наблюдается в США (61%) и Австралии (76%) [3].

Согласно современным представлениям, у женщин с СПКЯ чаще развивается ожирение абдоминального типа («яблоко»), поэтому для сбора данных о нарушениях метаболизма используют измерение окружности талии. СПКЯ в сочетании с абдоминальным ожирением приводит к развитию инсулинорезистентности. Любой клинический случай ожирения у женщины осложняется такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, обструктивное апноэ, дислипидемия. При СПКЯ осложнения представляют еще более серьезную проблему, поскольку инсулинорезистентность у таких пациенток более выражена.

Нарушенная толерантность к глюкозе и сахарный диабет 2 типа

Как известно, СПКЯ сопровождается инсулинорезистентностью: нарушение толерантности к глюкозе наблюдается у 40% больных в возрасте старше 40 лет [4]. В течение первых шести лет после выявления



Таблица. Основные осложнения при СПКЯ и рекомендованные методы скрининга

Основные осложнения	Скрининг
Осложнения беременности: ■ гестационный диабет ■ гипертензивные нарушения	Официальные руководства и рекомендации отсутствуют Измерение уровня глюкозы натощак во время первого триместра Мониторинг кровяного давления и, возможно, маточного кровообращения во втором триместре
Нарушения толерантности к глюкозе	75 г ПГТТ (в начале исследования) у женщин с СПКЯ при наличии следующих факторов: ■ ИМТ > 30 кг/м ² и/или ■ окружность талии > 80 см и/или ■ акантоз и/или ■ СД 2 типа в семейном анамнезе и/или ■ гестационный сахарный диабет в анамнезе ■ нарушения менструального цикла и гиперандрогения [3]
Риск сердечно-сосудистых заболеваний	У женщин с СПКЯ в любом возрасте проводится: ■ измерение окружности талии ■ измерение артериального давления ■ исследование липидного профиля ■ анализ физической активности ■ анализ питания ■ опрос о наличии табачной зависимости [3]
Рак эндометрия	УЗИ или биопсия эндометрия у женщин с длительной аменореей Не менее четырех прогестероновых тестов на предмет гиперплазии эндометрия [3]

нарушения толерантности к глюкозе 50% заболевают СД. Согласно данным метаанализа, риск нарушения углеводного обмена и СД 2 типа при СПКЯ на 2,5 и 4,1 порядка превышает риск, рассчитанный в зависимости от ИМТ. По этой причине даже при нормальном ИМТ женщины с СПКЯ находятся в группе риска нарушений углеводного обмена. Неблагоприятный прогноз усугубляется гиперандрогенией и ановуляцией. Риск нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа в дальнейшем увеличивается из-за ожирения.

В 2012 г. в Амстердаме решением консенсуса рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) по вопросам здоровья женщин с СПКЯ было рекомендовано проводить систематический скрининг на выявление нарушенной толерантности к глюкозе при наличии:

- СПКЯ;
- ИМТ > 30 кг/м²;
- и/или черного акантоза;
- и/или наличие родственников с СД 2 типа;

■ и/или гестационного сахарного диабета в анамнезе больной (таблица) [3].

В качестве метода диагностики нарушения толерантности к глюкозе рекомендуется использовать пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ): прием внутрь 75 г глюкозы перорально. Эксперты также рекомендуют ПГТТ, если имеются нарушения менструального цикла и гиперандрогения, поскольку исследования показали наличие прямой корреляции между числом симптомов СПКЯ и инсулинорезистентностью/СД 2 типа.

При лечении нарушенной толерантности к глюкозе необходимо корректировать образ жизни. Если подтверждено нарушение толерантности к глюкозе, а изменение образа жизни не дает результата, можно назначить метформин.

В комплексной терапии различных нарушений углеводного обмена особое внимание уделяется средству из группы бигуанидов – метформина гидрохлориду (Сиофор®, «Берлин-Хеми/А. Менарини»), действие которого обусловлено несколькими механизмами.

Во-первых, снижение уровня глюкозы в крови, оттекающей от печени. На молекулярном уровне действие метформина преимущес-

твенно обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени.

Во-вторых, под влиянием препарата повышается периферическая утилизация глюкозы в результате активации пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы. Усиливается утилизация глюкозы слизистой оболочкой кишечника, увеличивается количество глюкозных транспортеров 1, 3 и 4 в плазматической мембране как адипоцитов, так и моноцитов. Повышается транспорт глюкозы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также в мышце сердца, чем и объясняется снижение инсулинорезистентности у больных СД 2 типа. На этом фоне уменьшается уровень базального инсулина в сыворотке крови.

В отличие от препаратов сульфонилмочевины и инсулина, метформина гидрохлорид (Сиофор®, «Берлин-Хеми/А. Менарини») позволяет снизить пациентам массу тела преимущественно за счет уменьшения количества жировой ткани. На фоне чего снижаются концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности и повышается

уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, что положительно влияет на течение макроангиопатий и оказывает выраженное кардиопротективное действие.

Имеются сообщения о снижении в ночные часы на фоне приема метформина повышенного систолического и диастолического давления у лиц с инсулинорезистентностью как при наличии СД, так и при его отсутствии. Снижение артериального давления у лиц с метаболическим синдромом, вероятно, обусловлено уменьшением выраженности инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии и объясняется не только редукцией массы тела. Метформин гидрохлорид обладает легким анорексигенным эффектом, а риск развития гипогликемических состояний и гиперинсулинемии при его приеме отсутствует.

Таким образом, терапия препаратом из группы бигуанидов метформином – сенситайзером к инсулину и активатором глюконеогенеза – улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину и относится наряду с соблюдением диетических рекомендаций к мероприятиям первой линии в коррекции метаболического синдрома с этапа нарушения толерантности к глюкозе.

Сердечно-сосудистый аспект

Сердечно-сосудистые заболевания. Многочисленные исследования сфокусированы на проблеме риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин с СПКЯ, но их выводы противоречивы. Так, M. Rizzo и соавт. проанализировали результаты ряда научных работ. По данным пяти исследований, женщины с СПКЯ имели риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в трех других такого риска обнаружено не было. Течение СПКЯ, результат нарушения сердечно-сосудистой деятельности, средний возраст пациентов во всех исследованиях различались. В некоторые исследования включали

участниц с малой амплитудой возраста, слишком ранним возрастом для начала развития заболеваний сердца и сосудов. Кроме того, возникали трудности с постановкой диагноза СПКЯ после менопаузы в ходе ретроспективного анализа [6].

Метаанализ P.C. de Groot и соавт., основанный на исследованиях пяти возрастных категорий людей, показал, что у женщин с СПКЯ риск коронарной болезни сердца или болезни сосудов головного мозга выше по сравнению с контрольной группой (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,47–2,76) [7]. Совсем недавно крупное ретроспективное исследование с участием более чем 200 женщин с СПКЯ и длительностью более 11 лет показало возрастающий риск возникновения инфаркта миокарда и стенокардии у женщин с СПКЯ [8]. Однако общее число случаев инфаркта миокарда и стенокардии не отличалось от остальной популяции, где 80% людей было младше 45 лет. Кроме того, среди выборки пациенток в Великобритании (21 000 женщин с СПКЯ) не было отмечено очевидного роста сердечно-сосудистой заболеваемости, но молодой возраст выборки и достоверность диагноза ставят результат под сомнение [9].

По сравнению с сердечно-сосудистыми заболеваниями заболевания сосудов мозга признаны одним из наиболее частых последствий СПКЯ (ОШ 2,8), по значимости немного уступающим высокому ИМТ (ОШ 3,4) [10].

Несмотря на то что прямая связь сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин с СПКЯ не обозначалась, клиническая гиперандрогения и нарушения менструального цикла у женщин в репродуктивном периоде впоследствии, во время постменопаузы, повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. Для того чтобы доказать прямую связь, необходимо проведение масштабных исследований с широкой выборкой пациенток и распределением по ИМТ.

Скрытые сосудистые заболевания

Если связь сердечно-сосудистых заболеваний и СПКЯ у женщин оспаривается, то риск развития скрытых заболеваний сосудов в большей степени ассоциирован с СПКЯ и менее зависим от возраста и ИМТ. В исследованиях прогноза развития и оценки атеросклероза определяются три критерия: толщина комплекса «интима – медиа» общих сонных артерий, жесткость артерий и кальцификация коронарных артерий. Значения всех перечисленных критериев повышены у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой независимо от возраста и ИМТ [13–17].

Факторы риска возникновения классических сердечно-сосудистых заболеваний

Поскольку риск возникновения скрытых сосудистых заболеваний у женщин с СПКЯ повышается, растет и риск классических заболеваний. Установлено, что артериальная гипертензия, дислипидемия, в частности сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, ожирение (особенно абдоминального типа) чаще встречаются у женщин с СПКЯ. Абдоминальное ожирение (окружность талии > 80 см) и сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности являются сигналом для серьезного скрининга, который нужно проводить как можно раньше.

Риск обструктивного апноэ сна у женщин с СПКЯ выше в пять раз, чем у контрольной группы, особенно по показателям ИМТ [18].

Для постановки диагноза «метаболический синдром» достаточно подтвердить наличие трех признаков из следующих: абдоминальное ожирение, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов, высокое артериальное давление, наличие нарушения толерантности к глюкозе. Присутствие хотя бы одного

метформин



Сиофор®

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹

1. Инструкции по применению препарата Сиофор® От 13.04.2012 и 16.04.2012

2. «Russian Pharma Awards 2013» Почётная премия «Выбор врача» Сиофор® 1-е место в номинации «Проверенный бестселлер в лечении диабета»

* В монотерапии

Торговое название: Сиофор®. Международное непатентованное название: метформин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность, период грудного вскармливания; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм, соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, «металлический» привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту.

ООО «Берлин-Хем/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (от 13.04.2012 и 16.04.2012). Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

из данных признаков увеличивает риск сердечно-сосудистого заболевания [19]. Чем сложнее симптоматика пациентки с СПКЯ, тем серьезнее угроза заболевания сердца и сосудов [20].

Консенсус рабочей группы ESHRE/ASRM по вопросам здоровья женщин с СПКЯ (2012) для уточнения риска сердечно-сосудистых заболеваний рекомендует измерять артериальное давление, уровень глюкозы, липидный профиль, окружность талии, оценивать физическую активность, исследовать питание, узнавать о наличии табачной зависимости вне зависимости от возраста больной (таблица) [3].

При СПКЯ риск сердечно-сосудистых заболеваний имеется даже у пациенток с нормальным ИМТ, хотя данные риски осложняются именно ожирением.

Долгосрочные метаболические заболевания у женщин с СПКЯ могут стать причиной скрытых сосудистых заболеваний. Несмотря на то что зависимость СПКЯ и сердечно-сосудистых заболеваний в прямом значении не установлена, риск имеется. На практике пожизненная метаболическая дисфункция может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно после менопаузы.

Гинекологические злокачественные образования

Рак эндометрия

Хроническая ановуляция и продолжительное воздействие активных, не прикрытых прогестероном эстрогенов может привести к гиперплазии эндометрия и раку эндометрия. По данным метаанализа 2009 г., риск развития рака эндометрия выше у женщин с СПКЯ (ОШ 2,7, 95%-ный ДИ 1,00–7,29) [21]. Предшествовавший систематический обзор показал,

что риск эндометриального рака был в 5,3 раза выше у женщин с СПКЯ и в 6,1 раза выше у женщин с СПКЯ и ожирением [10]. Однако большинство случаев рака эндометрия представлены высокодифференцированной аденокарциномой и имеют хороший прогноз.

Консенсус рабочей группы ESHRE/ASRM по вопросам здоровья женщин с СПКЯ (2012) рекомендует проверять состояние слизистого слоя матки при помощи УЗИ или эндометриальной биопсии тем женщинам, у которых наблюдалась продолжительная аменорея. Для профилактики гиперплазии эндометрия рекомендуется также не менее четырех раз в год проводить прогестероновую пробу (таблица) [3].

Рак молочной железы

Данные о случаях заболевания женщин с СПКЯ раком молочной железы ограничены. В ходе метаанализа на основе трех исследований B.G. Chittenden и соавт. не обнаружили разницы между распространенностью рака молочной железы у женщин с СПКЯ по сравнению с группой контроля [21]. В настоящий момент каких-либо рекомендаций по ведению женщин с СПКЯ с целью профилактики рака молочной железы не существует.

Рак яичника

Только в одном исследовании была сделана попытка установить связь между СПКЯ и раком яичника [22]. Несмотря на общепринятую позицию в отношении прямой зависимости между раком яичника и числом овуляций, результаты показали: женщины с СПКЯ заболевают в 2,5 раза чаще, чем женщины без СПКЯ. Исследование было ограничено небольшим чис-

лом наблюдений. Однако данное обстоятельство не помешало установить факт: при повышенной заболеваемости смертность от рака яичника при СПКЯ ниже, чем у здоровых женщин [23].

Из-за ограниченности данных невозможно установить достоверную связь между раком яичника и СПКЯ. Однако необходимо привлечь во внимание косвенные факторы, повышающие риск данного заболевания у больных СПКЯ: отсутствие родов в анамнезе, бесплодие и его лечение, хроническая ановуляция и ожирение. На сегодняшний момент не существует определенных рекомендаций для проведения скрининга рака яичника у женщин с СПКЯ.

Заключение

У пациенток с таким хроническим заболеванием, как СПКЯ, очень часто выявляются ожирение и нарушения углеводного обмена. Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ ведут к осложнениям беременности и с возрастом к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Для того чтобы доказать прямую связь с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, требуется больше достоверных данных. Информирование и обучение врачей играют ключевую роль в предотвращении долгосрочных осложнений СПКЯ, включая метаболические нарушения и рак эндометрия, то есть тех заболеваний, которые можно выявлять и лечить на ранних стадиях.

Информация о препаратах может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с утвержденной инструкцией по применению. 

Литература

1. Boomsma C.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G. et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. Update. 2006. Vol. 12. № 6. P. 673–683.
2. Veltman-Verhulst S.M., van Haften T.W., Eijkemans M.J. et al. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 12. P. 3123–3128.
3. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome



- (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. № 1. P. 28–38.
4. Legro R.S., Kunesman A.R., Dodson W.C. *et al.* Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. № 1. P. 165–169.
 5. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A. *et al.* Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. № 4. P. 347–363.
 6. Rizzo M., Berneis K., Spinass G. *et al.* Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 4. Suppl. P. 1563–1567.
 7. De Groot P.C., Dekkers O.M., Romijn J.A. *et al.* PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 495–500.
 8. Mani H., Levy M.J., Davies M.J. *et al.* Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013. Vol. 78. № 6. P. 926–934.
 9. Morgan C.L., Jenkins-Jones S., Currie C.J. *et al.* Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. 3251–3260.
 10. Wild S., Pierpoint T., Jacobs H. *et al.* Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study // *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2000. Vol. 3. № 2. P. 101–105.
 11. Shaw L.J., BaireyMerz C.N., Azziz R. *et al.* Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 4. P. 1276–1284.
 12. Krentz A.J., von Mühlen D., Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease // *Menopause.* 2007. Vol. 14. № 2. P. 284–292.
 13. Talbott E.O., Guzick D.S., Sutton-Tyrrell K. *et al.* Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. № 11. P. 2414–2421.
 14. Talbott E.O., Zborowski J.V., Rager J.R. *et al.* Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 11. P. 5454–5461.
 15. Soares G.M., Vieira C.S., Martins W.P. *et al.* Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. Vol. 71. № 3. P. 406–411.
 16. Luque-Ramírez M., Mendieta-Azcona C., Álvarez-Blasco F. *et al.* Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 12. P. 3197–3203.
 17. Christian R.C., Dumesic D.A., Behrenbeck T. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 6. P. 2562–2568.
 18. Nitsche K., Ehrmann D.A. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 717–730.
 19. Reaven G.M. The metabolic syndrome: requiescat in pace // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. № 6. P. 931–938.
 20. Jovanovic V.P., Carmina E., Lobo R.A. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. № 3. P. 826–832.
 21. Chittenden B.G., Fullerton G., Maheshwari A. *et al.* Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 19. № 3. P. 398–405.
 22. Schildkraut J.M., Schwingl P.J., Bastos E. *et al.* Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 88. № 4. Pt. 1. P. 554–559.
 23. Pierpoint T., McKeigue P.M., Isaacs A.J. *et al.* Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up // *J. Clin. Epidemiol.* 1998. Vol. 51. № 7. P. 581–586.

ЖЕНКОЛОГИЯ

Polycystic Ovary Syndrome – Long-Term Health Risks

O.R. Grigoryan, Ye.N. Andreyeva

Scientific Center for Endocrinology

Contact person: Olga Rafaelyevna Grigoryan, iceberg1995@mail.ru

Complications of pregnancy, cardiovascular diseases, and gynecologic malignancies are among the risks of polycystic ovary syndrome. By informing and educating physicians, it is noticed to prevent long-term complications of polycystic ovary syndrome including metabolic impairments and endometrial cancer. All these diseases may be diagnosed and treated at early stages.

Key words: *polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, malignant neoplasms*

¹ Центр планирования семьи филиала № 1 городской поликлиники № 62, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Комплексная терапия нарушений менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

Д.О. Санта-Мария Фернандес¹, И.В. Кузнецова², Е.П. Гитель²

Адрес для переписки: Долорес Олеговна Санта-Мария Фернандес, doloressmf@gmail.com

Состояние репродуктивного здоровья у женщин с ожирением является актуальной проблемой. Снижение массы тела и коррекция метаболизма положительно влияют на восстановление овуляторной функции у 40% пациенток, имеющих избыточную массу тела. Однако тактика ведения пациенток с сохраняющейся ановуляцией на фоне метаболической терапии и пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, развившимися на фоне ожирения, до сих пор не определена. Назначение дидрогестерона совместно с метаболической терапией способствует нормализации жирового и углеводного обмена, не препятствуя потере веса. Такой комплексный подход в лечении является патогенетически обоснованным и позволяет адекватно восстановить репродуктивную функцию у этой категории пациенток.

Ключевые слова: ожирение, нарушения менструального цикла, репродуктивный возраст, гиперплазия эндометрия, дидрогестерон

Введение

Состояние репродуктивного здоровья у женщин с ожирением всегда было и остается актуальной проблемой. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодие, невынашивание беременности, гиперпластические процессы эндометрия, преэклампсия, гипотрофия плода [1–4] – вот далеко не полный список тех патологических состояний у этой категории пациенток, с которыми сталкиваются клиницисты в повседневной практике.

Частота нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела достигает 70% [5]. В последнее время существенно изменились взгляды на патогенез формирования

менструальной дисфункции на фоне ожирения. Проведена серия исследований, доказывающих значение снижения массы тела и коррекции метаболизма в восстановлении овуляторной функции у пациенток репродуктивного возраста, имеющих избыточный вес [5–7, 8–11]. Однако остаются нерешенными многие вопросы. Среди них – тактика ведения больных, у которых терапия, направленная на снижение веса и коррекцию расстройств метаболизма, не привела к восстановлению овуляторной функции, отсутствие ясности в отношении показаний и времени инициации гормонотерапии, а также опасения усугубления расстройств метаболизма на фоне приема гормонов.

Очевидно, что среди гормональных лекарственных средств следует выбирать препараты, в наименьшей мере влияющие на нарушенный у женщин с ожирением углеводный и липидный обмен. Среди таких лекарственных средств заслуживает внимания дидрогестерон, который отличается своей избирательной активностью в отношении прогестероновых рецепторов и минимальным влиянием на гомеостатические параметры.

Цель исследования

Оценка эффективности дидрогестерона в комплексной терапии нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела и ожирением и влияния препарата на показатели углеводного и жирового обмена.

Материал и методы исследования

В основу работы легли результаты обследования и лечения 52 женщин раннего репродуктивного возраста (средний возраст $24,69 \pm 2,62$ года) с нарушениями менструального цикла на фоне избыточной массы тела или ожирения.

Пациентки отбирались по следующим критериям:

- возраст 20–29 лет;
- индекс массы тела (вес, кг/рост, м²) более 25 кг/м²;
- нерегулярный менструальный цикл: олигоменорея (длительность межменструальных пе-



риодов от 36 до 180 дней), аменорея (отсутствие менструации в течение шести и более месяцев), метроррагии (ациклические кровотечения);

- длительность нарушений менструального цикла не менее шести месяцев до момента обращения;
- отсутствие гормональной терапии по меньшей мере в течение трех месяцев до момента обращения.

При отказе от лечения, врожденных наследственных синдромах, ассоциированных с ожирением, эндокринопатиях (гипотиреозе, синдроме или болезни Иценко – Кушинга, гиперпролактинемии, сахарном диабете и др.) пациентки в исследование не включались.

У всех пациенток исходно, во время и после лечения оценивался ряд параметров.

Во-первых, определяли антропометрические показатели: вес, рост, окружность талии и бедер, соотношение «окружность талии/окружность бедер», индекс массы тела.

Во-вторых, анализировали показатели липидного спектра крови: общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности (применялся ферментативный метод, биохимический анализатор Konelab Prime 60/60i, Финляндия). Расчетным методом определяли уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и коэффициент атерогенности.

В-третьих, следили за показателями углеводного обмена: проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с определением глюкозы в сыворотке крови натощак и через два часа после углеводной нагрузки (применялся глюкозооксидантный метод, биохимический анализатор Konelab Prime 60/60i, Финляндия), иммунореактивного инсулина (использовался иммунохемилюминесцентный метод, автоматическая система IMMULITE 2000, США). Гиперинсулинемией считали повышение уровня инсулина выше 25 мкМЕ/мл натощак и/или выше 28,5 мкМЕ/мл через два часа после нагрузки глюко-

зой. Уровень инсулинорезистентности вычисляли с помощью малой модели оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA-IR) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкМЕ/мл) / 22,5. Значение индекса HOMA-IR > 2,7 считали косвенным признаком наличия инсулинорезистентности.

В-четвертых, изучали гормональный спектр крови: лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, эстрадиол, тестостерон, андростендион (использовался иммунохемилюминесцентный метод, анализатор ADVIA Centaur, США); дигидроэпиандростендиона сульфат, кортизол, глобулин, связывающий половые гормоны, инсулиноподобный фактор роста 1 (автоматическая система IMMULITE 2000, США). Значение соотношения «лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон» > 2,5 считали маркером СПКЯ. Вычисляли также индекс свободных андрогенов и индекс свободных эстрогенов.

В-пятых, ультразвуковые параметры органов малого таза: размеры матки и яичников, структура яичников с подсчетом числа и размеров фолликулов, величина М-эхо и его соответствие дню менструального цикла. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось с помощью ультразвукового сканера Logiq 500 PRO (GE Medical systems, США) с использованием абдоминального и вагинального конвексных датчиков частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно.

По показаниям была выполнена гистероскопия с отдельно-диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала по общепринятой методике и последующим гистологическим исследованием удаленных тканей.

В первой группе на первом этапе лечения 36 пациенток с нормальным морфологическим состоянием эндометрия по клиническим данным и результатам УЗИ в течение шести месяцев получали терапию, направленную на кор-

рекцию массы тела и метаболизма. Эффект терапии оценивался по восстановлению овуляторной функции. Сохранение ановуляции при восстановлении ритма менструального цикла расценивалось как частичный эффект от проведенного лечения. На второй этап лечения (через шесть месяцев) переходили пациентки с отсутствием эффекта терапии, в связи с чем им назначалось гормональное лечение дидрогестероном с целью регуляции менструального цикла при продолжении терапии первого этапа. Дидрогестерон (Дюфастон®) назначался в циклическом режиме в суточной дозе 20 мг с 14-го по 25-й день менструального цикла. Данный режим был выбран как удовлетворяющий условиям достаточного контроля менструального цикла при минимальной гормональной нагрузке.

Вторая группа из 16 пациенток с нарушениями менструального цикла и простой гиперплазией эндометрия уже на первом этапе лечения получала комплексную терапию препаратами для коррекции массы тела и метаболизма и дидрогестероном, который ввиду наличия гиперпластического процесса эндометрия назначался по стандартной схеме 20 мг с 11-го по 25-й день цикла.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой методике с использованием компьютерных статистических программ Microsoft Excel 2003, BIOSTAT ver. 4,03, SPSS ver. 15,0 (США). Для изучаемых параметров определяли среднюю величину и стандартное отклонение. Применяли параметрические методы (дисперсионный анализ и парный критерий Стьюдента) и непараметрические статистические методы (критерий Манна – Уитни, критерий Крускала – Уоллиса, критерий хи-квадрат). Корреляционный анализ методом Пирсона проводили для нормально распределенных признаков, методом Спирмена – для остальных. Достоверными различия между группами считались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ структуры нарушений менструального цикла показал преобладание у обследованных пациенток олигоменореи (59,6%). Это отвечает данным других исследователей, указывающих на олигоменорею как на наиболее распространенную аномалию менструального цикла у женщин с ожирением [5, 7], на фоне чего при длительно существующей ановуляции развиваются пролиферативные процессы эндометрия [12]. Так, у каждой третьей женщины, обратившейся к нам с жалобами на менструальную дисфункцию, при гистологическом исследовании эндометрия была выявлена простая гиперплазия, причем у 25% она носила рецидивирующий характер.

На момент первичного обследования избыток массы тела наблюдался в восьми (15,4%) случаях. У остальных 44 (84,6%) женщин было зафиксировано ожирение: первая степень – у 21 (40,4%), вторая степень – у 15 (28,8%), третья степень – у восьми (15,4%) пациенток. Оценка антропометрических показателей продемонстрировала, что окружность талии у всех женщин превышала 80 см. Именно этот показатель в настоящее время считают маркером избытка висцерального жира [13], ассоциированного с высоким риском инсулинорезистентности.

При исследовании состояния углеводного обмена в ходе проведения

ПТТГ в 100% случаев была выявлена стимулированная гиперинсулинемия. Тощаковая гиперинсулинемия и инсулинорезистентность наблюдались соответственно у 26,9 и 72,1% женщин.

Анализ структуры нарушений жирового обмена продемонстрировал следующие отклонения: гиперхолестеринемия (48,1%), гипоальфалипидемию (61,5%) и гипертриглицеридемию (25%).

На основании полученных результатов обследования и критериев, предложенных в Национальной образовательной программе США по гипохолестеринемической терапии (National Cholesterol Education Program – NCEP), посвященной выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (Adult Treatment Panel III [14]), у 58,9% пациенток был диагностирован метаболический синдром. Согласно нашим данным, распространенность метаболического синдрома у женщин с ожирением и менструальной дисфункцией оказалась выше, чем у взрослого населения с ожирением, где этот показатель составляет 49% [15].

Известно, что СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела встречается довольно часто [2]. В данном исследовании СПКЯ был выявлен у 23% женщин, изолированное повышение тестостерона и/или андростендиона – у 32,3%. У 19,2% пациенток на фоне повышенного уровня яичниковых андрогенов отмечались признаки гиперкортицизма. Несмотря на то что у остальных пациенток явных отклонений в гормональном профиле не наблюдалось, за счет снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, уровни свободных андрогенов и эстрогенов были повышены.

