

Содержание

Список сокращений.....	7
Предисловие	9
Глава 1.	
Структура и функции репродуктивной системы.....	10
Литература.....	16
Глава 2.	
Методы исследования репродуктивной системы ...	17
2.1. Определение гормонов.....	19
2.2. Функциональные пробы	20
2.3. Оценка овариального резерва	23
2.4. Инструментальные исследования.....	23
2.5. Генетические исследования.....	25
Литература.....	26
Глава 3.	
Аменорея	27
3.1. Аменорея первичная	27

3.1.1. Первичная аменорея с задержкой развития вторичных половых признаков	27
3.1.1.1. Пороки развития гонад	27
3.1.1.2. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы	34
3.1.1.3. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы	35
3.1.2. Первичная аменорея без задержки развития вторичных половых признаков	37
3.1.2.1. Пороки развития половых органов	37
3.2. Вторичная аменорея	39
3.2.1. Внутриматочная патология	39
3.2.1.1. Травматические повреждения шейки и тела матки	39
3.2.2. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы	41
3.2.3. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы	45
3.2.4. Яичниковые формы вторичной аменореи	48
Литература	52

Глава 4.

Дисфункциональные маточные кровотечения	54
4.1. Ювенильные кровотечения	56
4.2. Кровотечения репродуктивного возраста	60
4.3. Кровотечения в перименопаузе	64
Литература	65

Глава 5.

Гиперплазия эндометрия	67
5.1. Полипы эндометрия	72
5.2. Маточные кровотечения в постменопаузе	74
Литература	75

Глава 6.

Дисменорея	76
6.1. Дисменорея первичная	76

6.2. Дисменорея вторичная	79
Литература	80

Глава 7.

Предменструальный синдром	81
Литература	87

Глава 8.

Гиперпролактинемия	88
Литература	94

Глава 9.

Врожденная дисфункция коры надпочечников	95
Литература	103

Глава 10.

Метаболический синдром	104
Литература	109

Глава 11.

Синдром поликистозных яичников	111
Литература	126

Глава 12.

Лечение андрогензависимой дерматопатии	127
Литература	135

Глава 13.

Ановуляторное бесплодие	136
13.1. Стимуляция овуляции	138
13.2. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов	140
13.3. Синдром гиперстимуляции яичников	143
Литература	147

Глава 14.**Консервативная (гормональная) терапия**

эндометриоза.....	149
Литература.....	154

Глава 15.**Гормональная контрацепция.....**

15.1. Комбинированные оральные контрацептивы.....	155
15.2. Релизинговые гормональные системы.....	166
15.3. Гормональные контрацептивы, содержащие только прогестагены.....	167
15.4. Посткоитальная гормональная контрацепция.....	169
15.5. Внутриматочная контрацепция.....	170
Литература.....	172

Глава 16.**Климактерический синдром.....**

16.1. Сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз).....	175
16.2. Остеопороз.....	176
16.3. Эндокринно-обменные нарушения.....	178
16.4. Хирургическая менопауза.....	179
16.5. Лечение климактерического синдрома (заместительная гормонотерапия).....	180
Литература.....	192

Дополнительная информация

по заместительной гормонотерапии.....	193
---------------------------------------	-----

Приложение.....	198
-----------------	-----

Схемы обследования.....	203
-------------------------	-----

Дисфункциональные маточные кровотечения

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) — следствие нарушения гормональной функции яичников, составляют примерно 50% всех маточных кровотечений, причиной которых может быть:

- патология внутренних половых органов (аденомиоз, миомы матки, полипы и аденокарцинома эндометрия, гормонально-активные опухоли яичников);
- нарушения гемокоагуляции;
- болезни печени (цирроз);
- болезни щитовидной железы (гипотиреоз);
- прием (часто неправильный) гормональных препаратов.

Знание остальных причин маточных кровотечений совершенно необходимо при дифференциальной диагностике, выборе методов обследования и лечения ДМК.