Результаты комплексного лечения пациенток с нарушениями менструальной функции на фоне ожирения без формирования гиперпластических процессов эндометрия

В группе пациенток с ожирением без формирования гиперпластических процессов эндометрия

наблюдались 36 женщин. После проведенного первого этапа лечения у подавляющего большинства нормализовался ритм менструального цикла, при этом у 44,2% из них циклы стали овуляторными. Полученные результаты соответствуют данным, которые приводят и другие исследователи, изучавшие влияние снижения массы тела на восстановление менструальной функции [5, 7].

Нами проанализированы результаты клинично-инструментального обследования после первого этапа лечения пациенток с положительным ответом на терапию и пациенток, у которых овуляторные циклы не восстановились. Было установлено, что отсутствие эффекта от терапии зависело от доли потери массы тела, которая была достоверно ниже у женщин с сохранившейся менструальной дисфункцией по сравнению с пациентками, у которых восстановился нормальный менструальный цикл (7,26 и 10,02% соответственно, $p = 0,017$) (рисунок).

В гормональном профиле у женщин с сохраняющейся ановуляторной дисфункцией после первого этапа лечения, несмотря на снижение выраженности гиперандрогении и гиперэстрогении, достоверно высокими оставались уровень лютеинизирующего гормона ($p = 0,002$) и индекс свободных эстрогенов ($p = 0,042$), при этом уровни пролактина и кортизола оказались ниже ($p = 0,037$ и $p = 0,022$ соответственно) по сравнению с таковыми у пациенток с восстановившимися овуляторными циклами.

Полученные данные позволяют предположить, что у пациенток с сохраняющейся ановуляцией на фоне метаболической терапии помимо ожирения в развитии нарушений менструального цикла играют роль такие факторы, как дисфункция центральной нервной системы и генетически обусловленные дефекты стероидогенеза, свойственные СПКЯ. Такого же мнения придерживаются и другие авторы [16, 17].

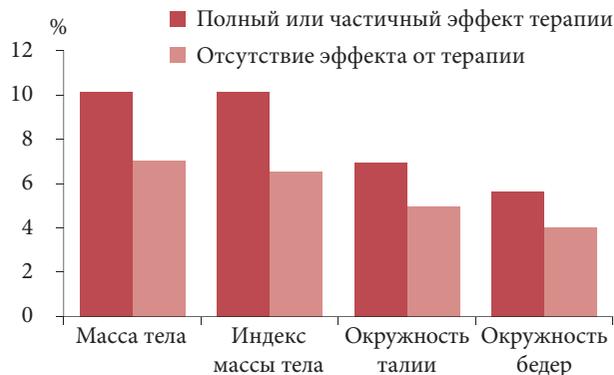


Рисунок. Динамика снижения массы тела и других антропометрических показателей у пациенток с восстановлением менструальной функции и отсутствием эффекта от проведенной терапии



Таблица 1. Динамика метаболических показателей на фоне комплексного лечения нарушений менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Пациентки без гиперпластических процессов эндометрия (n = 20)			Пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия (n = 16)	
	до лечения	первый этап	второй этап	до лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	4,58 ± 0,47	4,16 ± 0,35*	4,1 ± 0,28*	5,37 ± 1,55	4,26 ± 0,58**
Триглицериды, ммоль/л	0,96 ± 0,52	0,72 ± 0,3	0,79 ± 0,17	1,34 ± 0,51	0,76 ± 0,4**
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,88 ± 0,57	2,19 ± 0,52*	2,08 ± 0,27**	3,59 ± 1,46	2,42 ± 0,51**
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,26 ± 0,28	1,7 ± 0,23**	1,64 ± 0,16**	1,13 ± 0,26	1,49 ± 0,21**
Коэффициент атерогенности	2,84 ± 0,85	1,61 ± 0,35**	1,5 ± 0,23**	3,86 ± 1,23	1,9 ± 0,55**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,18 ± 0,77	4,66 ± 0,29	4,55 ± 0,23	4,88 ± 0,53	4,59 ± 0,46
Глюкоза через два часа, ммоль/л	6,15 ± 1,01	5,46 ± 1,0	5,0 ± 0,49*	7,18 ± 1,7	5,69 ± 0,85**
Иммунореактивный инсулин натощак, мкМЕ/мл	22,9 ± 15,4	11,01 ± 4,33	9,28 ± 2,91*	28,84 ± 1,7	13,32 ± 6,25**
Иммунореактивный инсулин через два часа, мкМЕ/мл	116 ± 81,13	64,24 ± 48,7	44,9 ± 28,6*	128,3 ± 80,2	76,82 ± 53,7**
Индекс НОМА-IR	4,69 ± 3,2	2,3 ± 0,84*	1,81 ± 0,5**	6,18 ± 6,5	2,67 ± 1,1**

Примечание. По сравнению с показателями до лечения при уровне значимости: * p < 0,05; ** p < 0,01.

На второй этап лечения перешли 20 пациенток раннего репродуктивного возраста с сохраняющейся ановуляцией на фоне метаболической терапии, которые были заинтересованы в наступлении беременности. Эти пациентки помимо основного лечения стали получать дидрогестерон в суточной дозе 20 мг в циклическом режиме с 14-го по 25-й день менструального цикла.

Выбор в пользу дидрогестерона для коррекции менструального цикла у женщин с ожирением основывался на следующем. Дидрогестерон, будучи производным прогестерона, обладает благоприятным метаболическим профилем в связи с отсутствием у него андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностей, ответственных за усугубление инсулинорезистентности и дислипидемических расстройств на фоне приема прогестагенов, производных 19-норстероидов. Кроме того, еще одно преимущество дидрогестерона – отсутствие антигонадотропного влияния и, как следствие, подавления овуляции при приеме в дозе, обеспечивающей адекватную секреторную трансформацию эндометрия [18]. Это учитывалось при назначении пациенткам с нарушениями менструального цикла и ожирением, в том числе и с гиперпластическими процессами эндометрия,

поскольку все они желали в ближайшем будущем реализовать детородную функцию. По мнению И.Б. Манухина, стабилизация массы тела при назначении прогестагенов в циклическом режиме у пациенток с ожирением происходит за счет разрыва порочного круга негативных метаболических эффектов, развивающихся в отсутствие прогестерона при ановуляции [16].

В нашем исследовании при применении дидрогестерона в сочетании с метаболической терапией наблюдалась дальнейшее снижение массы тела и улучшение всех антропометрических показателей, начавшиеся на первом этапе, и к концу лечения показатель средней потери веса у пациенток составил 14,86 ± 4,6% от исходного.

У женщин раннего репродуктивного возраста после первого этапа также нормализовался липидный обмен: достоверно снизились уровни общего холестерина (p < 0,05), холестерина липопротеинов низкой плотности (p < 0,05), достоверно повысился уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (p < 0,01), наметилась тенденция к снижению уровня триглицеридов (табл. 1). При добавлении к метаболической терапии дидрогестерона на втором этапе ухудшения липидного спектра не наблюдалось, напротив, показатели жирового обмена продолжали улучшаться, что

привело к достоверному снижению атерогенного потенциала сыворотки крови (p < 0,01). Уровень триглицеридов на фоне терапии дидрогестероном оставался стабильным. У пациенток улучшилось состояние углеводного обмена. Интересно, что после первого этапа тенденция к снижению выраженности инсулинорезистентности только наметилась, доказательством чего явилось достоверное снижение индекса НОМА-IR (p < 0,05). Между тем по окончании второго этапа отмечалась компенсация инсулинорезистентности, что выражалось в достоверном снижении уровней тощакового и стимулированного инсулина в ходе проведения ПТТГ. Кроме того, достоверно снижался уровень стимулированной глюкозы, что говорит о нормализации толерантности к углеводам (табл. 1).

В гормональном профиле у всех пациенток на фоне приема дидрогестерона продолжалось снижение уровней яичниковых андрогенов, достоверно повысился уровень глобулина, связывающего половые гормоны, что привело к статистически значимому уменьшению индекса свободных андрогенов (p < 0,01) и индекса свободных эстрогенов (p < 0,05). Однако значимого уменьшения уровня лютеинизирующего гормона при приеме дидрогестерона не наблюдалось, а лишь

наметилась тенденция к его снижению (табл. 2). Таким образом, подтверждается отсутствие антигонадотропного эффекта дидрогестерона. В то же время нормализация метаболических показателей опосредованно, через снижение избыточной андрогенной стимуляции, улучшает профиль секреции гонадотропинов, редуцируя избыток лютеинизирующего гормона.

При динамическом ультразвуковом контроле после проведенного лечения отмечалось снижение среднего объема яичников, а спонтанная овуляция наблюдалась у 40% пациенток.

Результаты комплексного лечения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, сформировавшимися на фоне ожирения

Известно, что ожирение является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия, которые развиваются на фоне длительно существующей ановуляции у пациенток с избыточной массой тела в условиях инсулинорезистентности и отсутствия или недостаточности антипролифе-

ративного влияния прогестерона на эндометрий [19].

У пациенток второй группы (16 женщин раннего репродуктивного возраста) при проведении морфологического исследования эндометрия, полученного во время гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием, выполненной по экстренным или плановым показаниям, было подтверждено наличие гиперпластических процессов эндометрия (простая гиперплазия эндометрия). Причем у четверти из них она носила рецидивирующий характер. Этим пациенткам в связи с высоким риском развития рецидива гиперпластических процессов эндометрия было решено назначить гормонотерапию дидрогестероном одновременно с метаболической терапией на первом этапе лечения.

После шести месяцев лечения средняя потеря веса составила $12,05 \pm 3,6\%$, достоверно улучшились все антропометрические показатели. Как видно из табл. 1, липидный спектр достоверно улучшился по всем показателям, что привело к нормализации атерогенного потенциала сыворотки крови. Нормализация чувствительности к инсулину наблюдалась более

чем у половины пациенток, только в одном случае сохранилась нарушенная толерантность к глюкозе.

За счет достоверного уменьшения после лечения уровней тестостерона ($p < 0,001$) и андростендиона ($p < 0,001$), а также повышения уровня глобулина, связывающего половые гормоны ($p < 0,001$), наблюдалось снижение выраженности как гиперэстрогении, так и гиперандрогении (табл. 2).

При динамическом УЗИ органов малого таза достоверно снизился показатель среднего объема яичников ($p < 0,01$), а средний размер М-эхо достоверно уменьшился и не превышал 8 мм на пятый – седьмой день цикла ни в одном случае ($p < 0,05$). При этом спонтанная овуляция восстановилась у 43,75% пациенток.

Заключение

Применение дидрогестерона наряду с метаболической терапией с целью коррекции менструального цикла не только не препятствует, но и способствует снижению веса, нормализации липидного и углеводного обмена у женщин, страдающих ожирением, одновременно улучшая прогноз по восстановлению овуляторной функции яичников. У пациенток с гиперпласти-

Таблица 2. Динамика показателей гормонального профиля на фоне комплексного лечения нарушений менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

Показатель	Пациентки без гиперпластических процессов эндометрия (n = 20)			Пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия (n = 16)	
	до лечения	первый этап	второй этап	до лечения	после лечения
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	$8,67 \pm 4,12$	$8,23 \pm 3,48$	$6,74 \pm 2,21$	$8,58 \pm 6,9$	$7,35 \pm 6,9$
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	$5,56 \pm 1,48$	$6,3 \pm 1,11$	$5,86 \pm 0,76$	$5,7 \pm 1,66$	$6,61 \pm 1,46$
Лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон	$1,59 \pm 0,65$	$1,3 \pm 0,42$	$1,14 \pm 0,3$	$1,62 \pm 1,72$	$1,14 \pm 0,41$
Пролактин, мкМЕ/мл	$243,7 \pm 89,89$	$233,3 \pm 41,16$	$254,9 \pm 63,1$	$285,4 \pm 137,0$	$274,7 \pm 81,46$
Кортизол, нмоль/л	$311,2 \pm 139,3$	$285,1 \pm 105,6$	$271,4 \pm 65,4$	$338,2 \pm 138,0$	$302,9 \pm 81,13$
Эстрадиол, пмоль/л	$171,5 \pm 105,2$	$188,1 \pm 43,05$	$208,0 \pm 36,3$	$224,9 \pm 175,2$	$165,4 \pm 23,12$
Тестостерон, нмоль/л	$2,78 \pm 1,23$	$1,75 \pm 0,72^*$	$1,49 \pm 0,43^{**}$	$2,21 \pm 0,78$	$1,49 \pm 0,39^{**}$
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л	$5,48 \pm 1,81$	$5,51 \pm 1,89$	$5,69 \pm 1,67$	$5,85 \pm 1,97$	$5,66 \pm 1,78$
Андростендион, нмоль/л	$13,66 \pm 4,98$	$10,2 \pm 1,76$	$9,1 \pm 1,98^*$	$13,11 \pm 3,46$	$10,17 \pm 1,88^{**}$
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	$21,95 \pm 3,62$	$31,62 \pm 5,74^{**}$	$40,0 \pm 6,51^{**}$	$20,97 \pm 7,62$	$32,51 \pm 10,8^{**}$
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	$166,2 \pm 52,69$	$179,3 \pm 40,44$	$187,2 \pm 49,4$	$173,9 \pm 86,35$	$180,8 \pm 67,14$
Индекс свободных андрогенов	$13,17 \pm 5,67$	$5,73 \pm 2,86^{**}$	$3,81 \pm 1,24^{**}$	$13,38 \pm 11,26$	$6,38 \pm 8,1^{**}$
Индекс свободных эстрогенов	$7,77 \pm 3,78$	$6,08 \pm 1,95$	$5,09 \pm 1,07^*$	$11,52 \pm 7,02$	$6,15 \pm 4,49^*$

Примечание. По сравнению с показателями до лечения при уровне значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.



Подари свет жизни



На правах рекламы

дюфастон[®]
дидрогестерон
Созданный светом

ДЮФАСТОН[®], таблетки покрытые оболочкой. **Регистрационный номер:** П N011987/01. **Международное непатентованное название (INN):** дидрогестерон. **Показания к применению:** прогестероновая недостаточность. Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз; бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью, угрожающий и привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона); предменструальный синдром; дисменорея, нерегулярные менструации; вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами); дисфункциональные маточные кровотечения. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке. **Противопоказания:** гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. **С осторожностью:** кожный зуд во время предшествовавшей беременности. Применение во время беременности и лактации: препарат может применяться во время беременности (см. показания к применению). Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Грудное вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется. **Способ применения и дозы:** применяется внутрь. Эндометриоз: 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное лютеиновой недостаточностью): 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла в течение 6, как минимум, следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном abortе. Угрожающий abort: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный abort: 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предменструальный синдром: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисменорея: 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла. Нерегулярные менструации: 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения): 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней. Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения): 10 мг два раза в день с 11-го по 25-й день цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами: при непрерывной схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона в день в течение 14 дней в рамках 28 дневного цикла. При циклической схеме приема эстрогенов – по 1 таб. дидрогестерона в день в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов. **Побочное действие:** возможны головная боль/мигрень, повышенная чувствительность молочных желез, аллергические реакции, такие как кожная сыпь, зуд, крапивница. Редко отмечались незначительные нарушения функции печени, иногда сопровождающиеся слабостью или недомоганием, желтухой и болью в области живота. В редких случаях возможно возникновение прорывных кровотечений, которые можно предотвратить увеличением дозы препарата. В единичных случаях отмечалась гемолитическая анемия. В очень редких случаях – реакции гиперчувствительности, отек Квинке, периферические отеки. **Передозировка:** сообщений о симптомах передозировки не зарегистрировано. При случайном приеме в дозе значительно выше терапевтической рекомендуется промывание желудка. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** индукторы микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) могут ускорять метаболизм дидрогестерона и снижают эффект. **Особые указания:** у некоторых пациентов могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые, могут быть предотвращены путем увеличения дозы препарата. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами (например, для ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и предупреждениями, связанными с применением эстрогенов. Во время лечения рекомендуется периодически проводить контроль индивидуальной переносимости ЗГТ. Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений. Если прорывные кровотечения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует изучить их причину. Пациентов следует тщательно обследовать при наличии в анамнезе прогестерон-зависимой опухоли (например, менингиомы), а также в случае ее прогрессирования во время беременности или в течение предшествовавшей гормональной терапии. Пациентам с генетически обусловленной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции не следует принимать данный препарат. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Для получения информации перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. ИПМ от 14.02.2012.**

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: +7 (495) 258 42 80, Факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru
RUDFS140632 от 11.06.2014

 **Abbott**
A Promise for Life

ческими процессами эндометрия, сформировавшимися на фоне ожирения, такой комплексный подход к противорецидивной те-

рапии, будучи патогенетически обоснованным, позволяет контролировать пролиферативные процессы в эндометрии, не пре-

пятствуя восстановлению овуляторного цикла, что особенно важно для пациенток, заинтересованных в зачатии. ❁

Литература

1. Dossus L., Rinaldi S., Becker S. et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010. Vol. 17. № 4. P. 1007–1019.
2. Norman R.J., Wu R., Stankiewicz M.T. Polycystic ovary syndrome // *Med. J. Aust.* 2004. Vol. 180. № 3. P. 132–137.
3. Ranrin J., Tennant P.W., Stothart K.J. et al. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2010. Vol. 34. № 9. P. 1371–1380.
4. Stepan H., Scheithauer S., Dornhöfer N. et al. Obesity as an obstetric risk factor: does it matter in a perinatal center? // *Obesity*. 2006. Vol. 14. № 5. P. 770–773.
5. Тиканова В.В. Дифференцированное лечение больных с нарушениями менструального цикла на фоне ожирения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
6. Карпова Е.А., Пищулин А.А., Андреева Е.Н. Применение бигуанидов при синдроме поликистозных яичников // *Ожирение и метаболизм*. 2004. № 1. С. 30–33.
7. Крапивина Н.А. Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2005.
8. Clark A.M., Thornley B., Tomlinson L. et al. Weight loss in obese infertile women result in improvement in reproductive outcome for all forms fertility treatment // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. № 6. P. 1502–1505.
9. Douchi T., Kuwahata R., Yamamoto S. et al. Relationship of upper body to menstrual disorders // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2002. Vol. 81. № 2. P. 147–150.
10. Fleming R., Hopkinson Z.E., Wallace M. et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 2. P. 569–574.
11. Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Holding S. et al. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 2. P. 729–733.
12. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
13. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. № 5. P. 469–480.
14. Executive summary of the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. Vol. 285. № 19. P. 2486–2497.
15. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. 2004. № 1. С. 10–16.
16. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
17. Taylor A.E., McCourt B., Martin K.A. et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 7. P. 2248–2256.
18. Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р. Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла // *Гинекология*. 2010. № 3. С. 25–28.
19. Carlson M.J., Thiel K.W., Yang S. et al. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer // *Discov. Med.* 2012. Vol. 14. № 76. P. 215–222.

Combined Therapy of Impaired Menstrual Cycle in Women of Early Reproductive Age Having Overweight and Obesity

D.O. Santa-Mariya Fernandes¹, I.V. Kuznetsova², Ye.P. Gitel²

¹ Family Planning Center, Branch No 1 at the Municipal Polyclinic No 62, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Dolores Olegovna Santa-Mariya Fernandes, doloressmf@gmail.com

State of reproductive health in obese women is considered as a challenging problem. Decrease of the body weight and correction of metabolism positively influence on restoring ovulatory function in 40% of patients with overweight. However, tactics of managing patients with sustained anovulation during metabolic therapy as well as patients with hyperplastic processes in endometrium secondary to obesity has not been determined yet. Administration of dydrogesterone together with metabolic therapy contributed to normalization of fat and carbohydrate turnover, without affecting body weight loss. Such combined therapeutic approach is pathogenetically justified and lets to properly restore reproductive function in such cohort of patients.

Key words: obesity, impaired menstrual cycle, reproductive age, endometrial hyperplasia, dydrogesterone

Белые Ночи

Петербургский онкологический форум

8–10 июня, 2015

Санкт-Петербург,

отель «Холидей инн Московские ворота»
(Московский проспект, 97а)



ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ОСОО «Ассоциация онкологов России»
- ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
- ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
- ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России
- Томский НИИ онкологии
- ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
- Северо-западное отделение РАМН
- Ассоциация колопроктологов России
- Ассоциация онкологов Северо-Западного федерального округа
- Европейская школа онкологии (ESO)
- Евразийская федерация онкологии (EAFO)
- Евразийское общество специалистов по опухолям головы и шеи (EASHNO)
- Европейское общество онкологов-гинекологов (ESGO)
- Российское общество онкологов-гинекологов (RSGO)
- Фонд профилактики рака
- СПб научно-практическое общество анестезиологов-реаниматологов (СПбНПОАР)
- СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологической диспансер»
- ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)»
- Ленинградский областной онкологический диспансер
- ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
- АННМО «Вопросы онкологии»
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

В рамках форума пройдет представление и обсуждение современных подходов к диагностике, хирургическому, лекарственному и лучевому лечению больных онкологическими заболеваниями различных локализаций. Российские и зарубежные специалисты проведут мастер-классы по эндовидеохирургическим технологиям в онкологии.

Запланировано проведение цикла повышения квалификации для врачей по теме «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний» с выдачей удостоверения государственного образца.

Онлайн-трансляции операций.

По окончании форума будет издан сборник материалов.

Синдром Тернера: первичная овариальная недостаточность

Г.Н. Алимбаева

Адрес для переписки: Гуля Назаровна Алимбаева, gulya_alimbaeva@mail.ru

В статье рассматриваются актуальные вопросы, связанные с патогенезом, эпидемиологией, клиническими проявлениями синдрома Тернера – хромосомной патологии, обусловленной частичной или полной моносомией. Приводится алгоритм верификации диагноза. Подробно охарактеризован выбор лечения на этапах роста и развития женщин с синдромом Тернера, особое внимание уделено гормональной терапии половыми стероидами. Проанализирован нетипичный клинический случай синдрома Тернера.

Ключевые слова: синдром Тернера, дисгенезии гонад, заместительная гормональная терапия

Введение

В недалеком прошлом медицина располагала весьма ограниченными возможностями в отношении улучшения качества жизни пациенток с синдромом Тернера, хотя о существовании такого заболевания было известно давно. Впервые случай пациентки с такой болезнью рассмотрел в 1925 г. Н.А. Шерешевский. Однако классическое описание (синдром инфантилизма в сочетании с перепончатой шейей и вальгусной деформацией локтевых суставов) сделал в 1938 г. Н. Turner (Г. Тернер). В 1942 г. F. Albright, P.H. Smith и R. Frazer установили, что этот синдром сочетается с повышенными уровнями

титров гонадотропинов в моче [1, 2]. Уже в 1944 г. L. Wilkins и W. Fleischmann обнаружили у таких пациенток отсутствие гонад, но наличие правильно сформированных, однако не зрелых мюллеровых протоков [1]. Гонады в основном были представлены примитивными тяжами белого или желтого цвета, а микроскопически содержали только строуму. В 1954 г. целый ряд исследователей независимо друг от друга установили, что большинство из этих пациенток имели отрицательный половой хроматин [1, 2]. Наконец, в 1959 г. С.Е. Ford и соавт. опубликовали данные о том, что по меньшей мере часть пациенток с отрицательным половым

хроматином имели не ХУ хромосомный набор, а XO конфигурацию половых хромосом [1]. Это открытие стало краеугольным камнем для научного объяснения синдрома, впервые описанного Н. Turner.

Патогенез

Синдром Тернера, или типичная форма дисгенезии гонад, – самая частая причина нарушения функции яичников вследствие потери генетического материала [1–4]. Для правильного развития гонад необходимо наличие двух половых хромосом, но в процессе первых делений одна из половых хромосом может «потеряться», что происходит спорадически. Эмбрион, содержащий одну Y-хромосому, не жизнеспособен, а при наличии одной X-хромосомы он выживает и развивается как девочка с синдромом Тернера. Такова первая причина развития синдрома [2, 4].

Если вторая половая хромосома теряется на ранней стадии эмбрионального развития, тогда не все, а только некоторые клетки растущего организма содержат одну X-хромосому. Такое состояние называется «мозаицизм», и это второй механизм фор-



мирования синдрома Тернера. От процентного содержания клеток с аномальным кариотипом 45,X напрямую зависят клинические проявления синдрома [4]. Если доля аномального клеточного клона невелика, то фенотип пациентки с синдромом Тернера мало отличается от нормы, и женщины могут иметь регулярные менструальные циклы и даже беременеть. Генетическая диагностика в таких случаях часто требует исследования очень большого числа клеток крови и/или исследования клеток других тканей, в частности кожи. Пример такого генотипа – 45,X(10)/46,XX(90) означает, что только 10% клеток имеют моносомию, а 90% – нормальный набор хромосом [2–4].

Третьей причиной развития синдрома Тернера становится не потеря, а дефекты одной из X-хромосом, препятствующие нормальной экспрессии генов (например, фрагментирование X-хромосомы, потеря ее части или образование кольцевой формы) [4, 5]. Клинические последствия таких структурных перестроек широко варьируют. Небольшие делеции могут проявиться в изолированных нарушениях, например дисфункции яичников и низком росте при отсутствии других симптомов. Более выраженные делеции или делеции, поражающие критические области и регулирующие работу всей X-хромосомы, могут обуславливать полный спектр проблем синдрома Тернера.

Иногда моносомия выглядит предпочтительнее дефектов сохраненной X-хромосомы. Так, наличие малой кольцевидной X-хромосомы приводит к тяжелым последствиям, во-первых, из-за отсутствия нескольких важных генов, а во-вторых, из-за экспрессии тех генов, которые в норме латентны или инактивированы [5]. Диагностика аномальной X-хромосомы может потребовать специализированного молекулярно-цитогенетического исследования для

выявления малых делеций или инверсий хромосомного материала [5].

Эпидемиология

Синдром Тернера поражает все расы, национальности и регионы мира с одинаковой частотой. В популяции этот синдром встречается с частотой 1 на 2000–2500 живорожденных девочек [2–4]. Изменения кариотипа наблюдаются значительно чаще и достигают 1–2% от всех зачатий. Однако сохраняется и завершается рождением живого ребенка только 1% таких беременностей [6]. Моносомия 45,X встречается примерно в 40–60% кариотипов больных синдромом Тернера. Среди мозаичных вариантов часто определяются 45,X/46,XX, 45,X/46,XiXq, 45,X/46,XY, 45,X/46,XrX [6]. Установлено, что риск формирования синдрома Тернера не зависит от возраста беременной. Родители, имеющие несколько здоровых детей, не застрахованы от рождения ребенка с этим заболеванием [6]. Не выявлено токсинов или факторов окружающей среды, увеличивающих риск рождения детей с синдромом Тернера [6].

Клинические проявления и диагностика

В некоторых странах синдром Тернера включен в пренатальный скрининг [7]. Предположить заболевание у плода можно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [7, 8], для подтверждения диагноза проводится кариотипирование с помощью амниоцентеза или биопсии хориона [7].