Патогенез. ДМК — следствие нарушения гормональной функции яичников, которая встречается во все периоды жизни женщины: ювенильный (пубертатный) — 12–18 лет, репродуктивный — 18–45 лет, перименопауза — 45–55 лет. В основе патогенеза ДМК лежит нарушение образования и выделения гонадотропных гормонов, регулирующих гормональную функцию яичников. В пубертатном периоде гонадотропная функция еще не сформировалась, выбросы ФСГ и ЛГ носят хаотический характер. В перименопаузе в силу инволютивных процессов в яичниках (истощение

фолликулярного аппарата) гонадотропная функция нарушается — преобладает выделение ФСГ, уровень ЛГ также увеличивается и приобретает монотонный характер. В репродуктивном возрасте причиной нарушения циклической гонадотропной функции могут быть стрессы, инфекции, гормональные сдвиги после прерывания беременности, эндокринные заболевания: СПКЯ, метаболический синдром, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение, прием некоторых лекарственных препаратов. Результатом нарушения гонадотропной функции гипофиза является гормональная дисфункция яичников, протекающая по типу ановуляции, с персистенцией или атрезией фолликулов. При этом имеет место абсолютная или относительная гиперэстрогения при нормальном уровне эстрадиола и низком уровне прогестерона. Гиперэстрогения является причиной развития гиперпластических процессов эндометрия, в т. ч. и атипической гиперплазии.

Кровотечению способствует увеличение фибринолитической активности. Интенсивность кровотечения зависит от уровня тканевых гормонов — простагландинов (ПГ), образующихся в эпителии и строме эндометрия. Простагландины оказывают разнонаправленное действие: ПГЕ₂ — вазодилататор, ПГФ₂α — вазоконстриктор и агрегант тромбоцитов; тромбосан А₂ обладает таким же, но менее выраженным свойством. Образование простагландинов в течение цикла меняется. Количество вазоконстрикторов в предменструальный период увеличивается, вызывая ишемические изменения. Повышение уровня вазодилататоров способствует усилению кровотечения.

При ановуляторной дисфункции яичников длительность влияния эстрогенов увеличивается, удлиняется время пролиферативных процессов, секреторной трансформации не происходит и формируется гиперплазия эндометрия. Длительность влияния эстрогенов для развития гиперплазии имеет большее значение, чем количественный уровень гормона.

Таким образом, в патогенезе ДМК помимо гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей гормональную функцию яичников, участвуют местные эндометриальные факторы, нарушение образования которых может влиять на интенсивность кровотечения.

Дисфункциональное маточное кровотечение через неопределенное, иногда длительное, время самостоятельно прекращается за счет пролиферации эндометрия из клеток базального слоя эндометриальных желез. Как правило, ДМК рецидивируют особенно часто в перименопаузе. Поэтому основной терапевтической задачей является профилактика рецидивов кровотечения.

4.1. Ювенильные кровотечения

Частота ювенильных кровотечений среди гинекологических заболеваний в подростковом возрасте достигает 30%, в структуре ДМК — 10%. В пубертате гиперэстрогения встречается реже, чем в другие возрастные периоды. В яичниках чаще имеет место процесс атрезии, а не персистенции фолликулов, достигших перiovуляторных размеров.

Клиническая картина характерна для ДМК во все возрастные периоды: задержка менструации на 1,5–3 мес. с последующим обильным кровотечением в течение более чем 7 дней. Клиническая картина определяется тяжестью анемизации и характеризуется бледностью кожи, тахикардией, слабостью, головокружением, сонливостью при большой кровопотере. При не обильных кровотечениях общее самочувствие страдает мало. Об интенсивности кровотечения можно судить по наличию или отсутствию сгустков.

Диагностика сложности не представляет благодаря типичной клинической картине. Однако следует помнить, что за ювенильные кровотечения принимают редкие нерегулярные менструации в первые 2 года после менархе, в период становления менструального цикла, когда он имеет ановуляторный характер.

Воздержаться от гипердиагностики и необоснованной терапии позволяют следующие данные: не обильные кровянистые выделения, не вызывающие анемизации, отсутствие сгустков в выделяемой крови, время кровотечения не более 7 дней, нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов, свертывания крови и тромбоцитов.