Социальная и медицинская значимость диагностики синдрома Тернера определяется характерным для заболевания многообразием нарушений в различных системах организма. Для выявления и коррекции проявлений синдрома Тернера пациентки с самого рождения нуждаются в междисциплинарной помощи [6].

В первые дни после рождения заподозрить синдром Тернера позволяет характерный лимфатичес-

кий отек кистей и стоп, малый вес, не соответствующий сроку гестации, длина тела, близкая к третьей центили в таблицах роста. В более старшем возрасте показатели и темпы роста могут быть ниже третьей центили [6]. Кроме того, в новорожденный период могут возникнуть сложности с кормлением и набором веса и проблемы со сном. В классическом варианте для синдрома характерно наличие кожных складок на шее. Сердечно-сосудистые аномалии, к самым серьезным из которых относятся коарктация аорты, стеноз аорты, порок аортального клапана, могут быть выявлены как пренатально, так и в раннем неонатальном периоде [6, 9].

В раннем возрасте и в последующие годы дети с синдромом Тернера часто переносят ЛОР-заболевания, особенно повторяющиеся инфекции среднего уха, экссудативные отиты, у них может развиваться проводниковая тугоухость и нейросенсорная глухота.

Аномалии мочевыделительной системы описаны в следующих вариантах: удвоение мочевыделительной системы, отсутствие одной почки, незаросший поворот, подковообразная почка и бессимптомный гидронефроз.

Интеллект при синдроме Тернера не нарушен, но детей отличают поведенческие сложности и психологические проблемы с преувеличенными страхами [6, 9]. Естественно, что такие проблемы на фоне маленького роста и отсутствия спонтанного своевременного пубертата приводят к трудностям в обучении, социальным проблемам, длительной психологической незрелости и меньшей социальной активности [6, 9].

Серьезной проблемой в подростковом возрасте становятся иммунные нарушения – аутоиммунный тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника и целиакия, возникающие наряду с ранним формированием гипертензии, остеопорозом, ожирением, дилатацией аорты и бесплодием [6, 9].

Зона ответственности гинеколога – значительное отставание полового развития или даже его отсутствие в случаях несвоевременного назначения заместительной гормональной терапии [1–3, 6, 9].

Уровни гонадотропинов, особенно фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), могут быть повышены уже к моменту рождения, однако этот факт не является основанием для неонатального скрининга по аналогии с врожденным гипотиреозом [6]. К четвертому году жизни уровень ФСГ постепенно снижается, однако затем снова увеличивается, достигая менопаузальных значений к пубертатному возрасту [6, 9].

У подростков и взрослых основанием для установления диагноза обычно становятся задержка пубертата, нарушение фертильности и маленький рост. Начало полового оволосения приходится на обычные сроки, но это не означает, что половое развитие будет прогрессировать [3, 6]. Молочные железы и даже менструальный цикл формируются спонтанно не более чем у 13% девушек. Для таких случаев, как правило, характерен мозаичный кариотип 45,X/46,XX и нормальный ответ гонадотропинов на стимуляцию гонадотропин-рилизинг-гормоном [6]. Наличие синдрома Тернера можно заподозрить при первичной или вторичной аменорее, а также у взрослых женщин с необъяснимым бесплодием, особенно в том случае, если они маленького роста [6].

Для постановки диагноза синдрома Тернера (типичная форма дисгенезии гонад) необходимо наличие характерных фенотипических особенностей и полного или частичного отсутствия второй половой хромосомы. Если X-хромосома одна, то в 2/3 случаев она материнская по происхождению [1, 7]. Большинство особенностей синдрома Тернера, включая малый рост, связаны с недостатком гена низкорослости, содержащего гомеобокс (short stature homeobox), вто-

рой X-хромосомы [5]. У женщин с синдромом Тернера могут определяться и другие патологические состояния опорно-двигательного аппарата: врожденный вывих бедра, артрит, сколиоз, мальформация нижней челюсти (ретрогнатия), лимфоидный отек [6].

Большинство перечисленных симптомов – это следствие нарушенной регуляции роста, которая проявляется уже во внутриутробном периоде и начиная с раннего детского возраста непрерывно прогрессирует [9, 10]. Пубертатное ускорение роста не наступает. Окончательный рост девушек с синдромом Тернера без лечения в среднем примерно на 20 см ниже такового у здоровых сверстниц [6, 9]. В отличие от синдрома Тернера для первичного гипергонадотропного гипогонадизма без нарушений кариотипа низкорослость не характерна [1–3]. Поскольку уровень соматотропного гормона при синдроме Тернера обычно в норме, низкорослость скорее всего представляет собой следствие скрытой формы скелетной дисплазии [3, 10]. Возможно, это обусловлено нарушениями экспрессии генов из-за отсутствия одной X-хромосомы. Назначение соматотропного гормона зачастую ускоряет рост и улучшает окончательные показатели роста, однако не столь значительно, как при дефиците соматотропного гормона [3, 10]. Более высокий конечный рост может быть достигнут при раннем начале и длительном применении гормона роста до индуцированного или спонтанного пубертата [6, 9, 10]. При таком лечении рост примерно в 50% случаев может составить 150 см или более, в то время как у нелеченых взрослых он не превышает 142 см [6, 9].

Синдром Тернера не является наследственным заболеванием, и его повторный риск считается низким [6]. Особая генетическая консультация требуется в ситуациях, когда синдром Тернера диагностируется внутриутробно или возможный диагноз предполага-

ется у пациентки с нормальным кариотипом [6, 7, 9]. Во всех случаях дисгенезии гонад при наличии высоких уровней ФСГ пациенток следует тестировать на присутствие материала Y-хромосомы, используя Y-центромерные пробы [6].

При назначении любого вида терапии необходимо учитывать высокую вероятность сопутствующих синдромов Тернера заболеваний: болезни Крона, тиреоидита Хашимото, гипертензии, сахарного диабета первого типа [9]. Особую проблему составляет более высокая, чем в популяции, частота злокачественных новообразований: описаны случаи гонадобластомы, менингиомы, опухоли мозга в детском возрасте, рака мочевого пузыря, опухоли Вильямса, меланомы и рака матки [6].

Верификация диагноза

Клинические проявления синдрома Тернера настолько характерны (низкий рост, «крылообразные» складки на шее, низкая линия роста волос, высокое небо, бочкообразная грудная клетка и широко расставленные соски, множество невусов, отсутствие роста молочных желез и скудное половое оволосение), что специалист может предположить наличие данного заболевания при первом взгляде на пациентку [1–3]. Однако даже самое типичное сочетание внешних проявлений синдрома и задержки полового развития требует проведения обязательных исследований для постановки диагноза.

1. Кариотипирование с обязательным уточнением моносомии или мозаицизма, а в случае мозаицизма обязательное исключение присутствия Y-хромосомы.
2. До начала гормонотерапии исследование уровней гонадотропинов: лютеинизирующего гормона и ФСГ, которые могут быть повышены в возрасте до четырех лет. Позднее уровни гонадотропинов снижаются до нормальных возрастных показателей, а затем по достижении возраста 10 лет



увеличиваются до менопаузальных значений [6, 9, 11].

3. Оценка костного возраста до начала терапии гормоном роста и/или назначения эстрогенов. Костный возраст у детей может быть в пределах нормы, но позднее в связи с дефицитом эстрогенов отмечается его отставание. При закрытии зон роста (костный возраст выше 14 лет) применение гормона роста противопоказано [10]. У взрослых пациенток рекомендуется регулярное исследование минеральной плотности кости в связи с ранним развитием остеопороза [6].

4. Электро- и эхокардиография с консультацией кардиолога до начала гормональной терапии [11].

5. Оценка функции щитовидной железы – анализ на гормоны (тиреотропный гормон, тироксин свободный и тиреоидные антитела) [2, 12].

6. Скрининг сахарного диабета (определение уровня гликозилированного гемоглобина или уровня глюкозы натощак) [6, 9, 12].

7. Определение уровней электролитов в крови, общий анализ мочи, исключение бессимптомной бактериурии, а также УЗИ мочевыделительной системы для тестирования состоятельности мочевыделительной системы [6, 9, 12]. Пациентки должны совместно наблюдаться эндокринологом и гинекологом, консультироваться психологом, окулистом, ЛОР-врачом, урологом и кардиологом. Необходимость междисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациенток с синдромом Тернера признана во всем мире [12].

Наблюдение и выбор терапии на этапах роста и развития пациентки

Устранение косметических дефектов (крыловидные складки шеи) проводится детскими хирургами в раннем возрасте.

В возрасте до 10–11 лет одной из главных проблем пациентки и ее семьи становится низкорослость. Рекомендуется начинать

терапию гормоном роста с раннего возраста, когда отставание ребенка от сверстников становится заметно и на этом основании впервые предпринимаются попытки уточнения диагноза [9]. Рекомбинантный гормон роста (рГР) рекомендован для лечения низкорослости, ассоциированной с синдромом Тернера. На фоне применения от 0,3 до 0,378 мг/кг рГР в неделю девушки смогли прибавить в росте примерно на 3 см в течение первого года и на 2 см в течение второго года лечения [9, 10]. Недавние исследования показали, что комбинация рГР и ультранизких доз эстрогенов в допубертатный период повышает конечные показатели роста [13]. Применение гормона роста рекомендовано до достижения костного возраста 14 лет. Некоторые эндокринологи рекомендуют применение рГР на фоне анаболических стероидов [9]. Эффективность терапии рГР контролируют с помощью динамики роста и по уровню инсулиноподобного фактора роста 1, которые должны поддерживаться ниже верхней границы нормы [10]. Если начать терапию в восьмилетнем возрасте и применять гормон роста ежедневно в течение пяти лет, можно получить выигрыш в росте +7 см в сравнении с теми, кто не получал терапии [9, 10]. Отсутствие достаточного ответа на терапию гормоном роста обычно связано с гипотиреозом, целиакией или несоблюдением режима приема препарата [6, 9, 10]. Побочные эффекты терапии включают повышенное внутричерепное давление, вывих головки бедренной кости, сколиоз, панкреатит и, возможно, повышенный риск развития сахарного диабета первого типа [3, 10].

Заместительная гормональная терапия половыми стероидами

Для примерно 95% больных синдромом Тернера характерны низкий рост и задержка полового развития [2, 3, 6, 9]. У небольшой части пациенток возможно спон-

танное развитие некоторых признаков полового созревания и даже появление менструаций [1, 2]. Применение гормональной терапии для инициации пубертата и обеспечения достаточной эстрогенной насыщенности в подростковом возрасте и условном репродуктивном периоде – сложная задача. Этот процесс необходимо тщательно отслеживать, одновременно обеспечивая психологическую поддержку пациентке и ее семье [6, 9].

Спорным остается вопрос времени начала применения эстрогенов и выбора правильной дозы. Долгое время господствовало мнение, что применение эстрогенов ускоряет закрытие зон роста и должно быть начато не ранее завершения терапии гормоном роста и/или достижения костного возраста 12 лет, что для больных синдромом Тернера соответствует паспортному возрасту 14–16 лет [10, 14].

Согласно другой точке зрения, начинать применение эстрогенов необходимо в сроки, соответствующие среднему возрасту появления первых признаков полового созревания. Первым физиологическим симптомом пубертата является начало роста молочных желез – телархе, которое приходится в среднем на 10–11 лет. Именно в этом возрасте отмечается значительное, достигающее до менопаузальных значений, увеличение уровней гонадотропинов у пациенток с синдромом Тернера. Начало терапии эстрогенами в этом возрасте «наслаивается» на продолжающуюся терапию гормоном роста и сопряжено с рядом трудностей: какую дозу эстрогенного препарата предложить пациентке? Какой режим приема предпочтительнее – прерывистый или непрерывный? И наконец, какой препарат лучше выбрать? Однозначных ответов на эти вопросы пока нет, каждая страна создает собственные рекомендации. Например, Британское клиническое руководство рекомендует начинать терапию эстрогенами с 13 лет, несмотря на то что

терапия гормоном роста продолжается, а родственники высказывают свои пожелания о более раннем или отсроченном начале терапии эстрогенами [6].

Гормональная терапия должна начинаться натуральными аналогами эстрадиола (17-бета-эстрадиол, эстрадиола валерат) или конъюгированными эстрогенами в начальных дозах 0,5–1 мг. По мнению некоторых авторов, конъюгированные эстрогены противопоказаны в детском возрасте [15]. Таблетированные препараты эстрадиола валерата, присутствующие на нашем рынке, содержат 2 мг эстрадиола, меньшая дозировка не предусмотрена. Следовательно, единственно возможным выбором становится трансдермальная лекарственная форма 17-бета-эстрадиола, которую можно дозировать в зависимости от текущей потребности. Эстрадиол назначается для инициации развития половых признаков и роста половых органов вначале в виде монотерапии с постепенным увеличением дозы (обычно доза перерасчитывается раз в шесть месяцев) под контролем УЗИ и ежегодного определения костного возраста. При появлении кровяных выделений из половых путей или увеличении толщины эндометрия до 1 см к эстрадиолу добавляются аналоги натурального прогестерона, и терапия приобретает циклический характер. Считается, что длительность монотерапии эстрогенами не должна превышать полутора лет.

В последующем рекомендуется переход на циклический режим или использование комбинированных препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Схемы применения, принятые для менопаузальной гормональной терапии, не должны экстраполироваться на контингент больных синдромом Тернера. В настоящее время в Великобритании продолжается исследование BSPED, которое призвано оценить эффективность и приемлемость различных видов

эстрогенов и сравнить разные режимы применения ЗГТ [6, 9].

Свой метод гормональной терапии при синдроме Тернера разработан в институте эндокринологии Украины [14]. Ориентиром для начала терапии эстрогенами служит снижение темпов роста при костном возрасте 11 лет, что для больных синдромом Тернера соответствует возрасту 14–16 лет. Первые два – два с половиной года предлагается монотерапия эстрогенами в минимальных дозах, которые не в состоянии перекрыть зоны роста, а напротив, стимулируют рост трубчатых костей. Такой подход, по мнению авторов, позволяет пациенткам прибавлять по 4–5 см в год. Переход на циклическую гормонотерапию предлагается при замедлении темпов роста до 1 см в год или полном прекращении роста.

Пилотное исследование, проведенное в 2009 г. N. Zuckerman-Levin и соавт., показало эффективность добавления малых доз андрогенов при проведении ЗГТ и в момент индукции пубертата, и в последующем периоде [16]. Такое комплексное восполнение отсутствующей функции яичников позволяет получить лучшие результаты по показателям полового развития, качества жизни и когнитивных функций. Сами авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Своевременная адекватная гормонотерапия позволяет добиться формирования вторичных половых признаков, скорректировать рост, обеспечить полноценную функцию матки перед планируемой беременностью, предупредить прогрессирование остеопороза и нарушений липидного обмена, улучшить когнитивные функции, психосоциальную адаптацию.

Реализация репродуктивной функции

У пациенток с мозаичной формой синдрома Тернера возможно наступление спонтанной беременности, при которой рекомен-

дуется медико-генетическое консультирование и проведение инвазивного пренатального скрининга.

В остальных случаях женщины с синдромом Тернера бесплодны [2, 3], и только вспомогательные репродуктивные технологии с использованием донорской яйцеклетки позволяют добиться беременности. В то же время следует тщательно оценить репродуктивные исходы полученных беременностей. Следует помнить, что риск смерти от расслоения или разрыва аорты в течение беременности может достигать 2% [17]. Этот риск сохраняется и после родов в связи с изменениями аорты, возникшими при беременности. Синдром Тернера признан относительным противопоказанием к беременности, а в случае пороков сердечно-сосудистой системы – абсолютным противопоказанием. Это следует учитывать при включении пациентки с синдромом Тернера в программу вспомогательных репродуктивных технологий.

Прогноз

В целом прогноз для жизни оценивается как удовлетворительный при отсутствии грубых пороков сердечно-сосудистой системы [6, 9]. Рост пациенток с синдромом Тернера даже после проведенной терапии гормоном роста обычно меньше, чем средний в популяции. Продолжительность жизни у больных синдромом Тернера несколько меньше, чем в популяции, но при тщательной коррекции таких проблем, как ожирение и гипертензия, продолжительность жизни может быть увеличена.

Клинический пример

Рассмотрим нетипичную ситуацию, которая расширяет наши взгляды на синдром Тернера и ставит перед нами множество вопросов.

Пациентка N 33 лет планирует беременность. Объективно: правильное телосложение, миниатюрная, рост 145 см, вес 37 кг. Вторичные половые признаки



развиты хорошо: $P_3Ax_2Ma_3$ (волосы на всем треугольнике лобка длинные, вьющиеся, густые, волосы на центральном участке подмышечной впадины редкие, тело молочной железы принимает округлую форму, соски приподнимаются над околососковым кружком), менструации с 13 лет.

Пациентка родилась от третьих родов с весом 2500,0 г. С рождения отмечалось отставание в росте и весе от сверстников. Рост матери 157 см, отца – 160 см. Другие дети в семье: первая сестра имеет рост 160 см, замужем, трое здоровых детей; вторая сестра, рост 160 см, замужем, один ребенок; брат, не женат, рост 179 см.

В девятилетнем возрасте пациентка обследована в связи с малым ростом, патологии не выявлено. Применение гормона роста не рассматривалось. В 11 лет при малом росте костный возраст соответствовал паспортному. Половое развитие началось спонтанно в те же сроки, что и у сверстниц с нормальным ростом. Менархе в 13 лет, менструации по семь дней обильные, цикл не регулярный. Половая жизнь с 22 лет. В течение шести лет с контрацептивной целью нерегулярно (с перерывами) использовала комбинированные оральные контрацептивы.

Из общих заболеваний в анамнезе ОРВИ.

При проведении обследования выявлено удвоение левой почки.

Гинекологические заболевания: эктопия эндоцервикса шейки матки. В 24 года в связи с обильным маточным кровотечением была доставлена в отделение экстренной гинекологии, где с целью гемостаза было проведено раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. Гистологическое заключение: железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Фиброзный полип эндометрия. Эндометрит.

В том же возрасте (24 года) проведено гормональное обследование: ФСГ 5,1 МЕ/л, лютеинизирующий гормон 4,3 МЕ/л, пролактин 199,0 МЕ/л, тестосте-

рон 0,43 нг/мл. Функция щитовидной железы в пределах нормы. Однако по данным УЗИ размеры щитовидной железы меньше стандартных: объем правой доли 4,29 см³, левой – 3,33 см³.

Спермограмма мужа без патологии. В последующем оценена проходимость маточных труб – проходимы.

В возрасте 27 лет в связи с малым ростом впервые проведено кариотипирование, результат 45,X. Вскоре проведено повторное исследование кариотипа, результат 45,X/46,XXdelX[p 11,2] в соотношении 90/10%. Заключение генетика: синдром Тернера. Рекомендовано экстракорпоральное оплодотворение с донорской яйцеклеткой.

В возрасте 28 лет получала микро-низированный прогестерон 200 мг во второй фазе цикла на протяжении шести месяцев, был проведен один цикл стимуляции овуляции кломифена цитратом по 50 мг с пятого по девятый день цикла. На фоне стимуляции овуляции зарегистрированы доминантные (преовуляторные) фолликулы диаметром 1,4 и 2,0 см, овуляции не произошло.

В возрасте 30 лет в срок ожидаемой менструации началось маточное кровотечение. Женщина была госпитализирована на восьмые сутки от начала кровотечения, гемоглобин 93 г/л, при УЗИ толщина эндометрия 1,2 см. С целью гемостаза произведено диагностическое выскабливание полости матки. Гистологическое заключение: простая типичная гиперплазия эндометрия. В настоящее время большая получает терапию прогестагенами.

Данный клинический пример показателен тем, что из многообразия клинических проявлений синдрома Тернера у пациентки N нет стигм дисэмбриогенеза, имеет место только низкий рост и измененный кариотип. В соответствии с данными кариотипа должны были быть резко выраженные проявления синдрома Тернера, однако это не соответствовало клинике.

Фолликулогенез в яичниках не был нарушен, поскольку имел место своевременный пубертат, самостоятельная менструальная функция, хотя и без овуляции, уровни гонадотропных гормонов в пределах референтных значений. Соответственно в ЗГТ пациентка не нуждалась. При этом в отсутствие овуляции повторно развивалась гиперплазия эндометрия. Рассмотренный пример, исключительный, но, вероятно, не единственный, нарушает сложившееся понимание феномена синдрома Тернера, позволяя широко интерпретировать клинические проявления. По нашему мнению, в данном случае не был потерян генетический материал, отвечающий за половое развитие и менструальную функцию. Как же следует трактовать результат кариотипа? Можно предположить, что определенная зона второй X-хромосомы могла взять на себя утраченную генетическую функцию или при потере второй X-хромосомы важная часть генетического материала могла быть перенесена на другие хромосомы [18]. Подобные рассуждения, особенно исходящие от гинекологов, а не генетиков, могут вызвать шквал возражений. В недалеком прошлом на исследование кариотипа направлялись пациентки, отвечающие клиническим требованиям синдрома Тернера: низкий рост, задержка полового развития, аменорея, практически не различимые по УЗИ матка и яичники при женском строении наружных половых органов и, наконец, значимо высокие показатели гонадотропных гормонов [3], а результат кариотипирования подтверждал или исключал окончательный диагноз. В настоящее время кариотип исследуют более широко, и клиницисты вынуждены исходить от обратного, выставляя диагноз «синдром Тернера» без клинических проявлений, только на основании кариотипа. К большому сожалению, в современных условиях нет возможности провести прицельный поиск женского генетического материала флуоресцент-

ной гибридизацией *in situ*, как это доступно для Y-хромосомы.

Заключение

Несмотря на длительную и успешную историю изучения проблемы типичной формы дисгенезии гонад, возникают новые проблемы, требующие решения. На сегодняшний день необходимо обсуждать сроки индукции в пубертат, адекватные дозы эстрогенов, выбор оптимальных препаратов для

долговременной терапии, а также особенности применения прогестагенов у пациенток с низкой массой тела (вид гестагена, дозировка, режим приема и т.д.).

В связи с приведенным клиническим примером необходимо принять во внимание следующее:

- внесение уточнений в формулировку диагноза в случаях, подобных рассмотренному, поскольку сочетание таких диагнозов, как рецидивирующие

маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, синдром Тернера, содержит внутреннее противоречие. Синдром Тернера – одна из основных причин первичной аменореи;

- показания для биопсии и кариотипирования клеток других тканей, в том числе яичников, как основание для рекомендации экстракорпорального оплодотворения и использования донорской яйцеклетки. ☺

Литература

1. Novak E.R. Gynecology: condensed from Novak's Textbook of gynecology. 9th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1975. P. 677–678.
2. Pediatric and adolescent gynecology / ed. by S.J. Emans, M.R. Laufer, D.P. Goldstein. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. P. 169–172.
3. Sperling M.A. Pediatric endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. P. 615.
4. Daniel M.C., Postellon D.C. Turner Syndrome. Medscape, 2012 // www.emedicine.medscape.com/article/949681-overview.
5. Berkovitz G., Stamberg J., Plotnick L.P., Lanes R. Turner syndrome patients with a ring X chromosome // Clin. Genet. 1983. Vol. 23. № 6. P. 447–453.
6. Donaldson M.D., Gault E.J., Tan K.W. et al. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer // Arch. Dis. Child. 2006. Vol. 91. № 6. P. 513–520.
7. Papp C., Beke A., Mezei G. et al. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases // J. Ultrasound Med. 2006. Vol. 25. № 6. P. 711–717.
8. Gravholt C.H. Long-term follow-up of Turner syndrome // International Growth Monitor. 2004. Vol. 14. № 4. P. 2–6.
9. Optimizing health care for Turner patients in the 21st century / ed. by P. Saenger, A.M. Pasquino. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. P. 295–306.
10. Bolar K., Hoffman A.R., Maneatis T., Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 2. P. 344–351.
11. Turner syndrome: lifelong guidance and support. South Shields: Harlow Printing Limited, 2002.
12. Kiess W., Conway G., Ritzen M. et al. Induction of puberty in the hypogonadal girl – practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe // Horm. Res. 2002. Vol. 57. № 1–2. P. 66–71.
13. Ross J.L., Quigley C.A., Cao D. et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1230–1242.
14. Бондаренко Л.И., Иващенко Е.В. Эндокринная гинекология: препарат выбора – Дивигель // Репродуктивное здоровье женщины. 2005. № 2. С. 79–83.
15. Davenport M.L. Approach to the patient with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 4. P. 1487–1495.
16. Zuckerman-Levin N., Frolova-Bishara T., Militianu D. et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 12. P. 4820–4827.
17. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. № 2. P. 282–284.
18. Zinn A.R., Tonk V.S., Chen Z. et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2–p22.1 // Am. J. Hum. Genet. 1998. Vol. 63. № 6. P. 1757–1766.

Turner Syndrome: Primary Ovarian Insufficiency

G.N. Alimbayeva

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov

Contact person: Gulya Nazarovna Alimbayeva, gulya_alimbaeva@mail.ru

Topical issues related to pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations of Turner syndrome – a chromosomal pathology caused by partial or full monosomy are discussed. An algorithm for diagnosis verification is presented. A choice of treatment selected at stages of growth and development of women with Turner syndrome is characterized, with special attention being paid to hormone therapy with sex steroids. Atypical clinical case describing Turner syndrome has been analyzed.

Key words: Turner syndrome, gonadal dysgenesis, hormone replacement therapy

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2015 ГОД

Первое полугодие

4 февраля: VI научно-практическая конференция

**«Грипп и другие респираторные инфекции: профилактика, диагностика и лечение»
с симпозиумом «Бронхолегочные осложнения гриппа и ОРВИ»**

Санкт-Петербург, отель «SOKOS HOTEL OLYMPIA GARDEN», м. «Технологический институт», Батайский пер., 3А

12 февраля: VI научно-практическая конференция **«Заболевания шейки матки»**

Санкт-Петербург, ЛОКБ, конференц-зал, пр. Луначарского, 45–49, м. «Озерки»

4 марта: VI научно-практическая конференция **«Рациональная фармакотерапия в практике терапевта» с симпозиумом «Болезни органов дыхания»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

25 марта: II научно-практическая конференция **«Традиции и достижения российской педиатрии»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова (ст. метро «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

15 апреля: VII научно-практическая конференция **«Актуальные вопросы неврологии» с симпозиумом «Заболевания пожилого возраста»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

22 апреля: II междисциплинарная научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия инфекционных заболеваний» с симпозиумом «Профилактика и лечение клещевого энцефалита»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

18–19 мая: VIII междисциплинарная научно-практическая конференция:

«Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» с сателлитными симпозиумами «Заболевания шейки матки и их лечение» и «Мужское здоровье», Всероссийская научно-практическая конференция

«Герпесвирусные инфекции. Проблемы и перспективы терапии»

Санкт-Петербург, ПетроКонгресс, Лодейнопольская ул., д. 5, м. «Чкаловская»

Второе полугодие

16 сентября: IX научно-практическая конференция **«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции» с симпозиумами «Современные стандарты профилактики и лечения гриппа и ОРВИ» и «Новости вакцинопрофилактики»**

Санкт-Петербург, отель «SOKOS HOTEL OLYMPIA GARDEN», м. «Технологический институт», Батайский пер., 3А

23–24 сентября: 5-я научно-практическая конференция

«Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

30 сентября: VII научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология и др.) по материалам международных конгрессов 2015 года»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

28 октября: VI научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в педиатрии» с симпозиумом

«Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

11 ноября: III научно-практическая конференция

«Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ в Северо-Западном федеральном округе» с круглым столом «Лечение хронических вирусных гепатитов»

25 ноября: X междисциплинарная научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (инфекции, доброкачественные и злокачественные новообразования, мочекаменная болезнь и др.)

Санкт-Петербург, ПетроКонгресс, Лодейнопольская ул., д. 5, м. «Чкаловская»

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.TERRAMEDICA.SPB.RU

Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения

И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Морфофункциональное состояние эндометрия определяет возможность наступления беременности, благополучное ее течение и успешное завершение. Одной из существенных причин снижения фертильности (бесплодия и невынашивания беременности) является недостаточная эндометриальная функция, обусловленная как нарушениями функции яичников, так и изменениями структуры самого эндометрия, наступающими чаще всего в результате воспаления. Восстановление чувствительности, или восприимчивости (рецептивности), эндометрия – задача гораздо более сложная, чем стимуляция функции яичников или ее гормональное замещение. Следует признать, что на сегодняшний день она далека от разрешения. Гормональная, иммуномодулирующая, метаболическая, таргетная терапия должна рассматриваться в контексте причин формирования тонкого эндометрия и оказывать не конкурирующее, а комплексное воздействие, основанное на понимании процессов, происходящих в эндометрии в течение нормального менструального цикла.

Ключевые слова: тонкий эндометрий, хронический эндометрит, рецептивность эндометрия, бесплодие, привычный самопроизвольный выкидыш, неудачи ЭКО, эстрогены, прогестагены, плацентарные препараты, факторы роста

Эндометрий – уникальная структура женского организма, предназначенная для осуществления репродуктивной функции. Полноценное созревание эндометрия, его восприимчивость (рецептивность) и способность вступать в адекватный «диалог» с продуктом зачатия являются залогом успешного наступления и вынашивания беременности. Нарушения имплантации приводят не только к многолетнему бесплодию и неудачам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и к самопроизвольным выкидышам в первом триместре беременности, повышению риска преждевременных родов и других грозных осложнений (преэклампсии, синдрому задержки роста плода, плацентарной недостаточности). Указанные осложнения в настоящее время рассматривают как следствие недостаточности инвазии трофобласта, формирующейся на ранних стадиях имплантации бластоцисты.



По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность бесплодия достигает 10–15%, в некоторых регионах России – 20%, а частота самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности сохраняется на уровне 16% [1, 2]. Снижение женской фертильности имеет множество причин, среди которых на долю маточного фактора бесплодия в изолированном или сочетанном варианте приходится 24–62% [3]. Известно, что частота встречаемости патологических изменений эндометрия при бесплодии достигает 88% [2], при неэффективных попытках ЭКО – 77,5% [4]. Наличие внутриматочной патологии является независимым фактором риска бесплодия, увеличивающим его вероятность в четыре раза. Эти данные подтверждают существующее мнение о ключевой роли эндометрия в имплантации и плацентации. Следовательно, очевидно на необходимость его морфофункциональной оценки у женщин с бесплодием и привычным самопроизвольным выкидышем. Недостаточность эндометрия может возникать вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, изменений гормонального гомеостаза, врачебных манипуляций и операций, связанных с травмой базального слоя эндометрия. Одной из важнейших причин снижения репродуктивной функции является хронический воспалительный процесс в эндометрии. Для данного заболевания характерно нарушение межклеточных взаимодействий, склероз стромы вокруг сосудов, изменения ангиоархитектоники тканей и ишемия [5]. У женщин с хроническим эндометритом почти в 50% случаев диагностируют бесплодие (преимущественно вторичное), а 37% больных в анамнезе имеют неудачные попытки ЭКО (в среднем три попытки на пациентку). Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выра-

женным изменениям в тканевой структуре, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность, а также вызывая нарушения пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия. Структурные последствия хронического эндометрита связаны с развитием в полости матки синехий, крайней степенью которых является синдром Ашермана [6]. В настоящее время не существует общепризнанного определения «тонкий эндометрий». В различных исследованиях авторы предлагают рассматривать в качестве прогностического критерия неудачи имплантации разную толщину эндометрия. Принято считать, что толщина эндометрия в период предполагаемого «имплантационного окна» менее 8 мм дает минимальные шансы на продуктивное зачатие. Согласно результатам систематизированного обзора и метаанализа исследований по оценке клинически значимой толщины эндометрия в программах ЭКО, тонкий эндометрий (≤ 7 мм) наблюдался только в 2,4% успешных циклов, завершившихся наступлением беременности. Вероятность клинической беременности при толщине эндометрия ≤ 7 мм была значительно ниже по сравнению со случаями толщины эндометрия > 7 мм (23,3 и 48,1% соответственно) [6]. Наряду с толщиной эндометрия важнейшим показателем его состоятельности считаются эхографические особенности, в частности признаки трехслойной структуры. Было показано, что даже при толщине эндометрия менее 7 мм наличие трехслойной структуры может обеспечить наступление беременности (24,4%) и низкую частоту выкидышей в первом триместре, тогда как при отсутствии признаков трехслойной структуры беременность не наблюдалась [7]. Золотым стандартом оценки состояния полости и слизистой оболочки матки признана гистероскопия с биопсией и последую-

щим гистологическим исследованием эндометрия [8]. Однако визуальной и морфологической диагностике доступны только структурные изменения полости матки и хронический эндометрит, что ограничивает применение данного метода. Гистологические критерии тонкого эндометрия в настоящее время не выработаны. Тем не менее при иммуногистохимическом исследовании выявляется ряд изменений, которые характеризуют это патологическое состояние слизистой оболочки тела матки. Патофизиологические особенности тонкого эндометрия состоят в недостаточном росте железистого эпителия, высоком сопротивлении в маточном кровотоке, уменьшении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и бедном образовании сосудов [9]. Высокое сопротивление кровотока в радиальных артериях может быть триггером, неблагоприятно влияющим на рост железистого эпителия, в результате чего снижается уровень VEGF в эндометрии. Низкий VEGF обуславливает обеднение ангиогенеза, что еще больше уменьшает сосудистый кровоток в эндометрии. Этот порочный круг приводит к формированию тонкого эндометрия, который в свою очередь пагубно влияет на рецептивность. Есть данные о том, что высокое сопротивление в кровотоке радиальных артерий в начале менструального цикла может быть предиктором тонкого эндометрия, но механизм возникновения высокого сопротивления в маточных артериях пока не ясен. К одной из важных причин формирования тонкого эндометрия относят потерю рецепторов стероидных гормонов. Классические генные механизмы действия гормонов включают активацию специфических ядерных рецепторов, между тем более быстрые биологические эффекты проводятся через мембраносвязанные рецепторы, включая рецепторы, связанные с G-протеином [10].

Присутствие последних в эндометрии не доказано, а экспрессия эстрогенового рецептора альфа и эстрогенового рецептора бета высока с доминированием эстрогенового рецептора альфа, который присутствует как в эпителии, так и в строме функционального слоя. У человека плотность эстрогенового рецептора альфа максимальна на протяжении пролиферативной фазы, но снижается в течение секреторной фазы цикла. Эпителиальные эстрогеновые рецепторы бета также уменьшаются в секреторной фазе, они не определяются в строме, но присутствуют в сосудистом эндотелии. Оба подтипа обнаруживаются в клетках, окружающих сосуды. Важно, что в эксперименте утрата эстрогенового рецептора альфа приводит к потере чувствительности эндометрия к эстрогенам, в то время как исчезновение эстрогенового рецептора бета не сопровождается изменением его фенотипа и снижением фертильности [11].

Очевидно, что для эндометрия, как и для многих других тканей организма, характерен суточный циркадный ритм активности генов [12]. Десинхронизация овариального и эндометриального цикла может приводить к потере рецептивности эндометрия без видимых причин. В целом следует признать, что мы еще очень далеки от понимания причин нарушения нормального роста эндометрия и лечение этого патологического состояния чаще всего носит эмпирический характер.

Существует несколько подходов к терапии недостаточности пролиферативной/секреторной активности эндометрия с целью создания благоприятных условий для развития беременности и минимизации вероятных ее осложнений. Так, при выявлении инфекционного агента применяются антибиотики или противовирусные средства, также назначаются иммуномодулирующие препараты, гормоны, препараты, улучшающие микроциркуляцию в тканях.

За последние годы было предложено множество подходов, направленных на увеличение толщины и улучшение структуры эндометрия, но ни один из них не может полностью решить задачу восстановления нормальной функции этого органа. Самым простым и доступным, на первый взгляд, казался метод гормональной терапии, основанный на известной физиологической зависимости роста и функций эндометрия от уровня овариальных стероидов. К сожалению, применение эстрогенов не принесло ожидаемых результатов, хотя «виновны» в этом, конечно, не эстрогены, а их неправомерное широкое использование вне зависимости от наличия показаний и без понимания тонких физиологических механизмов регуляции процессов в репродуктивной системе.

Эндогенные и экзогенные эстрогены усиливают процессы пролиферации, одновременно активируя воспалительную реакцию, что препятствует лечению хронического эндометрита, но необходимо для осуществления имплантации. В этой связи следует проводить подготовку эндометрия к беременности поэтапно. Предварительный этап подразумевает исключение вероятных причин недостаточного роста и восстановление рецептивности, основной – собственно восстановление способности к зачатию в предполагаемом фертильном цикле.

Предварительный этап включает в себя антибиотикотерапию хронического эндометрита и применение иммуномодуляторов, а также других средств, потенциально способных восстановить рецептивность эндометрия. При наличии избыточной пролиферации в сочетании с хроническим эндометритом представляется закономерным использование прогестагенов или прогестаген-содержащих средств (после элиминации вероятного возбудителя инфекционного воспаления). Интересные данные, свидетельствующие о восстановлении ре-

цептивности, были получены в результате исследования морфофункционального состояния эндометрия у женщин с бесплодием и простой гиперплазией в сочетании с хроническим эндометритом после курса лечения индол-3-карбинолом и интерфероном [13].

Однако терапия тонкого эндометрия требует иного подхода. Здесь крайне важно соблюдать принцип «пролиферация без воспаления». Воспаление возможно возникнуть при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки тела матки. В этой связи представляет интерес использование гидролизата плаценты человека в виде внутривенных инъекций Лаеннек.

Лекарственное средство Лаеннек получено в результате многоэтапной переработки и очистки плаценты с использованием метода молекулярного фракционирования и является единственным препаратом из плаценты человека для внутривенного введения, зарегистрированным на территории Российской Федерации. В 2 мл ампулы Лаеннек содержится 112 мг гидролизата плаценты человека.

Лаеннек обладает иммуномодуляторным и гепатопротективным свойством. Поскольку нарушение пролиферативных процессов в эндометрии в большинстве случаев связано с персистирующей воспалительной реакцией, назначение гидролизата плаценты человека может решить задачу роста эндометрия при подавлении избыточного воспаления.

Как гепатопротектор Лаеннек используется в целях восстановления функций печени и уменьшения содержания липидов и холестерина, стимуляции регенерации клеток, восстановления их жизненного цикла и синтетической активности, регуляции апоптоза, улучшения тканевого дыхания, оказывает противовоспалительное, противоаллерги-



ческое действие, предотвращает фиброз и спаечный процесс, индуцирует ангиогенез. Очевидно, что на рост тонкого эндометрия может положительно влиять большинство из этих свойств, в частности стимуляция регенерации и синтетической активности клеток, индукция ангиогенеза, снижение которого расценивается как один из механизмов формирования тонкого эндометрия. Ранее мы сообщали о динамике роста эндометрия и клинической эффективности лечения гидролизатом плаценты человека Лаеннек пациенток с хроническим эндометритом и/или несостоятельностью эндометриальной функции в сравнении с иммуномодуляторами, гепатопротекторами и витаминотерапией [14]. В исследовании были включены 64 женщины в возрасте от 23 до 39 лет с бесплодием или невынашиванием беременности, рандомизированные на три группы. Первая группа ($n = 25$) получала комплексную терапию с включением гидролизата плаценты человека Лаеннек внутривенно капельно 6 мл в 250 мл физиологического раствора два раза в неделю (десять капельниц на курс в течение пяти недель). Второй группе ($n = 20$) был назначен комплекс терапии с включением иммуномодуляторов и гепатопротекторов. Третьей группе ($n = 19$) был проведен курс прегравидарной подготовки в виде приема стандартных поливитаминных комплексов. Исходный мониторинг продемонстрировал сходные нарушения созревания эндометрия у всех пациенток. Достоверный ($p < 0,01$) рост толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла по сравнению с исходными показателями был отмечен после проведенной терапии уже на третьем месяце наблюдения в первой и второй группах, тогда как витаминотерапия не имела значимого эффекта. Полученный положительный результат сохранялся на шестом месяце наблюдения во второй группе и прогрессировал в первой, вследствие чего величина М-эхо

в поздней пролиферативной фазе у пациентов, получавших Лаеннек, оказалась достоверно выше ($p < 0,01$), чем у женщин, принимавших иммуномодуляторы и гепатопротекторы. Оценка в секреторной фазе цикла не выявила достоверной положительной динамики у больных третьей группы, получавших витаминотерапию, в то время как во второй группе на шестом месяце наблюдения было зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя М-эхо по сравнению с исходным значением. В первой группе положительный результат ($p < 0,01$) был достигнут уже на третьем месяце наблюдения с нарастанием к шестому месяцу ($p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем) и оказался достоверно выше ($p < 0,01$), чем во второй группе исследования. Таким образом, влияние гидролизата плаценты человека на эндометрий оказалось более значимым по сравнению с терапией, включавшей иммуномодуляторы и гепатопротекторы. Назначение витаминов не оказывало существенного воздействия на рост эндометрия. Лекарственная терапия может влиять на эндометрий как непосредственно, так и опосредованно через нормализацию стероидного биосинтеза в яичниках. В этой связи был определен уровень половых стероидных гормонов исходно и на фоне терапии у 28 больных с подтвержденным гиполитеинизмом в трех исследуемых группах. Значимых изменений стероидогенеза в фолликулярной фазе у обследованных больных не обнаружено, что, вероятно, связано с малым числом наблюдений. Тем не менее показатель уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла достоверно превышал исходный параметр у больных первой и второй групп, в то время как в третьей группе наблюдалась только тенденция к его увеличению (42% от исходного уровня). Увеличение уровня прогестерона в первой группе составило 156%,

во второй группе – 90% от исходного показателя. Таким образом, положительная динамика овариальной функции отмечалась во всех группах, но достоверного уровня она достигала у женщин, получавших лекарственную терапию, и в большей степени при применении гидролизата плаценты человека. Частота наступления беременности была оценена у 20 женщин с бесплодием, десять из них получили курс стимуляции овуляции (предыдущие попытки стимуляции безуспешны). Беременность наступила у 12 (60%) пациенток: у пяти из семи женщин первой группы, четырех из восьми женщин второй группы, трех из пяти женщин третьей группы. Сравнение межгрупповых различий эффективности терапии не представляется возможным из-за малого числа наблюдений и существенных различий факторов бесплодия в группах. Однако следует признать высокий потенциал гидролизата плаценты человека в качестве средства подготовки к восстановлению фертильности у женщин с бесплодием. Отслеживание течения беременности у больных с привычным невынашиванием показало следующие результаты. Биохимическая беременность была зафиксирована у всех пациенток. Сердцебиение плода было зарегистрировано у 14 (77,8%) из 18 женщин первой группы, у восьми (66,7%) из 12 женщин второй группы, у четырех (33,3%) из 14 женщин третьей группы. Успешное вынашивание и своевременное родоразрешение наблюдались у 12 (66,7%), шести (50%), трех (21,4%) женщин в первой, второй, третьей группах соответственно. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения иммуномодулирующей терапии женщинам с бесплодием и невынашиванием беременности, имеющим недостаточный рост эндометрия. Гидролизат плаценты человека может рассматриваться в ряду подобных средств и использоваться как метод подготовки к беременности

у женщин с бесплодием и синдромом привычной потери плода. Несомненным преимуществом препарата Лаенек является сочетание противовоспалительного действия с улучшением ростовых функций слизистой оболочки тела матки, что позволяет проводить лечение с соблюдением принципа «пролиферация без воспаления». Важным обстоятельством следует признать не только длительность, не менее шести месяцев, сохранение эффекта терапии, но и нарастание положительной динамики. Это свидетельствует о способности гидролизата плаценты человека восстанавливать собственный регенеративный потенциал женских репродуктивных органов.

В предполагаемом фертильном цикле, особенно при проведении стимуляции функции яичников, обоснованно применение эстрогенных препаратов. При этом трансдермальные формы эстрогенов (Дивигель) обладают рядом преимуществ перед оральным приемом эстрадиола ввиду высокой по сравнению с оральным приемом биодоступности, создания постоянной концентрации в кровотоке, отсутствия конверсии в неактивные метаболиты и возможности легкого варьирования дозы. Справедливости ради надо отметить, что препараты эстрадиола могут назначаться и на этапе подготовки к фертильному циклу в случаях, когда причиной тонкого эндометрия является овариальная недостаточность. Доза подбирается индивидуально под контролем ультразвукового исследования (величина переднезаднего размера М-эхо). Эстрогены назначаются по 21-дневной схеме, в течение последних десяти дней их сочетают с прогестинами (дидрогестерон 10–20 мг/сут, микронизированный прогестерон 200 мг/сут, раствор прогестерона 1% – 2 мл или 2,5% – 1 мл внутримышечно через день). Реакция эндометрия в индивидуальных случаях значительно отличается, поэтому возможность увеличивать или

уменьшать дозу становится принципиальным фактором успеха подготовки эндометрия к фертильному циклу и обуславливает предпочтение в пользу трансдермальных форм (Дивигель).

При нормальной функции яичников применение эстрогенов допускается только в цикле планируемой беременности. Обычно такая необходимость возникает при стимуляции яичников с помощью кломифена цитрата, обладающего антиэстрогенным свойством. Чтобы не снизить эффективность стимуляции овуляции, эстрогены рекомендуют принимать не ранее девятого дня цикла при диаметре лидирующего фолликула 14–15 мм. В протоколах программ вспомогательных репродуктивных технологий, использующих агонисты гонадолиберина, назначение препаратов эстрадиола является обязательным.

Недостаточная эффективность гормональной терапии эстрогенами объясняется сниженной рецептивностью тонкого эндометрия и сохраняет актуальность поиска дополнительных путей увеличения его роста.

В течение многих лет разрабатываются способы внутриматочного воздействия, обладающие главным образом противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектом, и поэтому они более приемлемы в практике предварительной подготовки эндометрия. Методы улучшения морфофункционального состояния эндометрия непосредственно в фертильном цикле ограничены, но их разумное применение может повысить успех как спонтанного зачатия, так и программ вспомогательных репродуктивных технологий [15].

Недавно был предложен метод лечения путем орошения эндометрия смесью из углекислого газа и азота, в результате чего значительно усиливается кровообращение в слизистой и увеличивается толщина базального и функционального слоев эндометрия [16]. Углекислый газ оказывает сосудорасширяющее действие, кото-

рое сопровождается усилением метаболизма и восстановлением рецепторной чувствительности. Азот – один из основных химических элементов биологически активных веществ – необходим для обеспечения дыхания и жизнедеятельности клеток. Методика предусматривает проведение трех орошений в течение первой фазы менструального цикла и демонстрирует положительный эффект в отношении роста эндометрия, достигающего приемлемой величины к моменту переноса эмбриона.

Перспективным методом лечения тонкого эндометрия является использование препаратов гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), хотя механизм его действия в отношении пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия до конца не ясен. По имеющимся на сегодняшний день данным, Г-КСФ повышает концентрацию в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, играющего ключевую роль в стимуляции ангиогенеза. Такая же положительная корреляция наблюдалась при изучении концентраций интегрина альфа-V/бета-3. Как известно, интегрины задействованы во всех стадиях имплантации, наибольшая концентрация интегрин альфа-V/бета-3 совпадает с максимальной рецепторной активностью эндометрия. Данный гликопротеин выделяется железистыми эпителиальными клетками после 19-го дня цикла при открытии окна имплантации. В нескольких работах было показано, что недостаток интегрин альфа-V/бета-3 характерен для женщин с тонким эндометрием и встречается также у пациенток, перенесших многочисленные безуспешные попытки ЭКО. Внутриматочные перфузии Г-КСФ сопровождаются увеличением толщины эндометрия в течение 72 часов после применения [17], что определяет кратность его введения в первой фазе менструального цикла вплоть до овуляции.

ЛАЕННЕК

гидролизат плаценты человека

Залог успешного течения беременности

- терапия тонкого эндометрия
- терапия менопаузальных расстройств
- программы подготовки к ЭКО



Эксклюзивный дистрибьютор – Медицинская Корпорация RHANA
125009, г. Москва, ул. Леонтьевский пер., д. 2а
тел.: +7 (495) 609 98 01, +7 (495) 609 98 03
www.laennec.ru, www.rhanaopt.ru

В последние годы широко изучаются возможности клеточной терапии стволовыми клетками в регенеративной медицине. Стволовые клетки – это клоногенные клетки, способные к самоподдержанию и дифференцировке в другие типы клеток. Самоподдержание стволовых клеток осуществляется за счет симметричного деления, в результате которого обе дочерние клетки идентичны материнской. При асимметричном делении одна из дочерних клеток становится более дифференцированной, а другая остается неспециализированной стволовой клеткой, сохраняющей все свойства материнской клетки. Благодаря этим механизмам стволовые клетки способны к пролиферации без дифференцировки на протяжении неопределенно длительного периода времени или даже в течение всей жизни организма. По происхождению различают две группы стволовых клеток – эмбриональные и взрослые. Эмбриональные стволовые клетки возникают на ранних стадиях развития зародыша и представляют собой клетки с тотипотентными свойствами. Главным недостатком использования этих клеток является низкая контролируемость их роста и вследствие этого высокий риск развития тератом. К тому же их применение дискутируется по этическим причинам, а методы их культивирования считаются небезопасными для человека. Внимание в последние годы обращено к взрослым стволовым клеткам прежде всего из-за их нахождения в большинстве тканей организма, а также из-за обнаруженной у них способности дифференцироваться в многочисленные типы клеток. Одними из наиболее перспективных для использования в регенеративной медицине являются мезенхимальные стволовые клетки, происходящие из костного мозга, пуповинной крови, жировой ткани. В последние годы описан новый источник таких клеток – менструальная кровь.

Мезенхимальные стволовые клетки эндометрия человека по своим свойствам оказались сходными с мезенхимальными стволовыми клетками, выделенными из других источников. Эти клетки являются мультипотентными, могут дифференцироваться в различные клеточные типы и, следовательно, имеют перспективы в заместительной регенеративной терапии. Среди преимуществ их использования: доступность, неинвазивный способ получения исходного материала, а также отсутствие иммунных реакций при аллогенном применении. Отсутствие спонтанной трансформации при длительном культивировании клеток – важный фактор, подтверждающий безопасность использования метода. Мезенхимальные стволовые клетки секретируют ряд цитокинов (интерлейкины 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 27, фактор, угнетающий лейкемию (leukemia inhibitory factor), фактор роста стволовых клеток (stem cell factor), макрофагальный колониестимулирующий фактор (macrophage colony stimulating factor)). Некоторые из них обеспечивают критическое взаимодействие «клетка – клетка», приводя к ускорению дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. По другим данным, мезенхимальные стволовые клетки *in vitro* синтезируют различные ростовые факторы, включая VEGF, интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли, а также гепатоцитарный фактор роста (hepatocyte growth factor), который индуцирует митогенную и антиапоптогенную активность в различных системах, ускоряет заживление ран. Мезенхимальные стволовые клетки обладают рецепторами эпидермального фактора роста (epidermal growth factor), инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1) и др., обладают иммуномодулирующими эффектами, индуцируют Т-регуляторные клетки, косвенно способствуя переключению Th1 клеточного иммунитета на Th2 гуморальный

ответ [18]. При этом описываются антибактериальные свойства мезенхимальных стволовых клеток, а их системное введение значительно уменьшает персистенцию хронической инфекции, снижает циркуляцию нейтрофилов по отношению к макрофагам [18, 19]. Такой разнонаправленный спектр потенциальной активности обуславливает перспективы применения мезенхимальных стволовых клеток в регенеративной медицине.

Появляются работы, посвященные применению эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток в лечении синдрома Ашермана. После их введения наблюдалась неоваскуляризация стенки матки, сопровождающаяся утолщением эндометрия, достаточным для успешной имплантации и вынашивания беременности [20]. В случаях отсутствия ответа эндометрия на гормональную терапию внутриматочное введение мезенхимальных стволовых клеток в начале менструального цикла непосредственно после кюретажа может решить задачу роста эндометрия и в последующем способствовать наступлению беременности в программе ЭКО. Подобные публикации пока носят характер описания единичных случаев [21]. Тем не менее следует признать высокий потенциал клеточных технологий в преодолении невосприимчивости тонкого эндометрия и связанных с ней бесплодия и невынашивания беременности.

Таким образом, проблема тонкого эндометрия сегодня далека от разрешения. Патогенез нарушения роста этого необходимого для репродукции органа не ясен, а способы нормализации пролиферативных процессов ограничены. Необходимость тестирования существующих методик, как и поиск новых терапевтических подходов, очевидна, поскольку оптимизация лечения тонкого эндометрия является залогом восстановления фертильности у значительного числа женщин. ♡



Литература

1. Здановский В.М., Буравченко Н.Б. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 2. С. 39–42.
2. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
3. Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M. et al. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. № 12. P. 3036–3043.
4. Корсак В.С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2009 г. // Проблемы репродукции. 2012. № 1. С. 8–10.
5. Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
6. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20. № 4. P. 530–541.
7. Гайдюков С.Н., Боярский Ю.К., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2013. № 4. С. 51–60.
8. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Miwa I., Tamura H., Takasaki A. et al. Pathophysiologic features of “thin” endometrium // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. № 4. P. 998–1004.
10. Hewitt S.C., Deroo B.J., Korach K.S. Signal transduction. A new mediator for an old hormone? // Science. 2005. Vol. 307. № 5715. P. 1572–1573.
11. Hewitt S.C., Harrell J.C., Korach K.S. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals // Annu. Rev. Physiol. 2005. Vol. 67. P. 285–308.
12. Kennaway D.J. The role of circadian rhythmicity in reproduction // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. № 1. P. 91–101.
13. Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов стероидных гормонов у пациенток с бесплодием // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25. № 4. С. 110–112.
14. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В., Побединская О.С. и др. Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия // Гинекология. 2013. № 3. С. 29–33.
15. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with “thin” endometrium – an ongoing challenge // Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. № 6. P. 409–414.
16. Новый негормональный метод лечения тонкого эндометрия в процессе подготовки пациентов к программе экстракорпорального оплодотворения (проект информационного письма) // Гинекология. 2014. № 4. С. 32–33.
17. Kunicki M., Lukaszuk K., Woclawek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. ID 913235.
18. Murphy M.B., Moncivais K., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine // Exp. Mol. Med. 2013. Vol. 45. P. e54.
19. Doorn J., Moll G., Le Blanc K. Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells: paracrine effects and potential improvements // Tissue Eng. 2012. Vol. 18. № 2. P. 101–115.
20. Анисимов С.В., Земелько В.И., Гринчук Т.М. и др. Стволовые клетки менструальной крови как потенциальный субстрат клеточной терапии // Цитология. 2013. Т. 55. № 1. С. 5–10.
21. Nagori C.B., Panchal S.Y., Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome // J. Hum. Reprod. Sci. 2011. Vol. 4. № 1. P. 43–48.