Дифференциальный диагноз следует проводить с нарушениями гемостаза. Если при регулярном цикле на нарушениях системы свертывания крови могут указывать кровотечения типа меноррагий, то в пубертатном возрасте этот диагноз затруднен в связи с наличием нерегулярных, ациклических кровотечений. Поэтому определение фибриногена, тромбоцитов, антитромбина, времени свертывания и кровотечения необходимо при обследовании девочек-подростков с ювенильными кровотечениями. Наиболее частой причиной нарушения гемостаза является тромбоастения или тромбоцитопения (болезнь Верльгофа). Эта патология имеет характерный анамнез: кровоточивость с раннего детства, носовые кровотечения, кровоточивость десен, множественные подкожные геморрагии, быстрое образование кровоподтеков при малейшей травме. Диагноз устанавливается на основании снижения числа тромбоцитов менее 145 000/мкл.

Ювенильные кровотечения бывают у девочек с СПКЯ — патологией, которая формируется в период полового созревания. Для дифференциальной диагностики имеют значение характерные для СПКЯ гирсутизм, превышение массы тела по сравнению с возрастной нормой и, главное, данные УЗИ — увеличение обоих яичников и их специфическая эхоскопическая картина. У девушек старше 15 лет, учитывая раннее начало половой жизни у современных подростков, необходимо исключить прервавшуюся беременность. Определение гонадотропных гормонов, эстрогена, прогестерона диагностической ценности не имеет. Измерять содержание в крови тестостерона, ДЭА-С, 17-гидроксипрогестерона рекомендуется при подозрении на СПКЯ, врожденную дисфункцию коры надпочечников, основанном на анализе данных анамнеза и специфической клинической картины, результатов УЗИ, дерматологических проявлений гиперандрогении и ИМТ.

Лечение. Тактика лечения определяется клинической картиной, степенью кровопотери, анемизации и длительностью кровотечения. Первым этапом является гемостаз. При обильном длительном кровотечении, выраженной анемии (гемоглобин ниже 75 г/л, гематокрит менее 20%) для быстрой остановки кровотечения целесообразен хирургический гемостаз — выскабли-

вание эндометрия. Это наиболее быстрый путь гемостаза, который также дает возможность судить о состоянии эндометрия (пролиферация, гиперплазия, секреция). При выскабливании во избежание дефлорации девственную плеву обкалывают раствором новокаина с лидазой и пользуются маленькими (детскими) зеркалами.

При нерезко выраженной анемизации и необильном кровотечении целесообразен гормональный гемостаз. В современной практике чаще всего применяют КОК, эстрогенный компонент которых составляет 0,03 мг (Марвелон, Ригевидон, Фемоден и др.); препараты с меньшей дозой эстрогенов, так называемые микродозированные контрацептивы, менее эффективны. Препараты назначают от 4 до 6 таблеток во время кровотечения в 1-й день, снижая дозу на 1–2 таблетки в день в течение 2–3 нед. Кровотечение останавливается к концу 1-го или на 2-й день приема препарата; далее продолжают принимать КОК в течение минимум 21 дня, а при наличии анемии — до 30–40 дней с целью отсрочить менструальноподобное кровотечение отмены для восстановления гемодинамических показателей. После отмены КОК через 2–4 дня наступает менструальноподобное кровотечение, иногда довольно обильное, требующее применения кровоостанавливающих или утеротонических препаратов. При анемизации необходимо назначать антианемическую терапию: препараты железа, витамины, при гиповолемии — инфузионную терапию.

С целью гемостаза можно использовать препараты, содержащие только эстрогены: 17 β -эстрадиол (Эстрофем), эстрадиола валерат (Прогинова). Препараты таблетированные и содержат по 2 мг гормона, применяют в том же режиме, что и КОК. После остановки кровотечения на 14-й день назначают гестагены (дидрогестерон, медроксипрогестерон в дозе 5–10 мг/сут в течение 10 дней). Происходит секреторная трансформация пролиферировавшего под влиянием эстрогенов эндометрия. Через 2–4 дня по окончании приема гестагенов наступает менструальноподобная реакция, при которой также можно при необходимости использовать утеротонические или кровоостанавлива-

ющие препараты. Однако подобный гемостаз не нашел широкого применения в связи с хорошей эффективностью и переносимостью КОК. Кроме того, дальнейшее назначение КОК в течение 1–6 мес. дает ребаунд-эффект, реализующийся нормализацией гонадотропной функции гипофиза.