Problem of Thin Endometrium and its Possible Solutions

I.V. Kuznetsova, N.S. Zemlina, T.N. Rashidov, M.A. Kovalenko
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Morphological and functional condition of the endometrium determines an opportunity for pregnancy to occur as well as its favorable course and successful termination. Insufficient endometrial function caused, in turn, by impaired ovarian function and changes in endometrial structure occurring most often due to inflammation represents one of the prominent causes for decreased fertility (fertility and miscarriage). Restoration of endometrial sensitivity or receptivity is a much more complicated issue compared to stimulation of ovarian function or its hormone replacement. It must be admitted that, today, it is far from being solved. Hormonal, immunomodulating, metabolic and targeted cellular interactions must be considered in the context of causes resulting in development of thin endometrium and provide with a combined rather than competing effects based on knowing processes undergoing in the endometrium during normal menstrual cycle.

Key words: thin endometrium, chronic endometritis, endometrial receptivity, infertility, recurrent spontaneous miscarriage, IVF failure, estrogens, progestogens, placental drugs, growth factors

Профилактика формирования функциональных кист

М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, С.О. Смирнова, Е.М. Кузнецова

Адрес для переписки: Марианна Арамовна Геворкян, marianagevorkyan@mail.ru

В лекции описаны патогенетические механизмы формирования функциональных кист с учетом особенностей функции репродуктивной системы в различные периоды жизни женщины. Изложены методы диагностики, а также современные принципы терапии и профилактики функциональных кист.

Ключевые слова: функциональные кисты, патогенез, лечение, профилактика, комбинированные гормональные контрацептивы

Введение

В последние годы отмечается увеличение частоты функциональных кист яичников, что можно объяснить как влиянием внешних факторов (экология, психические, физические стрессы), так и ростом гинекологической заболеваемости (воспалительные заболевания органов малого таза, спаечный процесс, эндометриоз) [1]. Важная роль отводится физиологическим особенностям функции репродуктивной системы в различные периоды жизни женщины, когда формирование функциональных кист закономерно. В то же время актуальным остается вопрос дифференциальной диагностики кист и опухолей

яичников, поскольку лечебный подход в данных случаях принципиально различается [2]. Ретроспективный анализ удаленных опухолей яичников показал, что в 11,8% случаев образования яичников оказались функциональными кистами, следовательно, показаний к их оперативному удалению не было [3]. Частота встречаемости функциональных кист, по данным ретроспективного анализа операций, составляет от 15 до 30% [2]. Существующие методы (даже контролируемая ультразвуком аспирация) не позволяют дифференцировать функциональные кисты от истинных опухолей в более чем 70% случаев [3].

Большинство кист, случайно обнаруженных при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), не требуют лечения [4]. По некоторым данным, женщина с кистой диаметром даже до 10 см может безопасно оставаться под наблюдением [4]. Длительность наблюдения составляет несколько менструальных циклов. Если за этот период времени киста самопроизвольно не исчезает, вероятно, это не функциональная киста, и следует переходить к активным действиям [5].

Полностью избежать практики удаления функциональных кист невозможно. Однако ежегодный анализ оперативной активности способствует снижению частоты удаления кист на 30% [3]. Самым эффективным способом предупреждения излишних хирургических вмешательств является профилактика формирования кист яичников. В этой связи в научных и практических медицинских кругах давно и широко обсуждается возможность применения комбинированных гормональных контрацептивов.

Предполагается, что благодаря подавлению овуляции гормональ-



ные контрацептивы уменьшают вероятность обнаружения при ультразвуковом исследовании фолликулярных кист и кист желтого тела [6]. Эпидемиологические исследования 1970–1990-х гг. демонстрировали противоречивые данные о связи между приемом оральных контрацептивов и функциональными кистами. Было принято считать, что применение коротких курсов оральных контрацептивов является эффективным лечением кист яичников на ранних этапах [4]. Однако согласно результатам недавних метаанализов, разницы между применением оральных контрацептивов и плацебо в лечении кист яичников нет [5].

Анализ восьми рандомизированных контролируемых исследований (n = 686) показал, что лечение комбинированными оральными контрацептивами не ускоряло исчезновение кист яичников. Это относится как к кистам, которые появлялись самопроизвольно, так и к кистам, которые формировались после индукции овуляции. Большинство кист исчезали без лечения через несколько циклов. Те кисты, которые не исчезали, вероятнее всего были патологическими (например, эндометриома или параовариальные кисты). По результатам метаанализа была рекомендована выжидательная тактика на протяжении двух-трех циклов. Если за этот период времени киста не подвергалась обратному развитию, рекомендовалось планировать оперативное лечение [7].

В нашу клинику за последние девять лет были направлены для проведения хирургического лечения (лапароскопии) более 170 пациенток с кистами яичников. По данным анамнеза, клинической картины и результатов обследования, предварительный диагноз предполагал наличие функциональных кист. Тактика врачей была выжидательной в течение двух-трех месяцев. Проведенная антигонадотропная терапия, которая будет изложена ниже, оказалась эффективной

у 82,5% пациенток, что позволило избежать оперативного вмешательства.

Патогенетические механизмы формирования функциональных кист в различные периоды жизни женщины

Пубертатный период

Пубертатный период характеризуется постепенным созреванием центральных структур репродуктивной системы, формированием циклической секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, овуляторных циклов. В физическом развитии девочки, формировании вторичных половых признаков, костной системы важное значение имеет не только прогрессивное увеличение продукции половых стероидов, но и повышенная продукция инсулина. Супрафизиологическая секреция инсулина происходит под влиянием соматотропного гормона, выработка которого в пубертате увеличена и снижается только к 18 годам. Таким образом, физиологическая гиперинсулинемия необходима для нормального физического развития девочки.

Известно, что в нормальных концентрациях инсулин не влияет на процессы фолликуло- и стероидогенеза в яичниках. При супрафизиологических концентрациях инсулин не только усиливает зависимый от лютеинизирующего гормона синтез андрогенов, но и, непосредственно влияя на гонадотрофы гипофиза, повышает продукцию гонадотропинов. В результате увеличивается гонадотропная стимуляция яичников, что и становится причиной формирования функциональных кист (фолликулярных или желтого тела). Это происходит после менархе в период формирования овуляторных циклов.

Детородный возраст

В детородном возрасте репродуктивная система полностью сформирована и функционирует стабильно. Наиболее часто в этом периоде жизни наблюдаются кисты желтого тела, что связано с рос-

Благодаря ультранизкой дозе эстрогена применение кольца НоваРинг крайне редко сопровождается такими побочными эффектами, как прибавка массы тела, тошнота, масталгия, мигрень, побуждающими женщину отказаться от дальнейшего использования комбинированных гормональных контрацептивов

том большого преовуляторного фолликула.

Причины формирования функциональных кист в данный период:

- психические, физические стрессы, нейроинфекции, смена климата и др.;
- спаечный процесс как следствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, хирургических вмешательств на органах малого таза, резекции яичников, односторонней овариэктомии, гистерэктомии без придатков;
- наружный генитальный эндометриоз – в результате функционирования гетеротопического эндометрия нарушается состав перитонеальной жидкости и активируются провоспалительные цитокины, нарушающие процессы фолликулогенеза;
- метаболический синдром.

Рецидивирующие функциональные кисты возникают вследствие снижения овариального резерва, которое сопровождается постепенным повышением секреции фолликулостимулирующего гормона и увеличением гонадотропной стимуляции яичников.

Напомним основные стадии фолликулогенеза, поскольку их незнание зачастую приводит к постановке неправильного диагноза.

1. От примордиальных до преполюстных фолликулов – гонадотропин-независимый рост, который продолжается до образования фолликулов диаметром 1–4 мм и длится не менее четырех месяцев.

2. От преантральных (преполостных) до антральных (полостных) фолликулов – гонадотропин-независимый этап длительностью 60 дней. Этот этап объясняет наличие маленьких полостных фолликулов, определяемых эхографически в любой день менструального цикла. В результате имеют место гипердиагностика поликистозных яичников при УЗИ и, к сожалению, излишне оперативные вмешательства (каутеризация яичников) во время лапароскопии. В результате снижается овариальный резерв.

3. Гонадотропин-зависимый рост и созревание когорты фолликулов, число которых зависит от овариального резерва, с конца предыдущего цикла (если не наступила беременность). Селекция, рост и созревание доминантного фолликула, лютеинизация клеток гранулезы, формирование желтого тела. В ранней фолликулярной фазе до пятого дня цикла рост фолликулов зависит от фолликулостимулирующего гормона, размеры фолликулов составляют 5–6 мм в диаметре.

Максимального значения уровень фолликулостимулирующего гормона достигает к пятому дню цикла, после чего снижается до повышения одновременно с лютеинизирующим гормоном к овуляторному пику. Считается, что селекция доминантного фолликула происходит в период роста пула антральных фолликулов к пятому дню менструального цикла при размере фолликулов 5–6 мм. Доминантным становится фолликул с наибольшим диаметром, в преовуляторный период синтез эстрадиола в нем осуществляется независимо и регулируется исключительно с помощью ауто- и паракринных факторов.

В основной когорте фолликулов синтез эстрадиола остается зависимым от фолликулостимулирующего гормона, и снижение концентрации гонадотропина в результате действия обратной связи вызывает процесс атрезии, механизм которого связан с активацией апоптоза.

Состав фолликулярной жидкости доминантного и атретичных фолликулов различный. Доминантный фолликул характеризуется высокой концентрацией эстрадиола. В атретичном фолликуле, наоборот, высока концентрация андрогенов, преимущественно андростендиона.

Процесс овуляции происходит при достижении максимального уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле (диаметром не менее 18 мм), который по положительной обратной связи стимулирует овуляторный выброс лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофизом. Овуляция наступает через 24–36 часов после пика лютеинизирующего гормона.

Показана важная роль прогестерона, который синтезируется в лютеинизированных клетках преовуляторного фолликула под влиянием пика лютеинизирующего гормона, в активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве базальной мембраны фолликула. Именно эндогенный прогестерон играет важную роль в процессе полноценной овуляции. Многие практикующие врачи в предпологаемых фертильных циклах назначают препараты прогестерона с 11-го дня цикла, что не имеет физиологического обоснования и может снизить предовуляторный пик секреции лютеинизирующего гормона, если прогестаген обладает антигонадотропным эффектом.

После овуляции клетки гранулезы подвергаются дальнейшей лютеинизации с образованием желтого тела, секреторного прогестерона под влиянием лютеинизирующего гормона и ауто- и паракринных факторов. Структурное формирование желтого тела завершается к седьмому дню после овуляции, что соответствует прогрессивному нарастанию концентраций половых стероидов. Регресс желтого тела до белого происходит в течение двух менструальных циклов, следовательно, в каждом цикле

будет наблюдаться как функционирующее желтое тело, так и желтое тело, полностью не регрессировавшее с предыдущего цикла. На УЗИ в таких ситуациях зачастую ставится неоправданный диагноз эндометриоза яичников, поскольку эхографическая картина очень напоминает мелкую эндометриоидную кисту. Для полноценной овуляции диаметр преовуляторного фолликула должен составлять не менее 18 мм, допустимо до 25 мм. Если же под влиянием различных факторов усиливается гонадотропная стимуляция, диаметр доминантного фолликула может достичь 25 мм и более, соответственно повышается и секреция эстрадиола. В эндометрии развивается активная пролиферация. Под влиянием лютеинизирующего гормона формируется киста желтого тела с кровоизлияниями в полость и, возможно, с разрывом капсулы. Клиническими проявлениями в этой ситуации могут быть:

- болевой синдром, побуждающий женщину обратиться к врачу или в скорую медицинскую помощь;
- межменструальные кровяные выделения в результате отторжения эндометрия, как правило, не обильные;
- острая боль в молочных железах при кратковременном повышении продукции пролактина вследствие абсолютной гиперэстрогении. В этом случае может быть неоправданно поставлен диагноз фиброзно-кистозной болезни молочной железы.

При разрыве кисты с кровотечением в брюшную полость показано хирургическое лечение, при массивном внутрибрюшном кровотечении – лапаротомия с резекцией яичника, что снижает овариальные резервы и повышает риск функциональных кист, которые могут рецидивировать в каждом цикле. Высокая частота спайкообразования также является фоном для формирования функциональных кист.



Пре- и перименопауза

В пре- и перименопаузальном возрасте вследствие инволютивных процессов в центральных и периферических структурах репродуктивной системы после 40 лет наблюдается постепенное повышение уровня гонадотропинов. В результате в яичниках персистируют фолликулы или формируются фолликулярные кисты, синтезирующие большое количество эстрадиола. Однако абсолютная гиперэстрогения не может по принципу отрицательной обратной связи снизить продукцию гонадотропинов. Во-первых, на секрецию фолликулостимулирующего гормона большое влияние оказывает ингибин, продукция которого с возрастом снижается. Во-вторых, стареющая гипоталамо-гипофизарная система постепенно утрачивает способность адекватно реагировать на быстро изменяющуюся секрецию яичниковых стероидов. На фоне продолжающегося повышения уровня гонадотропинов в яичниках постепенно расходуются запасы фолликулов. Этот процесс происходит длительное время и продолжается даже в постменопаузе. Таким образом, женщины менопаузального возраста нуждаются в длительной профилактике.

Диагностика

Диагностика функциональных кист обычно не вызывает затруднений. Первым симптомом являются боли внизу живота, возможны кровяные выделения различной интенсивности в результате нарушения процессов созревания эндометрия и его избыточной пролиферации на фоне абсолютной гиперэстрогении. На эхографии в яичнике определяется анэхогенное образование при фолликулярных кистах и гиперэхогенная структура при кистах желтого тела.

Дифференциальный диагноз проводится между кистами желтого тела и эндометриомами. Для последних характерно утолщение капсулы, поскольку механизм

формирования эндометриомы состоит в инвагинации первичного очага в яичник. Другими словами, ложе кисты – это кора яичника с определенным запасом примордиальных фолликулов.

Фолликулярные кисты необходимо дифференцировать с параовариальными, которые не вызывают нарушение менструального цикла. Кроме того, следует исключить истинные опухоли яичников, которые не будут регрессировать на фоне антигонадотропной терапии.

Лечение

При определении тактики лечения необходимо учитывать возраст больной, клинические проявления, метаболические нарушения, сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания, противопоказания и переносимость препарата.

Гормональная терапия

Как было изложено выше, механизм формирования функциональных кист связан с гонадотропной стимуляцией яичников, поэтому патогенетическая терапия подразумевает подавление (супрессию) гонадотропной функции гипофиза. Препаратами выбора являются комбинированные гормональные контрацептивы третьего поколения, в состав которых входит дезогестрел, не оказывающий андрогенных эффектов (Марвелон). Этот прогестаген в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола обладает выраженным антигонадотропным действием. Частая практика использования при функциональных кистах аналогов прогестерона, к сожалению, не эффективна, поскольку эти прогестагены не подавляют синтез гонадотропинов.

При кистах желтого тела, которые диагностируются на 15–17-й день цикла, особенно важно подавить секрецию гонадотропинов, поскольку кисты увеличиваются под влиянием лютеинизирующего гормона по типу синдрома гиперстимуляции яичников.

В многочисленных исследованиях продемонстрирован отличный контроль менструального цикла при использовании вагинальной рилизинг-системы НоваРинг в обычном режиме 21/7, а также по сравнению с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 30 и 20 мкг этинилэстрадиола

В таких случаях сначала назначаются дезогестрел-содержащие комбинированные гормональные контрацептивы по одной или две таблетки (при кистах больших размеров) в течение 15 дней для подавления секреции лютеинизирующего гормона и достижения эффекта гормонального «кюретажа», что важно, поскольку эндометрий в таких циклах не подвергается нормальной секреторной трансформации. Далее с пятого дня цикла комбинированные гормональные контрацептивы применяются по одной таблетке в циклическом или пролонгированном режиме (при кистах больших размеров) под контролем эхографии до полного регресса кисты. При использовании коротких лечебных курсов комбинированных гормональных контрацептивов закономерен рецидив ввиду стимуляции овуляции по типу ребаунд-эффекта, следовательно, необходимо проводить профилактику рецидива низкодозированными комбинированными гормональными контрацептивами.

Негормональные методы лечения

Целесообразным считается применение нестероидных противовоспалительных препаратов в течение семи – десяти дней в виде таблеток или ректальных свечей один-два раза в сутки в зависимости от используемого лекарственного средства. Кроме противовоспалительного действия подобная терапия оказывает анальгетический эффект, купируя

часто сопутствующий кистам болевой синдром.

Антибактериальная терапия показана при апоплексии и наличии крови в малом тазу, по данным эхографии, или температурной реакции с повышением лейкоцитов в крови.

У пациенток формируется страх возможного хирургического лечения, что значительно усугубляет стресс. Для стабилизации эмоционального фона можно назначать седативные препараты на десять и более дней до купирования болевого синдрома и регресса кисты.

Профилактика

Девушкам-подросткам можно рекомендовать продолжить прием комбинированных гормональных контрацептивов с дезогестрелом в циклическом режиме в течение шести месяцев. После отмены комбинированных гормональных контрацептивов происходит нормализация циклической секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и устанавливаются овуляторные циклы. Рецидив функциональных кист наблюдается редко.

Сексуально активным женщинам с целью дальнейшей контрацепции целесообразно использовать вагинальную рилизинг-систему

НоваРинг, в состав которой входит самая низкая доза этинилэстрадиола (15 мкг) и 120 мкг этоногестрела, активного метаболита дезогестрела. Отсутствие первичного прохождения через печень и постоянное поступление активных субстанций в кровоток способствуют созданию стабильной концентрации этинилэстрадиола и этоногестрела в крови. Именно поэтому при использовании вагинального кольца НоваРинг отмечен хороший контроль цикла и редко наблюдаются ациклические кровяные выделения.

Женщины репродуктивного возраста, особенно при риске рецидива кисты (хирургические вмешательства на органах малого таза, резекции яичников, односторонняя овариэктомия в анамнезе), имеют необходимость длительно принимать комбинированные гормональные контрацептивы. По этой причине препарат должен содержать минимум эстрогенов и быть максимально удобным в использовании. На сегодня одним из комбинированных гормональных контрацептивов, отвечающим этим требованиям, является вагинальное кольцо НоваРинг. Следует отметить, что минимальная доза эстрогена (этинилэстрадиола) в пероральных комбинированных гормональных контрацепти-

вах составляет 20 мкг. В многочисленных исследованиях показан отличный контроль менструального цикла при использовании вагинального кольца НоваРинг в обычном режиме 21/7 и по сравнению с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 30 и 20 мкг этинилэстрадиола. Благодаря ультранизкой дозе эстрогена НоваРинг крайне редко вызывает такие побочные эффекты, как прибавка массы тела, тошнота, масталгия, мигрень, побуждающие женщину отказаться от дальнейшего использования комбинированных гормональных контрацептивов.

Наша клиника имеет длительный, более 10 лет, опыт назначения вагинальной рилизинг-системы НоваРинг. В последние годы мы рекомендуем женщинам с частыми рецидивами функциональных кист или при их возникновении на фоне режима 21/7 использование вагинального кольца НоваРинг без перерыва – смена каждые 21–28 дней. На фоне пролонгированного режима отмечается более выраженная супрессия гипофизарной секреции гонадотропинов и, соответственно, фолликулогенеза. Результаты исследований по применению различных режимов кольца нами были опубликованы ранее [4].

При наличии противопоказаний к приему эстрогенов проводится терапия прогестагенами. С целью профилактики рецидива рекомендуется назначать дезогестрел (Чарозетта). В отличие от предыдущего поколения мини-пили механизм действия Чарозетты – подавление овуляции – сопоставим с таковым комбинированных гормональных контрацептивов. Высокая селективность дезогестрела обеспечивает надежное подавление овуляции, а также отсутствие андрогензависимых побочных реакций. Дозы 75 мкг дезогестрела достаточно для обеспечения этих эффектов. Как и все прогестагенные контрацептивы, Чарозетта применяется в непрерывном режиме без семидневных интервалов.

NB

Преимущества вагинальной рилизинг-системы НоваРинг (15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела)

- ✓ Удобство, с которым не сравнится ни одна таблетка
- ✓ Надежная контрацепция
- ✓ Оптимальный контроль цикла
- ✓ Профилактика функциональных кист
- ✓ Профилактика гиперпластических процессов эндометрия
- ✓ Стабилизация роста миомы
- ✓ Альтернатива эстроген-гестагенным препаратам менопаузальной гормональной терапии у женщин перименопаузального возраста
- ✓ Препарат выбора у женщин с метаболическим синдромом



В последние годы успешно используется длительная контрацепция (три года) – подкожное введение чистого прогестерона Импланон (этоногестрел), подавляющего овуляцию сравнимо с комбинированными гормональными контрацептивами.

Женщины перименопаузального возраста также нуждаются в длительной профилактике, поскольку секреция гонадотропинов прогрессивно нарастает и в перименопаузе риск развития фолликулярных кист повышается. В результате возникают рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии, требующие неоднократных диагностических выскабливаний, отрицательно сказывающихся на здоровье, трудоспособности и качестве жизни женщины. Наиболее частыми ошибками практикующих врачей является назначение пациенткам с фолликулярными кистами прогестерона (Дюфастон, Утрожестан) во вторую фазу цикла. Как уже было сказано выше, эти препараты не оказывают антигонадотропного действия и поэтому не спо-

собствуют регрессу фолликулярных кист и персистирующих фолликулов.

Рекомендуется использовать НоваРинг до возраста естественной менопаузы. Еще одним преимуществом подобной тактики является стабилизация роста миомы матки, купирование симптомов климактерического синдрома, которые возникают в перименопаузе. Назначение комбинированных гормональных контрацептивов до наступления менопаузы имеет очевидные преимущества перед использованием менопаузальной гормональной терапии, поскольку до окончания менструальной функции проведение менопаузальной гормональной терапии сопряжено с высокой частотой прорывных кровотечений, риском рецидива кист из-за отсутствия супрессии фолликулогенеза, а также отсутствием контрацептивного эффекта у сексуально активных женщин.

Заключение

Выжидательная тактика наблюдения пациенток возможна при небольших размерах функ-

циональных кист и в течение только двух-трех циклов, далее целесообразно проводить антигонадотропную терапию с целью дифференциального диагноза с истинными опухолями яичников. При кистах желтого тела больших размеров и наличии болевого синдрома выжидательная тактика неоправдана, поскольку есть риск разрыва кисты с кровотечением в брюшную полость. Своевременная антигонадотропная терапия позволяет избежать травматических хирургических вмешательств, снижающих овариальные резервы у женщин, не реализовавших генеративную функцию. Частые выскабливания у женщин пре- и перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями на фоне фолликулярных кист приводят к снижению трудоспособности, отрицательно сказываются на здоровье и качестве жизни. Комбинированные гормональные контрацептивы последнего поколения с минимальным риском для здоровья позволяют избежать хирургических вмешательств, сохранить репродуктивное здоровье. ❁

Литература

1. *Wiegratz I., Kuhl H.* Long-cycle treatment with oral contraceptives // *Drugs*. 2004. Vol. 64. № 21. P. 2447–2462.
2. *Геворкян М.А., Манухин И.Б.* Механизмы формирования и принципы патогенетической терапии функциональных кист яичников // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17. № 1. С. 22–27.
3. *Doret M., Raudrant D.* Functional ovarian cysts and the need to remove them // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 100. № 1. P. 1–4.
4. *William C.* Ovarian Cysts // www.emedicine.medscape.com/article/255865-overview#showall.
5. *Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M. et al.* Oral contraceptives for functional ovarian cysts // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 15. № 2. CD006134.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. № 1. P. 206–218.
7. *Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M. et al.* Oral contraceptives for functional ovarian cysts // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. CD006134.

Prevention of Developing Functional Cysts

M.A. Gevorkyan, Ye.I. Manukhina, S.O. Smirnova, Ye.M. Kuznetsova
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Marianna Aramovna Gevorkyan, marianagevorkyan@mail.ru

Here, we outlined pathogenetic mechanisms underlying development of functional cysts with respect to the features of reproductive system at different periods of life in women. Methods of diagnostics are described as well modern principles for therapy and prevention of functional cysts.

Key words: *functional cysts, pathogenesis, treatment, prevention, combined hormonal contraceptives*

Современные принципы терапевтического лечения миомы матки

А.Л. Тихомиров

Адрес для переписки: Александр Леонидович Тихомиров, tikhomiroval@yandex.ru

В статье рассматриваются медикаментозные способы лечения миомы матки. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов реализуют лечебный эффект на центральном и локальном уровнях, нарушая функционирование внутриклеточной системы реализации биологических эффектов факторов роста, половых гормонов и других веществ, способствующих прогрессированию миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, гормоны, факторы роста, Бусерелин-депо

Введение

Миома матки, которую диагностируют у 35–70% женщин репродуктивного возраста, по существу остается хирургической патологией и признается главной причиной гистерэктомий. Однако для многих женщин, стремящихся избежать операции, сохраняется необходимость эффективного консервативного лечения. До недавнего времени возможности медикаментозного лечения были ограничены адъювантным подходом – применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Такая терапия, как правило, была непродолжительной

ввиду возможного развития побочных явлений.

Роль прогестерона в стимулировании роста миомы

За последние 15 лет получены доказательства критической роли прогестерона в стимулировании роста миомы. Установлено, что миома матки, как правило, развивается при овуляторной фазе менструального цикла. Это подтверждено результатами исследования функциональных тестов гормональной активности яичников, половых гормонов в крови и гистологическими данными, полученными при резек-

циях или удалениях яичников во время операций по поводу миомы матки (в них выявлены желтые и множественные белые тела).