Использовать только гестагены для гемостаза нецелесообразно, поскольку время остановки кровотечения удлиняется. Если при эстрогенном гемостазе быстро начинается процесс пролиферации эндометрия, то при применении только гестагенов происходит секреторная трансформация эндометрия — более длительный во времени процесс. Кроме того, гестагены снижают тонус миометрия, усиливают дилатацию сосудов эндо- и миометрия, а это гемостазу не способствует.

Второй этап терапии ювенильных кровотечений — профилактика рецидивов кровотечений. Оптимальным методом является прием КОК в течение 3–6 мес. Рекомендуется в первые 3 мес. препараты, содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола. Последующие 3 мес. можно использовать микродозированные препараты, содержащие 0,02 мг (Логест, Мерсилон, Новинет). После 3-месячного приема КОК можно назначать с 16-го по 25-й день цикла гестагены (дидрогестерон) в дозе 10–20 мг. Контролем эффективности терапии является УЗИ, контролирующее рост доминантного фолликула (14–16-й день цикла) и толщину М-эха (20–24-й день цикла). В течение всего периода лечения рекомендуется наблюдение у подросткового гинеколога, по показаниям — гемостимулирующая и витаминотерапия, рациональное питание (избегать так называемой косметической диеты) и, самое главное, нормализация режима труда и отдыха.

Пубертат — это критический возраст в жизни женщины, формирование функций репродуктивной системы. Поэтому любые нарушения овариальной функции, возникшие в этом возрасте в результате физических и психических перегрузок, могут проявиться ювенильными кровотечениями, а в дальнейшем привести к различным эндокринным синдромам с расстройством менструальной и репродуктивной функций.

Ановуляторное бесплодие

Бесплодным считается брак, если у женщин до 35 лет в течение 12 мес., а у женщин старше 35 лет в течение 6 мес. активной половой жизни без контрацепции беременности не наступает. В соответствии с рекомендациями профессиональных ассоциаций и международных организаций это положение является руководством для начала обследования и лечения бесплодия.

Причинами бесплодия в браке могут быть:

1. Нарушение процесса созревания яйцеклеток (ановуляторное, эндокринное бесплодие) — результат нарушений функции яичников, надпочечников, гипоталамо-гипофизарных структур.
2. Нарушение проходимости маточных труб (трубно-перитонеальный спаечный процесс).
3. Патология эндометрия — невозможность имплантации оплодотворенной яйцеклетки.
4. Патология спермы (мужской фактор).

Ановуляция возникает при нарушении процесса селекции, роста и созревания доминантного фолликула и характеризуется персистенцией множества малых антральных фолликулов, в которых превалирует образование андрогенов или снижена продукция половых стероидов.

Ановуляторное (эндокринное) бесплодие является постоянным спутником нейроэндокринных синдромов (СПКЯ, аденогенитальный синдром [ВДКН], МС), гиперпролактинемии.

Диагностика этой патологии и восстановление овуляции описаны в соответствующих главах.

Ановуляция сопровождается нарушениями менструального цикла (аменорея, олигоменорея) и диагностируется на основании монотонно низкого уровня ЛГ (до 4 МЕ/л), ФСГ (до 3 МЕ/л), эстрадиола (не более 150 пмоль/л), при УЗИ — толщины эндометрия не более 5 мм, размера яичников не более 3–4 см³, содержащих единичные антральные фолликулы до 2–3 мм в диаметре.

Ановуляция может иметь место у женщин с регулярным менструальным циклом, нормальным уровнем гонадотропинов (без овуляторных пиков), при монотонной низкой ректальной температуре, отсутствии доминантных фолликулов, желтого тела, при размере яичников в пределах нормы, содержащих антральные фолликулы диаметром до 8–10 мм в диаметре.

Эндокринное бесплодие может быть следствием недостаточности гормональной функции желтого тела.

Диагностика **трубно-перитонеальной причины** основана на гистеросальпингографии или эхогистеросальпингографии, при которых выявляются дефекты проходимости маточных труб и наличие спаек в малом тазу. Предпочтение следует отдавать эхогистеросальпингографии, поскольку при этой процедуре не происходит облучения, визуализируются полость матки, прохождение жидкости по маточным трубам, структура яичников.