На клеточном уровне прогестерон способствует росту клеток лейомиомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме матки во время лютеиновой фазы. Иммуногистохимические исследования показали, что до 90% клеток, пролиферирующих миомы матки, содержат активные рецепторы прогестерона, который стимулирует выработку эпидермального фактора роста (epidermal growth factor – EGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (insulinlike growth factor 1 – IGF-1), главных митогенов миомы, и антиапоптотического протоонкогена Bcl-2 [1]. Это свидетельствует о возможности лечения миомы матки с использованием модуляторов рецепторов прогестерона.

Модуляторы рецепторов прогестерона

Семейство модуляторов рецепторов прогестерона включает как чистые агонисты, например собственно прогестерон или про-



гестины, так и чистые антагонисты рецепторов прогестерона. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона занимают в биологическом спектре промежуточное положение и обладают смешанными тканеспецифичными агонистическими и антагонистическими свойствами.

Действие прогестерона, а также антагонистов рецепторов прогестерона и селективных модуляторов рецепторов прогестерона в тканях-мишенях опосредовано и осуществляется в основном через рецепторы прогестерона. Последние принадлежат семейству ядерных лиганд-активируемых рецепторов и являются факторами транскрипции. Существует две изоформы рецепторов прогестерона – А (PRA) и В (PRB), которые экспрессируются одним геном с двумя разными местами начала транскрипции. По структуре PRA и PRB различаются только тем, что PRB содержат отсутствующий в PRA N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот. Как следствие, PRB имеет три домена, активирующих транскрипцию (AF-1, AF-2 и AF-3), в то время как PRA – только два (AF-1 и AF-2). Обе изоформы обладают аналогичным свойством относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но выполняют различные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени.

PRB является более сильным активатором транскрипции, нежели PRA. При определенных условиях PRA может не действовать как фактор транскрипции, однако действовать как лигандозависимый трансдоминантный репрессор других стероидных рецепторов, включая PRB, рецепторы эстрогенов, андрогенов, минералокортикоидов и глюкокортикоидов, в ответ на связывание с агонистами или антагонистами прогестерона.

Применение улипристала ацетата в лечении миомы матки

Новый селективный модулятор рецепторов прогестерона – ули-

пристала ацетат воздействует на прогестероновые рецепторы в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии, подавляет овуляцию, практически не влияя на уровень эстрогенов и антиглюкокортикоидную активность.

Уже к 2013 г. в условиях *in vitro* было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие улипристала ацетата на миоматозные узлы. Кроме того, подтверждена его способность снижать в миоме матки экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), адреномедулина и их рецепторов, усиливать деградацию экстрацеллюлярного матрикса путем увеличения матриксных металлопротеиназ и уменьшения их тканевых ингибиторов и коллагена. Однако такие исследования исключают важное значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка индекса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации недостаточна информативна.

Именно поэтому на первом этапе изучения улипристала ацетата (2013) нами было проведено клинико-морфологическое исследование роста миомы матки. В исследовании приняли участие 13 пациенток с миомой матки. Критерии отбора: возраст – от 37 до 42 лет, размер матки – соответствующий 16 неделям беременности, размер доминантного узла – 10 см в диаметре, его локализация – интерстициальная с деформацией полости матки, симптоматика – меноррагии. Трехмесячный предоперационный курс лечения улипристала ацетатом способствовал быстрому прекращению тяжелых менструальных кровотечений и уменьшению объема миомы матки без риска развития гиперплазии эндометрия. Необходимо отметить,

что подобные результаты были получены в зарубежных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [2, 3]. Таким образом, мы зарегистрировали индукцию апоптоза и угнетение пролиферативной и митотической активности клеток миомы матки [4]. Однако уменьшение только объема паренхимы миомы матки не объясняет значительное (в несколько раз) сокращение размеров, поскольку в простых миомах матки более трети их объема представлено стромой – экстрацеллюлярным матриксом. Кроме того, в росте миомы матки большую роль играют процессы ангиогенеза.

Проведенное в 2014 г. на базе МГМСУ межкафедральное клинико-морфологическое исследование подтвердило предположения, выдвинутые по результатам работ с использованием культур тканей. Было показано, что улипристала ацетат способствует уменьшению объема миомы матки не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и посредством подавления ангиогенеза, продукции факторов роста (VEGF, EGF, FGF-2, трансформирующего фактора роста бета 1 (transforming growth factor – TGF)) и в то же время повышения продукции металлопротеиназ 2, 10, 12 и снижения их тканевых ингибиторов 1, 2, 3 [5]. Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема экстрацеллюлярного матрикса миомы.

Одновременное подавляющее влияние улипристала ацетата на паренхиматозный компонент, ангиогенез и экстрацеллюлярный матрикс объясняет быстрое, выраженное и пролонгированное уменьшение объема миомы матки. Последние европейские исследования объясняют еще более тонкие механизмы регрессирующего воздействия улипристала ацетата на миому матки. Безусловно, миома матки – гормонально-зависимое заболевание, в развитии

которого прогестерон играет критическую роль. Однако зависимый от стероидов рост миомы матки локально опосредуется цитокинами и факторами роста [6, 7]. Так, в экстрацеллюлярном матриксе миомы матки, в основном обеспечивающем ее рост, повышена экспрессия активина А – фактора роста из семейства TGF-бета, активирующего синтез фибронектина (одной из самых значимых составляющих экстрацеллюлярного матрикса) и VEGF А. В условиях *in vitro* в культуре гладкомышечных клеток миомы матки показана способность улипристала ацетата блокировать активин А, его рецепторы и VEGF-А, не воздействуя на неизмененный миометрий [8]. Следовательно, важной мишенью улипристала ацетата может быть активин А.

Клиническое исследование PEARL III, проведенное в 18 исследовательских центрах в четырех странах Европы, включало женщин репродуктивного возраста как минимум с одной миомой матки от 3 до 10 см в диаметре, размером матки до 16 недель беременности, обильными менструальными кровотечениями, которые имели показания к операции по поводу миомы матки. Были отобраны 132 пациентки в возрасте 18–48 лет с индексом массы тела от 18 до 40 кг/м², регулярным менструальным циклом длительностью 22–35 дней и уровнем фолликулостимулирующего гормона ≤ 20 МЕ/л. Пациентки получили четыре интермиттирующих курса трехмесячного лечения улипристала ацетатом в дозе 10 мг/сут. Период между каждым курсом включал одно менструальное кровотечение и начало второго. Эффективность и безопасность оценивались после первого курса лечения, после каждого последующего курса лечения и через три месяца после завершения последнего. Результаты третьего этапа многоцентровых клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность

и безопасность повторных курсов терапии миомы матки улипристала ацетатом. Так, после первого трехмесячного курса аменорея развивалась у 79% пациенток в среднем через четыре дня, объем миомы матки уменьшился на 45% (от 25 до 66%). После четырех курсов частота аменореи составила 90%, объем миомы матки сократился на 72%. Значительный и стойкий регресс миоматозных узлов позволил отказаться от хирургического вмешательства у части пациенток.

У большей части пациенток под влиянием улипристала ацетата в эндометрии развиваются обратимые (в течение нескольких недель даже после четырех курсов терапии) доброкачественные изменения, получившие название РАЕС (PRM-associated endometrial changes – изменения эндометрия, ассоциированные с применением модуляторов рецепторов прогестерона), приводящие наряду с ановуляцией к аменорее. После прекращения лечения менструальный цикл обычно восстанавливается через четыре-пять недель, при этом достигнутый объем миомы матки может сохраняться до шести месяцев. Кроме того, лечение улипристала ацетатом уменьшает боль, связанную с миомой матки, улучшает качество жизни женщины [9].

Терапевтические возможности Бусерелина-депо при сочетанных доброкачественных заболеваниях матки

Доброкачественные заболевания матки: миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз – представляют актуальную проблему для современной гинекологии. Эти заболевания нередко сочетаются, что затрудняет выбор органосохраняющего лечения у женщин разных возрастных групп.

Так, миому матки в сочетании с эндометриозом чаще выявляют у пациенток в возрасте от 40 до 50 лет. Необходимо отметить, что в этот период в связи с воз-

растной ановуляцией к данным патологиям могут присоединяться и гиперпластические процессы эндометрия, которые в 70% случаев представлены гиперплазией эндометрия без атипии. Около 20–25% женщин с сочетанной гиперпластической патологией матки этой возрастной группы имеют небольшие миомы, аденомиоз и возрастные гиперпластические изменения в эндометрии.

Как их лечить? Казалось бы, самый подходящий вариант лечения в таких случаях – провести лапароскопическую гистерэктомию. Однако вопрос о чрезмерной распространенности и оправданности гистерэктомии при доброкачественных гиперплазиях матки встал уже в 2000 г. Известно, что в России 90% гистерэктомий у женщин даже репродуктивного возраста проводится при абсолютно доброкачественной патологии матки. Средний возраст пациенток, подвергающихся гистерэктомии, составляет 40 лет. Операция приводит к развитию постгистерэктомического синдрома, характеризующегося выраженным (в два-три раза) снижением выработки эстрогенов уже на второй день после удаления матки даже без придатков в условиях тканевой гипоксии после пересечения яичниковой ветви маточной артерии. Вследствие чего развиваются преждевременные менопаузальные нарушения, которые не только снижают качество жизни достаточно молодых женщин, но и способствуют быстрому старению. При этом встает вопрос о преждевременном использовании менопаузальной гормональной терапии.

Терапевтические возможности аГнРГ в отношении небольших стабильных в размерах миом матки, аденомиоза, гиперплазии эндометрия без атипии апробированы и хорошо известны: современная гормональная контрацепция и улипристала ацетат для стабилизации размеров небольших миом и аденомиоза, прогестины при гиперплазии эндометрия без атипии. А что делать при



сочетании этих процессов, а также в случаях, когда с этими гиперпластическими процессами ассоциируются гормонально-зависимые доброкачественные заболевания молочной железы, которые, как установлено, могут быть эстроген- и прогестеронзависимыми? Наиболее патогенетически обоснованным с целью стероидной абляции будет использование аГнРГ, самым доступным из которых является отечественный препарат Бусерелин-депо. Активное вещество включено в микросферы, что обеспечивает постоянную концентрацию препарата в крови в течение 28 дней.

Помимо гормональной абляции на фоне десенситизации гипофиза и прерывания оси «гипоталамус – гипофиз – яичники – матка» аГнРГ:

- уменьшают пролиферацию в миоме матки, эндометриодных очагах и эутопическом эндометрии благодаря тому, что непосредственно связываются с цитоплазматической мембраной патологических клеток, взаимодействуя со своими специфическими рецепторами;
- угнетают продукты генов, ассоциированных с G1-фазой клеточного цикла, таких как циклин E и p33cdk2;
- угнетают пролиферацию путем повышения внутриклеточной концентрации аннексина V – эндогенного ингибитора протеинкиназы C;
- препятствуют высвобождению промитогенных цитокинов интерлейкина 1-бета и VEGF путем ингибирования пролиферации и неоангиогенеза;
- вызывают апоптоз путем повышения активизации Fas/FasL и Вах-обусловленного механизма апоптоза;
- ослабляют действие антиапоптотического белка Bcl-2;
- угнетают локальную продукцию эстрогенов;
- способствуют снижению экспрессии TGF и его рецепторов, что сопровождается уменьшением в объеме миоматозных узлов.

Кроме того, на фоне терапии Бусерелином-депо происходит существенное уменьшение так называемых экстрацеллюлярных сигнал-регулирующих киназ и киназ фокальной адгезии, которые являются неотъемлемыми звеньями внутриклеточных сигнальных путей, активируемых половыми гормонами и факторами роста [10–18].

В ходе исследования у 68 пациенток (в возрасте от 36 до 48 лет) с миомой матки небольших размеров (до 3 см в диаметре) и ультразвуковыми признаками аденомиоза диагноз «диффузная гиперплазия эндометрия» (простая, сложная гиперплазия без атипии) был установлен на основании гистологических исследований проведенного раздельного лечебно-диагностического выскабливания (РЛДВ) слизистой оболочки полости матки (n = 31), гистероскопии + РЛДВ (n = 28), гистероскопии + РЛДВ + гистерорезектоскопии (n = 9). Для лечения сочетанной гинекологической патологии после получения гистологического заключения с первых дней очередного менструального цикла пациенткам был назначен Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг в/м с последующим введением аналогичной дозы каждые 28 дней в течение шести месяцев под контролем (ультразвуковое исследование один раз в три месяца). Для оценки эффективности проведенной терапии всем пациенткам проведена Pipel-биопсия эндометрия через один-два месяца после последней инъекции Бусерелина-депо. Результаты исследования показали, что эффект противорецидивного лечения гиперплазии эндометрия Бусерелином-депо у больных миомой матки небольших размеров с признаками аденомиоза составил 83–93,3% (клеточный состав соответствовал фазе менструального цикла или в аспирате отсутствовали клетки эндометрия (атрофия эндометрия)). Уменьшились объемы узлов миомы матки (до 50% объ-

ема) и редуцировались ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза.

Следует отметить, что при использовании Бусерелина-депо в перименопаузе проводимая терапия может совпасть с периодом естественной менопаузы. Тогда медикаментозная менопауза плавно перейдет в физиологическую, обеспечив тем самым безрецидивность проводимого лечения.

Известно, что у некоторых пациенток репродуктивного возраста через 4–12 месяцев по окончании терапии аГнРГ происходит рецидив, поэтому в этой возрастной группе по окончании применения аГнРГ с целью супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы целесообразно проведение стабилизирующего этапа с использованием современных гормональных контрацептивов до планируемой беременности или вплоть до менопаузы.

Заключение

Можно констатировать, что повторные трехмесячные курсы перорального применения улипристала ацетата в дозе 10 мг один раз в день позволяют эффективно контролировать кровотечения и боль, уменьшают объем миомы и восстанавливают качество жизни на долгий срок. Иначе говоря, применение улипристала ацетата можно считать эффективным и хорошо переносимым длительным медикаментозным лечением миомы матки.

При сочетанных доброкачественных поражениях матки (миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз) преимуществом гормональной абляции с помощью Бусерелина-депо является способность препарата не только регрессировать миому матки, но и вызывать атрофические процессы в эндометрии, что позволяет использовать его при сочетании миомы матки с аденомиозом, типичной гиперплазией эндометрия и тем самым сократить количество радикальных хирургических вмешательств. ❧

Литература

1. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013.
2. *Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al.* Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 5. P. 409–420.
3. *Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al.* Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 5. P. 421–432.
4. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Зайратьянц О.В., Манухин И.Б. Первые клинико-морфологические результаты лечения больших миомой матки с использованием улипристала ацетата // *Гинекология.* 2014. Т. 16. № 2. С. 29–33.
5. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Манухин И.Б. и др. Подавление ангиогенеза и продукции факторов роста в сочетании с индукцией активности металлопротеиназ в лейомиомах матки после курса терапии улипристалом // *Проблемы репродукции.* 2014. № 4. С. 28–33.
6. *Islam M.S., Protic O., Stortoni P. et al.* Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. № 1. P. 178–193.
7. *Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M. et al.* Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 6. P. 772–790.
8. *Ciarmela P., Carrarelli P., Islam M.S. et al.* Ulipristal acetate modulates the expression and functions of activin a in leiomyoma cells // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21. № 9. P. 1120–1125.
9. *Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J. et al.* Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. № 6. P. 1565–1573.
10. *Berkkanoglu M., Arici A.* Immunology and endometriosis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 50. № 1. P. 48–59.
11. *Bifulco G., Miele C., Pellicano M. et al.* Molecular mechanisms involved in GnRH analogue-related apoptosis for uterine leiomyomas // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. № 1. P. 43–48.
12. *Chegini N., Kornberg L.* Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003. Vol. 10. № 1. P. 21–26.
13. *Chegini N., Luo X., Ding L., Ripley D.* The expression of Smads and transforming growth factor beta receptors in leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003. Vol. 209. № 1–2. P. 9–16.
14. *Chegini N., Ma C., Tang X.M., Williams R.S.* Effects of GnRH analogues, 'add-back' steroid therapy, antiestrogen and antiprogestins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-beta expression // *Mol. Hum. Reprod.* 2002. Vol. 8. № 12. P. 1071–1078.
15. *Di Blasio A.M., Di Francesco S., Abbiati A., Vigano P.* Genetics of endometriosis // *Minerva Gynecol.* 2005. Vol. 57. № 3. P. 225–236.
16. *Di Lieto A., De Falco M., Pollio F. et al.* Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005. Vol. 12. № 2. P. 123–128.
17. *Ding L., Xu J., Luo X., Chegini N.* Gonadotropin releasing hormone and transforming growth factor beta activate mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase and differentially regulate fibronectin, type I collagen, and plasminogen activator inhibitor-1 expression in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 11. P. 5549–5557.
18. *Ellsworth B.S., Burns A.T., Escudero K.W. et al.* The gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor activating sequence (GRAS) is a composite regulatory element that interacts with multiple classes of transcription factors including Smads, AP-1 and a forkhead DNA binding protein // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003. Vol. 206. № 1–2. P. 93–111.

Modern Principles of Therapeutic Treatment of Uterine Fibroids

A.L. Tikhomirov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Aleksandr Leonidovich Tikhomirov, tikhomiroval@yandex.ru

Here, medicated therapeutic approaches for uterine fibroids are discussed. Selective modulators of progesterone receptors and antagonists of gonadotropin-releasing hormones exhibit their therapeutic effects by acting both at central and local levels by affecting intracellular signaling pathways from growth factors, sex hormones and other substances contributing to progression of uterine fibroids.

Key words: uterine fibroids, endometriosis, endometrial hyperplasia, hormones, growth factors, Buserelin-depo

№1*

Бусерелин•депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона

Когда мечты сбываются



РУ №002378/01-2003

Бусерелин•депо

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- эндометриоза
- миомы матки
- гиперпластических процессов эндометрия
- бесплодия (ЭКО)



Реклама



Настоящая забота о Вашем будущем

115419, г. Москва, 2 –ой Рощинский пр-д, 8

Тел.: +7(495)796-94-33

Факс: +7(495)796-94-34

www.pharm-sintez.ru

¹ Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

² Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова

Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия

Н.И. Тапильская¹, С.Н. Гайдуков¹, Т.Б. Шанина²

Адрес для переписки: Наталья Игоревна Тапильская, tapnatalia@yandex.ru

В обзоре представлены современные данные о патогенезе аденомиоза: молекулярно-биологические механизмы, обеспечивающие инвазивный потенциал эндометриальных клеток, локальный гиперангиогенез, нарушение гормональной регуляции и концепция промежуточной зоны миометрия. Оригинальные данные, касающиеся патологии миометрия и ассоциации между эндометриозом и аденомиозом, дают представление об общности механизмов дисфункционального эндометриального синдрома при данных нозологиях. Продемонстрирована эффективность лечения аденомиоза агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (трипторелином), которые можно отнести к средствам патогенетической терапии.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриоз, трипторелин

Введение

В современной литературе аденомиоз описывается как «доброкачественная инвазия эндометрия в миометрий, приводящая к диффузному увеличению матки. При микроскопическом исследовании выявляется эктопическая неоплазия эндометриальных желез и стромы, окруженных гипертрофированным и гиперпластическим миометрием» [1, 2]. В последние годы интерес к проблеме значительно возрос, поскольку заболевание нарушает качество жизни женщины, побуждает врача прибегать к хирургическому лечению, в том числе и к органосохраняющим операциям. Роль характерной для аденомиоза эндометриальной дисфункции в развитии акушерской патологии трудно переоценить. На основании методов визуализации С.М. Juang и соавт. [3] показали, что аденомиоз является важным фактором риска спонтанных преждевременных родов. Кроме того, аденомиоз ассоциируется

с другими акушерскими осложнениями, например с аномальными послеродовыми кровотечениями [4]. По данным систематического обзора и метаанализа, аденомиоз оказывает негативное влияние на результаты лечения бесплодия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий вследствие снижения вероятности наступления клинической беременности и имплантации плодного яйца, а также увеличения риска ранних потерь беременности [5].

Патогенез аденомиоза

Согласно одной из теорий патогенеза аденомиоза, во время менструального цикла в периоды регенерации и эпителизации эндометрий проникает в предрасположенный к таким нарушениям или травмированный миометрий [2]. Аргументом в поддержку этой теории служат данные об увеличении заболеваемости аденомиозом после неоднократных выскабливаний полости матки по поводу

прерывания беременности, в результате чего граница между эндометрием и миометрием в месте имплантации нарушается и происходит инвазия эндометрия [6]. Не исключено, что изменения в промежуточном слое миометрия (подэндометриальный миометрий) во время беременности, такие как усиление ангиогенеза и внедрение трофобласта, могут усугубить проявления уже существующего аденомиоза. Интересно, что выскабливание полости матки у небеременных женщин не увеличивает риск данной патологии.

Уже в конце 1990-х гг. появились данные о том, что зytoпический эндометрий у пациенток с аденомиозом характеризуется большим числом молекулярно-биологических аномалий. Среди них – изменения в популяции иммуокомпетентных клеток [7], патологическая экспрессия фермента ароматазы [8], нарушение регуляции синтеза интерлейкина 6 [9], функциональное нарушение белка клеточной адгезии интегрин бета-3 [10] и гомеобокс-содержащих генов [11], а также снижение уровня апоптоза, что способствует повышенной жизнеспособности и инвазивности эндометриоидных клеток [12].

Роль промежуточной зоны миометрия

Расширение возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высокой пространственной и контрастной разрешающей способностью позволило изучить зональную анатомию матки. Выявлена область во внутреннем слое миометрия



с отчетливой плотностью сигнала на T2-взвешенных изображениях [13], получившая множество определений: промежуточная зона, архимиометрий, внутренний миометрий, переходная зона, субэндометриальный миометрий. Эта промежуточная, или переходная, зона представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладкомышечных волокон, обычно толщина ее у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм. Основными диагностическими МРТ-критериями аденомиоза являются два признака. Первый – очаговое или диффузное расширение сигнала низкой интенсивности от переходной зоны, превышающей 12 мм. Второй – утолщение миометрия неправильной формы с наличием сигнала низкой интенсивности. К дополнительным признакам аденомиоза относятся мелкие очаги высокой интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях (зоны геморрагии) и линии сигнала высокой интенсивности от поверхности эндометрия на T2-взвешенных изображениях, отражающие прямую инвазию базального слоя эндометрия в подлежащий слой миометрия. Однако не все аномальные картины промежуточной зоны следует рассматривать как аденомиоз. По мнению некоторых исследователей [14], «патология эндометриально-субэндометриального участка миометрия» (или промежуточной зоны миометрия) не всегда может соответствовать диагнозу «аденомиоз». На сегодняшний день назрела существенная необходимость в единой терминологии и классификации нарушений переходной зоны миометрия, а также систематизации представлений об инструментальных критериях диагностики аденомиоза [15]. Так, дискутируется вопрос о возможности признания существования «подэндометриально-миометриальной зоны» в качестве новой нозологической единицы, отличной от аденомиоза. Нарушения в этой зоне связаны с бесплодием и осложнениями беременности, поскольку не всегда

при выявленных с помощью МРТ отклонениях переходной зоны миометрия диагностируется гистологически подтвержденный аденомиоз [14].

Применение трехмерного трансвагинального ультразвукового исследования расширило возможности объективной оценки состояния промежуточной зоны [16]. Для двухмерного и трехмерного трансвагинального ультразвукового исследования диагностическая точность составляет 83 и 89%, чувствительность – 75 и 91%, специфичность – 90 и 88%, положительная прогностическая ценность – 86 и 85%, отрицательное прогностическое значение – 82 и 92% соответственно [17].

Таким образом, диагноз «аденомиоз» может быть инструментально подтвержден при наличии следующих ультразвуковых признаков [18]: шаровидная матка, слабо определяемая граница между миометрием и эндометрием, субэндометриальная экзогенная линейная исчерченность, асимметрия миометрии передней и задней стенки, интрамиометриальные кисты, гетерогенная эхотекстура миометрии [19].

Несколько исследований продемонстрировали сопоставимую диагностическую ценность при применении МРТ и трансвагинального ультразвукового исследования. Систематический обзор и метаанализ данных, полученных с помощью этих двух методов у женщин с гистологически подтвержденным аденомиозом, показали сходный высокий уровень точности. Однако МРТ имела преимущество: стандартизированные изображения, которые не зависят от наличия фибромы [20].

Факторы повышения инвазивного потенциала клеток эндометрия

Существует множество доказательств повышенного инвазивного потенциала клеток эндометрия при аденомиозе, в том числе за счет недостаточной экспрессии основного белка межклеточных контактов – E-кадгерина [21]. Инвазия клеток эндометрия

в миометрий опосредована нарушением связей между гладкомышечными клетками миометрия, коллагеновыми, эластическими волокнами и клеточными элементами соединительной ткани за счет повышенной экспрессии в основном матриксных металлопротеиназ [22]. Стромальные фибробласты эндометрия продуцируют антиадгезивный белок тенасцин, который находится под модулирующим влиянием гормонально-регулируемых факторов роста и облегчает миграцию эпителиальных элементов в миометрий путем ингибирования прикрепления клеток к фибронектину [23]. Обнаружение в некоторых случаях эндометриальных клеток в интрамиометриальных лимфатических сосудах [24] представляет еще один возможный путь для инвагинации как базального эндометрия, так и стромальных клеток в миометрий [25].

Локальный гиперангиогенез

При аденомиозе наблюдается увеличение васкуляризации эндометрия, причем, по данным Н. Ота и соавт., общая площадь поверхности капилляров в 11,6 раза превышала таковую в пролиферативной фазе менструального цикла [26]. Несмотря на то что столь выраженный ангиогенез впоследствии не был подтвержден в других исследованиях, плотность микрососудов в ткани эндометрия у пациенток с аденомиозом была значимо выше по сравнению с женщинами контрольной группы [27]. Получены данные о взаимосвязи усиления ангиогенеза и активности матриксных металлопротеиназ при аденомиозе. В одном молекулярном исследовании было продемонстрировано увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 как в эутопическом эндометрии, так и в ткани аденомиоза, что коррелировало с увеличением плотности микрососудов [28]. В проспективном исследовании пациенток с аденомиозом (n = 21) уровни экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа были значительно повышены в эн-

дометриальных стромальных клетках, имеющих потенциал стволовых клеток, по сравнению со здоровыми пациентками ($n = 25$), однако их инвазивные свойства в обеих группах были сходными [29].

При изучении распространенности полиморфизма гена матричных металлопротеиназ 2 (1306C/T) было установлено, что он встречается чаще у женщин с аденомиозом ($n = 180$), поэтому может быть отнесен к факторам риска (относительный риск 1,83 (95%-ный доверительный интервал 1,13–2,96)) [30]. Было продемонстрировано также, что носительство 2578A или 1154A аллелей гена, кодирующего сосудистый эндотелиальный фактор, связано со снижением риска возникновения аденомиоза [31].

Нарушение гормональной регуляции

Получено множество данных об экспрессии обоих типов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и их изоформ (А и В) в эндометрии и во внутреннем слое миометрия у женщин с аденомиозом, но не во внешнем его слое [32]. Стероидные гормоны играют важную роль в патогенезе аденомиоза, при этом локальная гиперэстрогения – один из наиболее значимых патогенетических факторов [33]. Повышение уровня эстрогенов на локальном уровне может происходить под влиянием гиперактивности фермента ароматазы [34] или эстронсульфатазы, преобразующей эстрон-3-сульфат в эстрон [35]. Существуют также данные о нарушении функции 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа в эндометрии у пациенток с аденомиозом, что приводит к увеличению конверсии E_2 в эстрон в секреторной фазе цикла [36]. Снижение при аденомиозе экспрессии эстрогеновых рецепторов в середине лютеиновой фазы менструального цикла в железах и строме является статистически значимым ($p < 0,001$). Однако отличий экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа во внутреннем и внешнем миометрии не выявлено, в то время как уровень эстрогеновых рецепто-

ров бета в железах эндометрия при аденомиозе повышен в течение всего менструального цикла. У пациенток с аденомиозом уровни экспрессии прогестероновых рецепторов А и В были снижены в строме базального слоя эндометрия, во внутреннем и внешнем слоях миометрия [37]. Циклические изменения в промежуточной зоне, по данным МРТ, и перистальтические волны, зафиксированные при помощи УЗИ, также продемонстрировали зависимость этого слоя от влияния половых стероидов [38].

Патология миометрия

Все больше новых данных подтверждают гипотезу, согласно которой аденомиоз свидетельствует о патологии не только железистых и стромальных элементов эндометрия, но и стромы и гладкомышечных клеток внутреннего слоя миометрия. Это может объясняться особенностями эмбриогенеза: эндометрий и внутренний слой миометрия развиваются из парамезонефральных (мюллеровых) протоков, в то время как «внешний» миометрий имеет мезенхимальное происхождение [39].

Хотя принято считать, что аденомиоз – это следствие прорастания эндометрия в миометрий, исследования с помощью МРТ позволяют предположить, что пролиферация и гиперплазия гладкомышечных клеток в промежуточной зоне могут предшествовать инвазии клеток эндометрия [40]. G. Leyendecker и соавт. [41] полагают, что нарушение специфического микроокружения в базальном слое эндометрия может обуславливать структурные и функциональные нарушения в промежуточной зоне, такие как гиперперистальтика и/или дискоординация, беспорядочная пролиферация гладкомышечных клеток, характерная для эндометриоза и аденомиоза. В гладкомышечных клетках при аденомиозе выявлены многочисленные ультраструктурные различия в цитоплазматических органеллах, ядерных структурах, эндоплазматической сети и аппарате Гольджи, а также более активный синтез белков, свя-

занных с клеточной гипертрофией, по сравнению с таковыми здоровых женщин.

Данные, полученные при изучении эмбриогенеза матки, свидетельствуют о взаимодействии эндо- и миометрия в рамках концепции эпителио-мезенхимальной пластичности. Гладкомышечные клетки миометрия происходят из недифференцированных мезенхимальных клеток [42], и в период эмбриогенеза в базальном эндометрии обнаруживаются клетки, морфологически сходные с миоцитами [43]. Эти клетки напоминают миофибробласты в пролиферативной фазе и незрелые гладкомышечные клетки в секреторную фазу цикла. Как уже отмечалось, в эпителиальных клетках эндометрия при аденомиозе понижается экспрессия белков клеточной адгезии E-кадгерина и виментина [21]. Все вышеуказанное позволяет предположить, что эпителиально-мезенхимальный переход в эмбриональном периоде может играть важную роль в патогенезе этого заболевания, когда эндометриальные стволовые клетки при некоторых условиях могут начать дифференцироваться в клетки эндометрия в миометрии вне зависимости от клеточного микроокружения [42, 44].

Ассоциация между эндометриозом и аденомиозом

Сегодня новые данные о структурных и функциональных характеристиках эндометрия и миометрия, наличие так называемой промежуточной зоны (эндометриоз) у пациенток с аденомиозом и эндометриозом предоставляют все больше доказательств в пользу того, что эти нозологические формы характеризуются сочетанной патологией эндо- и миометрия и представляют собой два варианта фенотипа синдрома дисфункции эндометрия.

Используя результаты МРТ, S. Kennedy и соавт. [45] обнаружили высокую распространенность (в шесть – девять раз выше популяционного уровня) и корреляцию между наличием эндометриоза и аденомиоза у родственников пер-

ЭКСПЕРТНОЕ РЕШЕНИЕ для лечения пациенток с эндометриозом и миомой матки



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П N011452/01 от 13.08.10; Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.08

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Трипторелин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг и 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Противоопухолевое средство – гонадотропин – рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичников. В начальном периоде применения трипторелина временно повышает концентрацию лютенизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, соответственно у женщин повышается концентрация эстрадиола. Длительное лечение снижает концентрацию ЛГ и ФСГ, что приводит к уменьшению показателей эстрадиола (до уровней, соответствующих состоянию постменопаузы). Постоянное применение препарата ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Диферелин® 3,75 мг и Диферелин® 11,25 мг: генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к Диферелину или другим аналогам гонадотропин – рилизинг гормона, беременность и период кормления грудью.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

У больных остеопорозом, у женщин с синдромом поликистозных яичников.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Диферелин® 3,75 мг и 11,25 мг вводят внутримышечно в первые 5 дней менструального цикла. Диферелин® 3,75 мг: 1 инъекция 1 раз в 28 дней; Диферелин® 11,25 мг: 1 инъекция 1 раз в 3 месяца. Как правило, лечение проводится на протяжении 3-6 месяцев (не более 6 месяцев).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Диферелин® 11,25 мг (в начале лечения): усиление газовой боли и дисменореи, которые исчезают через 1-2 недели. Меноррагия и метроррагия через месяц после первой инъекции.
- Во время лечения Диферелином 3,75 мг и 11,25 мг: аллергические реакции (крапивница, сыпь, зуд, очень редко отек Квинке), тошнота, рвота, увеличение массы тела, артериальная гипертензия, повышенная эмоциональная лабильность, нарушение зрения, боль в месте инъекции и повышение температуры тела, ощущение "приливов", сухость во влагалище, приливы, снижение либидо, увеличение молочных желез, диспареуния.
- Длительное применение аналогов ГнРГ может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза, а также могут развиваться побочные эффекты характерные для аналогов ГнРГ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ:

Диферелин® 3,75 мг: 2 года; Диферелин® 11,25 мг: 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

Ипсен Фарма Биотек, Франция, 83870, Сий.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

При возникновении вопросов обращайтесь в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская, 19, тел.: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7 (8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточный телефон для приема сообщений в нежелательных случаях: 8 (800) 700 40 25. Информация по препарату предоставляется в соответствии с п.4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

вой степени родства, сделав вывод о том, что данная патология является сложно наследуемым генетическим заболеванием. Эндометриоз органов малого таза, особенно в тяжелой форме, в значительной степени связан с уплотнением промежуточной зоны [46]. В настоящее время установлено пороговое значение толщины промежуточной зоны, равное 10 мм (с дополнительными признаками до 12 мм), при превышении которого возможна постановка диагноза аденомиоза [47].

Традиционно считалось, что аденомиоз развивается на четвертой или пятой декаде жизни женщины. Однако согласно последним, основанным на данных МРТ исследованиям, заболевание может манифестировать гораздо раньше, особенно у женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием. G. Kunz и соавт. установили положительную корреляционную связь между диаметром задней промежуточной зоны, стадией заболевания и возрастом пациенток. Признаки аденомиоза у женщин с эндометриозом ($n = 160$) выявлены в 79% случаев. У пациенток с эндометриозом ($n = 160$) в возрасте моложе 36 лет и бесплодием распространенность аденомиоза составила 90% ($p < 0,01$). Данный факт свидетельствует о том, что аденомиоз играет важную роль в возникновении бесплодия у женщин с эндометриозом [48]. Позднее те же авторы [49] выполнили МРТ у 227 женщин разных возрастных групп (начиная с 17 лет) с наличием эндометриоза и без него и показали, что у пациенток с эндометриозом утолщение задней промежуточной зоны начинается уже в третьей декаде жизни и значимо прогрессирует в течение четвертой декады. Рост заболеваемости зарегистрирован у пациенток старше 34 лет в зависимости от изменения профиля экспрессируемых генов в разные периоды жизни.

Кроме того, в проспективном исследовании S. Kissler и соавт. [50] обнаружили, что эти болевые симптомы у пациенток с дисменореей тяжелой степени ($n = 70$), страдавших эндометриозом на протяжении 11 лет, в значительной степени были связа-

ны именно с аденомиозом. По мнению авторов, МРТ должна стать стандартной процедурой в случаях дисменореи тяжелой степени, связанной с эндометриозом, и наличие данного симптома всегда должно вызывать подозрение на возможное наличие аденомиоза.

S.B. Larsen и соавт. [51] обнаружили аденомиоз у 34,6% женщин с эндометриозом и у 19,4% женщин контрольной группы ($p < 0,05$). 39,9% женщин с эндометриозом имели аномальную промежуточную зону миометрия (22,5% в контрольной группе, $p < 0,01$). Хотя у большинства женщин с тяжелым эндометриозом (четвертая стадия по классификации Американского общества репродуктивного здоровья – American Fertility Society) патологический процесс был распространен на всю толщу мышечной оболочки матки вплоть до ее серозного покрова (третья стадия аденомиоза), наличие глубокого инфильтративного ректовагинального эндометриоза и степень инфильтрации не коррелировали с наличием аденомиоза. Таким образом, опираясь на данные МРТ, авторы пришли к выводу, что тяжелый эндометриоз в не менее одной трети случаев ассоциирован с аденомиозом [51].

Медикаментозная терапия

Говоря о возможностях медикаментозного воздействия на патологически измененный эндометрий, в качестве средств патогенетической терапии на сегодняшний день можно рассматривать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона [5, 52–54]. Показано, что в результате применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона значимо снижается интенсивность ангиогенеза (уменьшаются плотность сосудистой сети, уровни экспрессии фактора ангиогенеза хемокина MCP-1 (CCL2) и др.), уменьшается инфильтрация тканей иммунокомпетентными клетками (снижаются уровни экспрессии CD68-позитивных клеток) и, наоборот, повышается экспрессия маркеров апоптоза (например каспазы 3) [53].

Безусловно, клиницисту важно оценивать возможности медикаментоз-

ной терапии аденомиоза для максимально эффективного купирования основных симптомов заболевания. Так, в 2010 г. были опубликованы результаты проспективного наблюдательного сравнительного исследования применения трипторелина у 70 женщин с аденомиозом и эндометриозом, разделенных равноценно на две подгруппы. Опытной группе производилась внутримышечная инъекция трипторелина в дозе 3,75 мг с продленным интервалом введения (один раз в шесть недель), а контрольной группе производилась внутримышечная инъекция в той же дозе один раз в четыре недели. Таким образом, длительность проводимой терапии составила 24 недели. В целом пациентки обеих групп получили четыре дозы препарата. Оценивались следующие основные показатели: исчезновение и возобновление дисменореи, возникновение связанных с проводимым лечением климактерических симптомов, уменьшение объема матки, определение уровня гормонов. К окончанию проводимого лечения объем матки в обеих группах достоверно уменьшился более чем на 30% (на 37,6% в экспериментальной группе и на 39,2% в контрольной группе, $p < 0,05$). Исчезновение дисменореи отмечено у всех женщин обеих групп в течение шести месяцев проводимой терапии. На протяжении первых 12 недель терапии ни в одном из случаев в обеих группах не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с климактерическими симптомами (приливы, потоотделение, сухость влагалища). Представляется крайне важным тот факт, что лечебный эффект трипторелина сохранялся еще в течение шести недель после последней инъекции препарата (снижение гормонального уровня до пределов, необходимых для лечения и уменьшение дисменореи) [55].

Указанная информация не является рекламой и содержит научно-информационные данные по показаниям, не зарегистрированным в РФ. Данная информация размещается в целях информирования медицинского сообщества



о результатах клинических исследований и развития медицины путем освещения текущих проблем и наработок по препарату. Данная информация не может применяться в широкой практике медицинским сообществом до момента регистрации таких показаний в РФ. ❧

Литература

1. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013 // www.petsu.ru/Chairs/Midwifery/2.pdf.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006.
3. Juang C.M., Chou P., Yen M.S. et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery // BJOG. 2007. Vol. 114. № 2. P. 165–169.
4. Healy D.L., Breheny S., Halliday J. et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 1. P. 265–274.
5. Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G. et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 125. № 1. P. 79–88.
6. Curtis K.M., Hillis S.D., Marchbanks P.A. et al. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 187. № 3. P. 543–544.
7. Bulmer J.N., Jones R.K., Searle R.F. Intraepithelial leukocytes in endometriosis and adenomyosis: comparison of eutopic and ectopic endometrium with normal endometrium // Hum. Reprod. 1998. Vol. 13. № 10. P. 2910–2915.
8. Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M. et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 2. P. 600–606.
9. Tseng J.F., Ryan I.P., Milam T.D. et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. № 3. P. 1118–1122.
10. Ota H., Tanaka T. Integrin adhesion molecules in the endometrial glandular epithelium in patients with endometriosis or adenomyosis // J. Obstet. Gynaecol. Res. 1997. Vol. 23. № 5. P. 485–491.
11. Taylor H.S., Bagot C., Kardana A. et al. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis // Hum. Reprod. 1999. Vol. 14. № 5. P. 1328–1331.
12. Dmowski W.P., Steele R.W., Baker G.F. Deficient cellular immunity in endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1981. Vol. 141. № 4. P. 377–383.
13. Hricak H., Alpers C., Crooks L.E. et al. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience // Am. J. Roentgenol. 1983. Vol. 141. № 6. P. 1119–1128.
14. Tocci A., Greco E., Ubaldi F.M. Adenomyosis and 'endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities // Reprod. Biomed. Online. 2008. Vol. 17. № 2. P. 285–291.
15. Di Donato N., Bertoldo V., Montanari G. et al. A simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014. [Epub. ahead of print].
16. Naftalin J., Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 34. № 1. P. 1–11.
17. Exacoustos C., Brienza L., Di Giovanni A. et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 37. № 4. P. 471–479.
18. Sun Y.L., Wang C.B., Lee C.Y. et al. Transvaginal sonographic criteria for the diagnosis of adenomyosis based on histopathologic correlation // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 49. № 1. P. 40–44.
19. Abdel-Gadir A., Oyawoye O.O., Chander B.P. Luteal phase transvaginal scan examinations have better diagnostic potential for showing focal subendometrial adenomyosis // Gynecol. Surg. 2012. Vol. 9. № 1. P. 43–46.
20. Champaneria R., Abedin P., Daniels J. et al. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010. Vol. 89. № 11. P. 1374–1384.
21. Brosens I., Brosens J.J., Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? // Reprod. Biomed. Online. 2012. Vol. 24. № 5. P. 496–502.
22. Devlieger R., D'Hooghe T., Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic // Hum. Reprod. Update. 2003. Vol. 9. № 2. P. 139–147.
23. Chiquet-Ehrismann R., Kalla P., Pearson C.A. Participation of tenascin and transforming growth factor-beta in reciprocal epithelial-mesenchymal interactions of MCF7 cells and fibroblasts // Cancer Res. 1989. Vol. 49. № 15. P. 4322–4325.
24. Sahin A.A., Silva E.G., Landon G. et al. Endometrial tissue in myometrial vessels not associated with menstruation // Int. J. Gynecol. Pathol. 1989. Vol. 8. № 2. P. 139–146.
25. Mai K.T., Yazdi H.M., Perkins D.G. et al. Pathogenetic role of the stromal cells in endometriosis and adenomyosis // Histopathology. 1997. Vol. 30. № 5. P. 430–442.
26. Ota H., Igarashi S., Hatazawa J. et al. Is adenomyosis an immune disease? // Hum. Reprod. Update. 1998. Vol. 4. № 4. P. 360–367.
27. Schindl M., Birner P., Obermair A. et al. Increased microvessel density in adenomyosis uteri // Fertil. Steril. 2001. Vol. 75. № 1. P. 131–135.
28. Li T., Li Y.G., Pu D.M. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis // Gynecol. Obstet. Invest. 2006. Vol. 62. № 4. P. 229–235.
29. Yang J.H., Wu M.Y., Chen M.J. et al. Increased matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. № 5. Suppl. P. 2193–2198.
30. Kang S., Zhao X., Xing H. et al. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis // Environ. Mol. Mutagen. 2008. Vol. 49. № 3. P. 226–231.
31. Kang S., Zhao J., Liu Q. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis // Environ. Mol. Mutagen. 2009. Vol. 50. № 5. P. 361–366.

гинекология

32. Amso N.N., Crow J., Shaw R.W. Comparative immunohistochemical study of oestrogen and progesterone receptors in the fallopian tube and uterus at different stages of the menstrual cycle and the menopause // *Hum. Reprod.* 1994. Vol. 9. № 6. P. 1027–1037.
33. Urabe M., Yamamoto T., Kitawaki J. *et al.* Estrogen biosynthesis in human uterine adenomyosis // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1989. Vol. 121. № 2. P. 259–264.
34. Kitawaki J., Noguchi T., Amatsu T. *et al.* Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium // *Biol. Reprod.* 1997. Vol. 57. № 3. P. 514–519.
35. Ezaki K., Motoyama H., Sasaki H. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 98. № 5. Pt. 1. P. 815–819.
36. Kitawaki J., Kado N., Ishihara H. *et al.* Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2002. Vol. 83. № 1–5. P. 149–155.
37. Mehasseb M.K., Panchal R., Taylor A.H. *et al.* Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 7. P. 2228–2235.
38. Fanchin R., Righini C., Olivennes F. *et al.* Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. № 7. P. 1968–1974.
39. Benagiano G., Habiba M., Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. № 3. P. 572–579.
40. Brosens J.J., de Souza N.M., Barker F.G. Uterine junctional zone: function and disease // *Lancet.* 1995. Vol. 346. № 8974. P. 558–560.
41. Leyendecker G., Kunz G., Noe M. *et al.* Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra // *Hum. Reprod. Update.* 1998. Vol. 4. № 5. P. 752–776.
42. Ono M., Bulun S.E., Maruyama T. Tissue-specific stem cells in the myometrium and tumor-initiating cells in leiomyoma // *Biol. Reprod.* 2014. Vol. 91. № 6. P. 149.
43. Konishi I., Fujii S., Okamura H. *et al.* Development of smooth muscle in the human fetal uterus: an ultrastructural study // *J. Anat.* 1984. Vol. 139. Pt. 2. P. 239–252.
44. Chen Y.J., Li H.Y., Huang C.H. *et al.* Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis // *J. Pathol.* 2010. Vol. 222. № 3. P. 261–270.
45. Kennedy S., Hadfield R., Westbrook C. *et al.* Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9138. P. 1440–1441.
46. Exacoustos C., Manganaro L., Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 28. № 5. P. 655–681.
47. Kunz G., Beil D., Huppert P. *et al.* Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. № 1. P. 76–82.
48. Kunz G., Beil D., Huppert P. *et al.* Adenomyosis in endometriosis: prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 8. P. 2309–2316.
49. Kunz G., Herbertz M., Beil D. *et al.* Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 15. № 6. P. 681–685.
50. Kissler S., Zangos S., Kohl J. *et al.* Duration of dysmenorrhoea and extent of adenomyosis visualised by magnetic resonance imaging // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 137. № 2. P. 204–209.
51. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A. *et al.* Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 157. № 2. P. 206–211.
52. Яромлинская М.И., Тарасова М.А., Сельков С.А. и др. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010.
53. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. *et al.* Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 642–653.
54. Tesone M., Bilotas M., Barañao R.I. *et al.* The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. Suppl. 1. P. 10–18.
55. Kang J.L., Wang X.X., Nie M.L. *et al.* Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 69. № 2. P. 73–77.

Adenomyosis as a Separate Phenotype of Endometrial Dysfunction

N.I. Tapilskaya¹, S.N. Gaydukov¹, T.B. Shanina²

¹ Saint Petersburg Pediatric Medical University

² Kirov Military Medical Academy

Contact person: Natalya Igorevna Tapilskaya, tapnatalia@yandex.ru

Here, we review modern data about pathogenesis of adenomyosis including molecular and biological mechanisms underlying an invasive potential of endometrial cells, local hyperangiogenesis, impaired hormonal regulation, and a concept of intermediate zone in endometrium. The original data regarding myometrial pathology as well as association endometriosis and adenomyosis provide with an understanding about common mechanisms accounting for dysfunctional endomyometrial syndrome upon such diseases. It was demonstrated that treatment of adenomyosis by gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) as a pathogenetic means was effective.

Key words: adenomyosis, endometriosis, triptorelin

**Календарный план мероприятий
непрерывного повышения квалификации медицинских работников
на март-апрель 2015 год**



11 марта

Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия №5:

«В поликлинику пришла проверка: спасайся кто может или деловая встреча коллег?!»

Руководитель сессии: Профессор **А.Л.Верткин**, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ, заслуженный деятель науки РФ

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



12 марта

IV Научно-практическая конференция

«Здоровье иммунной системы. Онкологические заболевания»

Председатель и научный руководитель: Профессор **Ю.П.Резников**, главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УДП РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



25 марта

XX Юбилейная научно-практическая конференция

«Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»

Председатели и научные руководители: Профессор **А.С.Лопатин**, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Президент Российского общества врачей оториноларингологии; Профессор **В.С.Козлов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ; чл.-корр. РАН; Профессор **Г.З.Пискунов**, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УДП РФ, кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



31 марта

Научно-практическая конференция

«Эндоскопия и гастроэнтерология»

Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



9 апреля

XVIII Научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы неврологии в современном мире»

Председатель и научный руководитель: Профессор **В.И.Шмырев**, главный невролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научный секретарь: **А.С.Васильев**, доцент кафедры неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



15 апреля

VI Научно-практическая конференция

«Сахарный диабет 2 типа, сопутствующие заболевания и осложнения»

Председатели и научные руководители: Профессор **А.М.Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ; к.м.н. **И.И.Захарьян**, ведущий советник ГМУ УДП РФ

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



23 апреля

XVI Научно-практическая конференция

«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель и научный руководитель: Профессор **Л.А.Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УДП РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



28 апреля

XIX Научно-практическая конференция

«Фармакотерапия болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины»

Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

Координатор **МЕДЗНАНИЯ⁺**

☎ +7(495) 614 40 61, 614 43 63

✉ info@medq.ru, www.medq.ru

Гепатопротекция в гинекологической практике

Ю.Б. Успенская

Адрес для переписки: Юлия Борисовна Успенская, jusp@mail.ru

В статье представлен обзор современных литературных данных по проблеме влияния лекарственной терапии, применяемой в гинекологической практике, на состояние печени. Обсуждаются подходы к лечению гинекологической патологии у пациенток группы риска по развитию неблагоприятных реакций со стороны печени.

Ключевые слова: женские половые гормоны, печень, эстрогены, прогестины, гепатопротекция, заболевания печени, лекарственные поражения печени, фитоэстрогены, климактерический синдром

Введение

Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте распространенности патологии печени во всем мире. Так, в странах Евросоюза хроническими заболеваниями печени страдают около 29 млн человек [1], а во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, – более 2 млрд человек. За последние два десятилетия выросла и смертность на финальных стадиях хронических заболеваний печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, достигнув 50 млн смертей в год. Такая тревожная статистика послужила основанием для признания в 2013 г. хронических заболеваний печени Американской ассоциацией

по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases) глобальной мировой проблемой.

Неудивительно, что в последние годы врачи различных специальностей, в том числе и акушеры-гинекологи, все чаще сталкиваются в повседневной практике с пациентами, у которых изменены лабораторные функциональные печеночные маркеры или уже диагностированы заболевания печени. Определение причин заболевания, тактики ведения и лечения таких пациентов, безусловно, прерогатива гастроэнтерологов и гепатологов. Вместе с тем именно акушерам-гинекологам приходится принимать решение о назначении лекарственной терапии

по поводу гинекологических заболеваний, что часто затруднительно ввиду недостатка информации о безопасности и допустимости такого лечения для женщин, находящихся в группе риска развития гепатобилиарной патологии или имеющих заболевания печени. Таким образом, гепатопротекция в гинекологической практике заключается не столько в выборе препаратов, защищающих или восстанавливающих печень, сколько в назначении оптимально безопасной терапии данной категории больных.

Лекарственные поражения печени при лечении гинекологической патологии

В последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция к росту распространенности лекарственных поражений печени. Это связано как с появлением на современном фармацевтическом рынке новых лекарств, так и с набирающей обороты популярностью биологически активных добавок. Частота неблагоприятных реакций со стороны печени на различные лекарственные препараты варьирует в широком диапазоне: от 1 на 10 тыс. до 19 на 100 тыс. человек [2].



При развитии повреждения печени лекарственные вещества могут оказывать прямое гепатотоксическое действие, так и вызывать аллергические, псевдоаллергические реакции или реакции идиосинкразии со стороны гепатоцитов у предрасположенных лиц. В основе идиосинкразических реакций лежит врожденная неполноценность некоторых ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных субстанций. В большинстве случаев риск развития гепатотоксических реакций связан с типом принимаемого препарата, его дозой, возрастом пациента, наличием у больного сахарного диабета и фонового заболевания печени, употреблением алкоголя [3]. Лекарственные препараты в высоких дозах чаще вызывают повреждение печени, особенно те, которые подвергаются метаболизму в печени [4, 5].

К потенциально гепатотоксичным препаратам, применяемым в гинекологии, относят антибактериальные, противогрибковые, нестероидные противовоспалительные средства и препараты женских половых гормонов.

Как правило, в ответ на воздействие гепатотоксинов развивается реакция определенного типа. Так, для ряда антибактериальных средств (оксациллина, амоксициллина/клавуланата, макролидов) и половых гормонов характерной токсической реакцией является внутрипеченочный холестаз [6, 7], для нестероидных противовоспалительных средств, пенициллина, тетрациклина и сульфаниламидов – цитолиз гепатоцитов [8]. Описано развитие смешанного холестатического и цитолитического поражения в ответ на прием итраконазола и флуконазола [9]. Препараты женских половых гормонов в зависимости от длительности приема, дозы и индивидуальной предрасположенности могут вызывать следующие неблагоприятные эффекты со стороны печени:

- 1) внутрипеченочный холестаз;
- 2) сосудистые поражения (фокальное расширение синусоидов

в перипортальной зоне, ангиоматоз портальных трактов, гиперплазию интимы печеночной артерии);

- 3) доброкачественные новообразования (фокальную нодулярную гиперплазию, гемангиому печени, аденому печени);
- 4) тромбоз печеночной вены (синдром Бадда – Киари).

Кроме того, следует учитывать возможность возникновения токсических повреждений гепатоцитов при сочетанном применении препаратов вследствие развития реакций лекарственного взаимодействия. В практике гинеколога нередко случаи назначения нескольких препаратов разных групп без учета особенностей их метаболизма в печени. Основными метаболическими системами, участвующими в преобразовании лекарств, ксенобиотиков и собственных продуктов обмена, являются ферменты цитохрома P450. Чаще всего токсические повреждения печени как результат лекарственного взаимодействия вызваны применением препаратов, имеющих один и тот же фермент печеночного метаболизма. Широко используемые в гинекологии препараты, содержащие эстрогены и прогестины, метаболизируются в основном ферментами субсемейства CYP3A4. Их конкурентами за биохимическую метаболическую площадку являются и другие часто назначаемые при гинекологических заболеваниях лекарственные средства: противогрибковые (флуконазол, итраконазол), антибактериальные (ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин), гипотензивные (амлодипин) препараты, антидепрессанты, статины. Прием нескольких препаратов, подвергающихся биотрансформации одними и теми же ферментами цитохрома, может снижать скорость их метаболизма с повышением концентрации активного вещества, а при активации ферментов – способствовать избыточному накоплению их промежуточных токсических метаболитов. Все это в итоге ведет к повреждению пе-

чени. Таким образом, у пациенток с сопутствующей патологией следует тщательно собирать лекарственный анамнез и избирательно назначать гормональную терапию, чтобы избежать неблагоприятного воздействия на печень, связанного с полипрагмазией.

Терапия препаратами женских половых гормонов при хронической патологии печени

Следует признать, что в современной клинической практике наличие у пациенток любой хронической патологии печени в подавляющем большинстве случаев расценивается гинекологами как противопоказание к назначению терапии препаратами женских половых гормонов. В этой связи женщины зачастую необоснованно лишаются возможности гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, вследствие чего подвергаются более инвазивным и менее эффективным методам лечения и контрацепции. Вместе с тем наличие многих заболеваний печени не является ограничением к применению женских половых гормонов.

На сегодняшний день мнения о предрасполагающей роли уже имеющегося заболевания печени в развитии лекарственно-обусловленных гепатотоксических реакций противоречивы. Согласно некоторым данным, ряд хронических патологических процессов в печени сопровождается нарушением функции транспортных протеинов клеточных мембран желчных канальцев. Снижение экспрессии протеинов экспортирующей помпы желчных кислот (bile salt export pump – BSEP), участвующих в транспорте фосфолипидов и желчных кислот в желчных канальцах, отмечается при холестатическом алкогольном гепатите. В противоположность этому на ранних стадиях первичного билиарного цирроза подобного уменьшения белков-транспортеров не наблюдается [10, 11]. Ограниченность данных требует дальнейших исследований взаимосвязи нарушений транспорт-

ных систем печени при различной патологии с развитием лекарственных поражений печени. В то же время следует признать, что down-регуляция BSEP при некоторых патологических состояниях может выступать как дополнительный фактор риска в развитии лекарственного холестаза.

Особое внимание исследователи уделяют влиянию женских половых гормонов на функцию и прогрессирование хронической патологии печени. И это вполне объяснимо, поскольку и заместительная гормональная терапия, и гормональная контрацепция часто назначаются на длительный срок. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что прием комбинированных оральных контрацептивов не влияет на активность фибротических процессов в печени, не повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и нарушений функции печени при вирусносительстве гепатита В [12].

К наиболее значимым на сегодняшний день факторам риска гепатоцеллюлярного рака относятся хронические вирусные гепатиты С и В. При этом в репродуктивном возрасте отчетливо прослеживаются гендерные различия в распространенности гепатоцеллюлярного рака, и мужской пол является ключевым фактором прогрессирования фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. Этот факт говорит в пользу защитных эффектов женских половых гормонов в отношении гепатоцеллюлярного рака, что подтверждается ускорением фибротических процессов в печени при хроническом гепатите С в период менопаузы с закономерным дефицитом эстрогенов. Вместе с тем восполнение дефицита эстрогенов в результате заместительной гормональной терапии у пациенток менопаузального возраста с хроническим вирусным гепатитом С замедляет прогрессирование фибротических изменений в ткани печени [13].

В опубликованных Всемирной организацией здравоохранения рекомендациях (2009), регулирую-

ющих приемлемость и безопасность различных методов контрацепции, цирроз печени легкой степени в стадии компенсации, хронический неактивный вирусный гепатит или его носительство не являются противопоказанием к применению гормональных контрацептивов [14]. Безусловно, на фоне применения гормональной терапии у этой категории больных необходим динамический контроль за состоянием функции печени. Между тем применение гормональных контрацептивов противопоказано при остром гепатите или обострении хронического гепатита.

Наличие в анамнезе холестатических реакций в ответ на прием половых гормонов или внутрипеченочного холестаза беременных, а также наследственных холестатических заболеваний печени (доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза) и некоторых форм наследственных гипербилирубинемий (синдром Дабина – Джонсона, синдром Ротора) является противопоказанием к использованию препаратов женских половых гормонов [15].

Участие эстрогенов в патогенезе некоторых доброкачественных заболеваний печени (гемангиомы печени, фокальной нодулярной гиперплазии, аденомы печени) закономерно определяет противопоказания к применению этих гормонов у пациенток с данной патологией [16–18].

Таким образом, вопрос о назначении лечения препаратами половых гормонов у пациенток с заболеваниями печени требует индивидуального подхода с учетом всех возможных положительных эффектов и рисков терапии.

Возможность минимизации токсического действия препаратов женских половых гормонов на клетки печени

И выраженность биологического ответа клеток и тканей на экзогенные половые гормоны, и вероятность развития гепатотоксических реакций напрямую зависят

от дозы препарата, активности эстрогенов и прогестинов, а также пути введения лекарственного препарата. Большей активностью за счет сильного связывания с эстрогенными рецепторами обладают синтетические эстрогены, например этинилэстрадиол, входящий в состав большинства оральных гормональных контрацептивов. Натуральные эстрогены, такие как эстрадиол валерат, проявляют меньшую биологическую активность, как следствие, их прием потенциально сопровождается меньшим числом побочных эффектов со стороны печени. Кроме того, парентеральное назначение (трансдермальное в форме гелей или гормонсодержащих пластырей, интравагинальное) позволяет избежать эффекта первичного прохождения лекарственных веществ через печень и уменьшить риск неблагоприятных воздействий.

Таким образом, назначая гормональную терапию женщинам в группе риска развития хронических заболеваний печени или при их наличии, следует отдавать предпочтение микродозированным препаратам, содержащим натуральные аналоги эстрогенов, и средствам с парентеральной формой введения.

Фитопрепараты и печень

Популярность препаратов растительного происхождения в последние годы растет во всем мире. К сожалению, в большинстве случаев фитопрепараты являются биологически активными добавками, продаются без рецепта и пациенты самостоятельно принимают решение об их использовании, необоснованно предполагая большую «натуральность» и «безвредность» в сравнении с традиционной медикаментозной терапией. Вместе с тем в недавно опубликованном руководстве по лекарственным поражениям печени Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) отмечен значительный рост числа случаев лекарственных гепатитов, связан-



ных с употреблением биологически активных добавок и фитопрепаратов. При этом среди причин лекарственных поражений печени препараты растительного происхождения и биодобавки занимают второе место.

Потенциальная гепатотоксичность некоторых растительных пищевых добавок связана с тем, что многие из них имеют многокомпонентный состав, из-за чего оценить роль отдельных составляющих в развитии патологических реакций со стороны печени не представляется возможным. Кроме того, в состав биодобавок из растительных экстрактов помимо действующей субстанции, не всегда точно дозированной, входят и другие экстрагированные вещества и примеси, содержание и потенциальная токсичность которых непредсказуемы. Помимо этого, при регистрации биологически активных добавок не подразумевается строгого контроля их безопасности и неблагоприятных побочных эффектов и не требуется обязательного проведения клинических испытаний [8].

В гинекологии фитотерапия находит широкое клиническое применение при многих патологических состояниях. К ним относятся инфекционные и воспалительные заболевания, дисменорея, предменструальный синдром, дисфункции яичников, патология шейки матки. Особый интерес представляют фитостероидные препараты, которые с успехом применяются при лечении климактерических расстройств. Эти препараты часто назначаются на длительный период, поэтому чрезвычайно важно, чтобы они были безопасны для клеток печени.

Фитоэстрогены представляют собой гетерогенную группу растительных субстанций, химическая структура которых имеет сходство с 17-бета-эстрадиолом. Благодаря этому фитоэстрогены обладают способностью к специфическому связыванию с эстрогеновыми рецепторами, в том числе и с расположенными в печени. Как и эстрогены, фитогормоны мета-

болизируются в печени, где подвергаются глюкуронизации или в меньшей степени сульфатированию и выводятся из организма с желчью или мочой [19]. Именно поэтому фитоэстрогены потенциально могут оказывать как благоприятное, так и неблагоприятное действие на печень.

Информация о токсических эффектах фитоэстрогенов достаточно скудна. Наибольшее количество опубликованных данных посвящено цимицифуге (клопогону кистевидному, *Cimicifuga racemosa*). По-видимому, это связано с большим числом наблюдений и многолетним присутствием препарата на рынке. При этом подчеркивается, что неблагоприятное воздействие цимицифуги на печень по сути не является гепатотоксичным. Согласно клиническим данным, повреждение печени – это реакция идиосинкразии у предрасположенных лиц, в которой могут принимать участие иммунные механизмы. Какой именно из компонентов экстракта цимицифуги ответственен за повреждение печени, не ясно [20, 21]. Таким образом, учитывая необходимость пролонгированной терапии климактерических расстройств у пациенток группы риска, выбор следует делать в пользу фитоэстрогенов, не обладающих потенциальной гепатотоксичностью, а также оказывающих дополнительное положительное влияние на печень.

В качестве альтернативной терапии проявлений климактерического синдрома во всем мире широко применяются препараты на основе бобов сои, эффективность которых обусловлена присутствием в них фитоэстрогенов и изофлавонов. Основными изофлавонами сои являются генистеин, дайдзеин, глицетеин. Среди этих гормоноподобных веществ с точки зрения гепатопротекции весьма интересен генистеин, который помимо эстрогеноподобного обладает целым рядом положительных эффектов. Например, в экспериментальных исследованиях генистеин реализовывал антифибротический потен-

циал, уменьшая содержание коллагена в ткани печени благодаря усилению процессов деградации коллагена I типа и матригеля [22]. Генистеин препятствует формированию инсулинорезистентности в гепатоцитах при нарушениях жирового обмена. Именно инсулинорезистентность является ключевым звеном в патогенезе развития неалкогольной жировой болезни печени. Следует отметить, что гормональные изменения в период менопаузы и постменопаузы ассоциированы с нарушениями метаболизма и часто сопровождаются нарушениями углеводного и жирового обмена. В основе последних в первую очередь лежит нарушение чувствительности тканей к инсулину. Это создает предпосылки для формирования неалкогольной жировой болезни печени. Неалкогольная жировая болезнь печени не только тесно связана с метаболическим синдромом и признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [23], но и при длительном течении может прогрессировать с высокой вероятностью последовательного развития стеатогепатита, фиброза печени и печеночно-клеточной недостаточности.

Защитный эффект генистеина в отношении развития инсулинорезистентности осуществляется за счет его многопланового воздействия на параметры нарушения обмена липидов. Среди них снижение уровня холестерина и триглицеридов в печени и крови на фоне высокохолестериновой диеты за счет повышения активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы – главного фермента превращения холестерина в желчные кислоты [24], уменьшение содержания в крови триглицеридов [25], усиление окисления жирных кислот, повышение активности митохондриальных ферментов [26] и увеличение экспрессии аполипопротеина А-I, основного компонента липопротеинов высокой плотности [27].

Экстракт диоскореи (ямса китайского, *Dioscorea opposita*), применя-

емый наряду с флавоноидами для коррекции симптомов предменструального синдрома и климактерических расстройств, содержит диосгенин, относящийся к группе сапонинов. По своему химическому строению диосгенин является предшественником прогестерона, кортизона и прегненолона. Эти свойства определяют его эффективность в терапии описанных дисгормональных расстройств женской репродуктивной системы. В то же время диосгенину свойственны положительные эффекты в отношении нарушений углеводного и жирового обмена, часто сопутствующих жировому гепатозу. При моделированном сахарном диабете у крыс, получавших высокожировую диету, диосгенин уменьшал прибавку веса, выраженность инсулинорезистентности и нормализовывал липидный профиль плазмы крови и в ткани печени [3].

Экстракт плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) традиционно используют при различных дисфункциональных расстройствах женской репродуктивной системы и заболеваниях молочных желез как в детородном возрасте, так и в период менопаузального перехода. Входящие в состав экстракта биологически активные вещества, представляющие собой изофлавоноиды и гликозиды, за счет допаминергических эффектов в центральной нервной системе нормализуют обмен пролактина и оказывают регулирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и прогестерона.

Одним из действующих веществ, выделенных их экстракта витекса, является иридоидный гликозида аукубин. Помимо хорошо изученных антисептических, про-

тивовоспалительных свойств были обнаружены положительные эффекты аукубина при различных патологических процессах в печени. В эксперименте аукубин показал гепатопротективные возможности при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом и альфа-аманитином [28, 29]. *In vitro* аукубин снижает репликативную активность вируса гепатита В [28].

Интересными оказались результаты последних исследований, продемонстрировавшие способность аукубина воздействовать на одно из звеньев в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Аукубин регулирует печеночную липотоксичность при дислипидемии на фоне высокожировой диеты посредством недавно выявленного механизма повышения лизосомальной активности, ведущей к регуляции лизосомальной активации ВАХ-протеина, участвующего в процессах клеточной смерти. Таким образом, благодаря этим эффектам аукубин ингибирует апоптоз гепатоцитов – одну из значимых составляющих в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени [30].

Учитывая вышесказанное, с точки зрения дополнительного потенциального благоприятного влияния на клетки печени обращает на себя внимание препарат с обновленным химическим составом для лечения симптомов климактерических расстройств и предменструального синдрома – Эстровэл. Во-первых, из состава Эстровэла был исключен экстракт цимицифуги, обладающий потенциальной гепатотоксичностью. Во-вторых, помимо витаминов, бора, гидрокситриптофана, индол-3-карбинола в Эстровэле присутствуют изофлавоны (генистеин), аукубин

и диосгенин. Данные компоненты не обладают нежелательными эффектами со стороны клеток и печени, наоборот, обсуждаются их возможные гепатопротективные свойства.

Таким образом, препараты, эффективно корректирующие климактерические расстройства (Эстровэл), оказывают благоприятное влияние на различные параметры метаболизма и могут иметь дополнительный терапевтический эффект при наличии предрасположенности к некоторым распространенным патологическим состояниям печени у пациенток в пери- и постменопаузе.

Заключение

При назначении лекарственной терапии по поводу гинекологических заболеваний женщинам, входящим в группу риска развития патологических реакций со стороны печени, следует учитывать несколько важных факторов. Во-первых, предвидеть возможность развития реакций лекарственного взаимодействия. Во-вторых, избегать полипрагмазии. В-третьих, индивидуально подходить к назначению препаратов половых гормонов при хронических заболеваниях печени. В-четвертых, отдавать предпочтение средствам с парентеральными формами введения. При применении фитопрепаратов следует делать выбор в пользу средств с точно дозированным действующим веществом, отсутствием дополнительных балластных составляющих и компонентов с возможными гепатопротективными свойствами (Эстровэл). В период лечения целесообразно проводить динамический контроль функции печени для своевременного выявления возможных побочных реакций. ♣

Литература

1. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. № 3. P. 593–608.
2. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89. № 1. P. 95–106.
3. Naidu P.B., Ponmurugan P., Begum S.M. et al. Diosgenin reorganizes hyperglycaemia and distorted tissue lipid profile in high fat diet-streptozotocin induced diabetic rats // *J. Sci. Food Agric.* 2014. [Epub. ahead of print].
4. Lammert C., Bjornsson E., Niklasson A., Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse effects // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. № 2. P. 615–620.

Приливы?

РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ?

ПРИЛИВЫ?*

РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ?

ПОТЛИВОСТЬ?

ПОТЛИВОСТЬ?*

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ?*

ПРИЛИВЫ?

ПОТЛИВ



Деликатный выбор при климаксе для сохранения молодости и красоты

- ♀ Способствует нормализации нестабильного артериального давления
- ♀ Уменьшает интенсивность приступов головной боли и головокружения
- ♀ Снижает частоту приливов
- ♀ Уменьшает ощущение слабости, утомляемости и нервозности
- ♀ Улучшает настроение, повышает сексуальную активность

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

*Симптомы климактерического синдрома. См.инструкцию по применению БАД «ЭСТРОВЭЛ»
Сертификат соответствия AA01.01.RU.0.000070.02.14 от 25.02.2014

СГР № RU.77.99.11.003.E.008518.04.11 от 04.04.2011
после перерегистрации СГР № RU.77.99.55.003.E.009870.10.14 от 27.10.2014

ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 15162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5
Тел.: +7 495 510 2879, факс: +7 495 510 2879; www.valeant.com

 VALEANT

5. *Lammert C., Einarsson S., Saha C. et al.* Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals // *Hepatology*. 2008. Vol. 47. № 6. P. 2003–2009.
6. *Gresser U.* Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature // *Eur. J. Med. Res.* 2001. Vol. 6. № 4. P. 139–149.
7. *Thiim M., Friedman L.S.* Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals // *Clin. Liver Dis.* 2003. Vol. 7. № 2. P. 381–399.
8. *Буеверов А.О.* Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов // *Лечащий врач*. 2009. № 2. С. 40–42.
9. *Abhoud G., Kaplowitz N.* Drug-induced liver injury // *Drug Saf.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 277–294.
10. *Zollner G., Fickert P., Silbert D. et al.* Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. № 6. P. 717–727.
11. *Zollner G., Fickert P., Zenz R. et al.* Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver diseases // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. № 3. P. 633–646.
12. *Kapp N., Tilley I.B., Curtis K.M.* The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review // *Contraception*. 2009. Vol. 80. № 4. P. 381–386.
13. *Codes L., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al.* Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy // *Gut*. 2007. Vol. 56. № 3. P. 390–395.
14. *Kapp N.* WHO provider brief on hormonal contraception and liver disease // *Contraception*. 2009. Vol. 80. № 4. P. 325–326.
15. *Hecht Y.* Hepatic and biliary repercussions of estrogens: dose or duration of treatment effect // *Contracept. Fertil. Sex. (Paris)*. 1991. Vol. 19. № 5. P. 403–408.
16. *Заболевания печени и желчевыведительной системы / В. Герок, Х.Е. Блюм; пер. с нем. А.А. Шептулина; под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. М.: МЕДпресс-информ, 2009.*
17. *Chilvers C.* Oral contraceptives and cancer // *Lancet*. 1994. Vol. 344. № 8934. P. 1378–1379.
18. *Lindgren A., Olsson R.* Liver damage from low dose oral contraceptives // *J. Intern. Med.* 1993. Vol. 234. № 3. P. 287–292.
19. *Setchell K., Brown N., Desai P. et al.* Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements // *J. Nutr.* 2001. Vol. 131. № 4. Suppl. P. 1362–1375.
20. *Mahady G.B., Fabricant D., Chadwick L.R., Dietz B.* Black cohosh: an alternative therapy for menopause? // *Nutr. Clin. Care*. 2002. Vol. 5. № 6. P. 283–289.
21. *Villaseca P.* Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice // *Climacteric*. 2012. Vol. 15. № 2. P. 115–124.
22. *Salas A.L., Montezuma T.D., Fariña G.G. et al.* Genistein modifies liver fibrosis and improves liver function by inducing uPA expression and proteolytic activity in CCl4-treated rats // *Pharmacology*. 2008. Vol. 81. № 1. P. 41–49.
23. *Misra V.L., Khashab M., Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 50–55.
24. *Kawakami Y., Tsurugasaki W., Nakamura S., Osada K.* Comparison of regulative functions between dietary soy isoflavones aglycone and glucoside on lipid metabolism in rats fed cholesterol // *J. Nutr. Biochem.* 2005. Vol. 16. № 4. P. 205–212.
25. *Takahashi Y., Odbayar T.O., Ide T.J.* A comparative analysis of genistein and daidzein in affecting lipid metabolism in rat liver // *Clin. Biochem. Nutr.* 2009. Vol. 44. № 3. P. 223–230.
26. *Lee Y.M., Choi J.S., Kim M.H. et al.* Effects of dietary genistein on hepatic lipid metabolism and mitochondrial function in mice fed high-fat diets // *Nutrition*. 2006. Vol. 22. № 9. P. 956–964.
27. *Lamon-Fava S.* Genistein activates apolipoprotein A-I gene expression in the human hepatoma cell line Hep G2 // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. № 10. P. 2489–2492.
28. *Chang I.M.* Liver-protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1998. Vol. 102. № 2. P. 189–204.
29. *Chang I.M., Ryu J.C., Park Y.C. et al.* Protective activities of aucubin against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice // *Drug Chem. Toxicol.* 1983. Vol. 6. № 5. P. 443–453.
30. *Lee G.H., Lee M.R., Lee H.Y. et al.* *Eucommia ulmoides* cortex, geniposide and aucubin regulate lipotoxicity through the inhibition of lysosomal BAX // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 2. P. e88017.

Hepatoprotection in Gynecological Practice

Yu.B. Uspenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuliya Borisovna Uspenskaya, jusp@mail.ru

A review of the modern literature regarding influence of medicated therapy used in gynecological practice on state of liver is provided. Approaches to treatment of gynecological pathology in patients at risk of adverse hepatic reactions are discussed.

Key words: *female sex hormones, liver, estrogens, progestins, hepatoprotection, liver diseases, drug-induced liver injury, phytoestrogens, climacteric syndrome*



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертензия)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Срок
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссии, лекцию (доклад) и пр.	до 26.12.2014
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15.12.2014
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19.01.2015
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25.03.2015
Заявки на участие в выставке (приложение 6)	до 07.03.2015

КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: publish@medlife.ru (тезисы); reg@medlife.ru (конкурсные работы); kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты); trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе); stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке); secretariat@medlife.ru (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52, секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

НОВАРИНГ®

Попробовав однажды — полюбит навсегда

Женщины, использующие НоваРинг®, в два раза БОЛЬШЕ удовлетворены, чем женщины, использующие КОК¹

НоваРинг® для Врача:

- Единственный контрацептив с режимом «один на месяц»
- Высокий уровень соблюдения режима использования⁶
- Минимум побочных эффектов⁷
- Низкий процент отказа⁵

НоваРинг® для Вашей пациентки:

- Один на месяц — удобство, с которым не сравнится ни одна таблетка²
- 99% эффективность³
- Простота и удобство в использовании^{2,3,5,7}
- Минимальная доза гормонов²
- Отличный контроль цикла⁴



Избранная информация из инструкции по медицинскому применению препарата НоваРинг®.

Этоногестрел 11,7 мг, Этинилэстрадиол 2,7 мг

(на одно вагинальное кольцо).

Показания к применению: Контрацепция.

Способ применения и дозы: женщина может самостоятельно ввести НоваРинг® во влагалище.

После введения кольцо должно находиться во влагалище постоянно в течение 3 недель. НоваРинг® следует удалить через 3 недели в тот же день недели, когда оно было введено во влагалище. После недельного перерыва вводят новое кольцо.

Противопоказания: венозный тромбоз, включая тромбоз глубоких вен, тромбозомалия легочной артерии (в настоящее время или анамнезе); артериальный тромбоз, включая инсульт, переходящие нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и/или предвестники тромбоза, включая стенокардию, транзиторную ишемическую атаку (в том числе в анамнезе); пороки сердца с тромбогенными осложнениями; изменение показателей крови, свидетельствующие о предрасположенности к развитию венозного или артериального тромбоза, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; артериальная гипертензия (систолическое давление >160 мм рт.ст. или диастолическое давление >100 мм рт.ст.); сахарный диабет с поражением сосудов; панкреатит в т.ч. в анамнезе, в сочетании с выраженной гипертриглицеридемией; тяжелые заболевания печени, до нормализации показателей ее функции; опухоли печени (в том числе в анамнезе); гормонозависимые злокачественные опухоли (например, рак молочной железы), установленные, предполагаемые или в анамнезе; кровотечение из влагалища неясной этиологии; гиперчувствительность к любым компонентам препарата НоваРинг®; беременность (в том числе предполагаемая); период лактации; хирургические вмешательства с последующей длительной иммобилизацией; курение (15 и более сигарет в день) у женщин 35 лет и старше. **Особые указания:** при наличии любых из перечисленных ниже состояний заболеваний или факторов риска врач должен тщательно взвесить соотношение пользы и риска приема НоваРинг®. С осторожностью НоваРинг® может использоваться в следующих случаях: венозные или артериальные тромбозы (у братьев и сестер и/или родителей); ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²); дислипотеинемия; варикозная болезнь (в сочетании с тромбозом поверхностных вен); фибрилляция предсердий; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; эпилепсия; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); серповидно-клеточная анемия; врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора); хлостаз; фибромиома матки; фиброзно-кистозная мастопатия; состояния, затрудняющие использование вагинального кольца: выпадение шейки матки, грибок мочевого пузыря, грибок прямой кишки, тяжелые хронические запоры; спайки во влагалище; курение (менее 15 сигарет в день) у женщин 35 лет и старше. Следует иметь в виду, что НоваРинг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний. **Взаимодействие:** возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, которое может привести к усилению клиренса половых гормонов. При лечении любым из перечисленных средств женщине следует временно пользоваться барьерным методом контрацепции в сочетании с НоваРинг® или выбрать другой метод контрацепции. **Беременность и кормление грудью:** НоваРинг® противопоказан во время беременности. В случае наступления беременности препарат следует удалить. Препарат НоваРинг® противопоказан в период грудного вскармливания. Его состав может влиять на лактацию, уменьшать количество и изменять состав грудного молока. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов могут экскретироваться с молоком. **Побочные эффекты:** при применении препарата могут отмечаться побочные эффекты, встречающиеся с различной частотой: часто (более 1/100), редко (менее 1/100, более 1/1000), очень редко (менее 1/1000). Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: вагинальная инфекция (кандидоз, вагинит), увеличение массы тела, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, боль в животе, тошнота, акне, нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, боль в малом тазу, выделения из влагалища, выпадение вагинального кольца.

Литература

1. Schaffer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*, 2006; 73:488-492.
2. Прилепская В.Н. и соавт. Эффективность и приемлемость применения контрацептивного кольца НоваРинг® в клинической практике. *Акушерство и гинекология*, №6, 2006, стр. 54-57.
3. Ahrendt H-J et al. Efficacy, acceptability of the combined contraceptive ring, NuvaRing® compared with an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*, 2006; 74:451-457.
4. Milson T et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 mg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction* 2006; 21(9):2304-2311.
5. Lete I et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*, 2008; 77: 276-282.
6. Bjarnadottir et al. Comparison of cycle control with the contraceptive vaginal ring and oral Evonorgestrel/ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:389-395.
7. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen EA The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003; 67: 187-94

НОВАРИНГ®
15 мкг этинилэстрадиола/
120 мкг этоногестрела в сутки



ООО «MCD Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва,
Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00
Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com