Патология эндометрия выявляется при УЗИ или гистероскопии, позволяющей визуализировать полость матки и наличие в ней синехий, полипов, миоматозных узлов, полиповидного эндометрия.

Патологию спермы устанавливают при анализе нативной спермы.

Весьма редкую причину бесплодия — иммунологическую — при высоком титре антиспермальных антител диагностируют с помощью **посткоитального теста** (проба Шуварского—Симса—Хунера). Не позднее 3 ч после коитуса слизь из цервикального кана-

ла шейки матки собирают туберкулиновым шприцем, помещают в предметное стекло с градуировкой полей зрения и подсчитывают в ней число сперматозоидов при увеличении в 400 раз.

Тест отрицательный — сперматозоиды отсутствуют, или не подвижны, или совершают маятникообразные движения.

Тест сомнительный — менее 10 сперматозоидов в поле зрения движения их прямолинейные.

Тест положительный — 10 сперматозоидов и более, активно двигающихся в поле зрения.

В современной клинике у женщин до 35 лет период обследования, консервативного или оперативного лечения бесплодия не должен превышать 2 лет, у женщин старше 35 лет — 1 года. За этот период должны быть выявлены ановуляция и ее причины, проходимость маточных труб, установлена и ликвидирована внутриматочная патология. Одновременно определяется фертильность полового партнера.

При отсутствии беременности в течение обозначенных сроков решается вопрос о применении методов ВРТ, среди которых ведущим является ЭКО и перенос эмбрионов.

13.1. Стимуляция овуляции

В терапии эндокринной формы бесплодия (ановуляции) основную роль играет стимуляция овуляции с применением гормональных препаратов (только после установления проходимости маточных труб).

Непрямая стимуляция овуляции. Применение КОК в течение 3–4 циклов 21-дневными курсами с расчетом на ребаунд-эффект (повышение выделения гонадотропинов после прекращения приема КОК) в последнее время используется редко.

Кломифен стимулирует образование и выделение гонадотропинов передней долей гипофиза, блокируя рецепторы эстрогенов на всех уровнях репродуктивной системы, что вызывает увеличение синтеза ГнРГ гипоталамуса и (опосредованно) повышение образования и выделения ФСГ и ЛГ. Кломифен назначают с 5-го

до 9-й день естественного и/или индуцированного цикла в дозе 50–100 мг в день. Перед применением кломифена рекомендуется определение яичникового резерва (см. гл. 2), особенно у женщин старше 35 лет. Контроль действия препарата осуществляется с помощью УЗИ, при которых определяют размер фолликула и толщину М-эха. Доза более 100 мг не рекомендуется, число циклов стимуляции должно быть не более 3–4. Отсутствие эффекта (овуляции) — свидетельство резистентности к кломифену.

Наиболее эффективна монотерапия кломифеном при:

- возрасте до 30 лет;
- регулярном цикле;
- объеме яичников не менее 5 см³;
- числе антральных фолликулов не менее 5 в каждом яичнике;
- уровне ФСГ ≤ 7 МЕ/л на 2–3-й день цикла.

Прямая стимуляция овуляции. Используют препараты гонадотропинов.

1. Препараты из мочи женщин в менопаузе (менотропины):
 - Менопур, Меногон (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ) (Ferring, Германия).
 - Пергонал, Метролин, Хумегон (в настоящее время применяются редко).
2. Препараты из мочи беременных женщин (чХГ) — используются в качестве триггера овуляции по достижении диаметра фолликула 18 ± 2 мм и толщины М-эха 8–12 мм. Вводятся однократно на 12, 14 и 16-й дни цикла:
 - Хорагон 1500 и 5000 ЕД (Ferring, Германия).
 - Прегнил 500, 1000, 5000 МЕ (Organon, Нидерланды).
 - Профази 2000 и 5000 МЕ (Merck Serono, Швейцария).
3. Рекомбинантные гонадотропины (разработанные методом генной инженерии).

Препараты рекомбинантного ФСГ:

- Фоллитропин бета — Пурегон 50, 100, 150 ЕД (Organon, Нидерланды).
- Фоллитропин альфа — Гонал Ф 75, 150 МЕ (Merck Serono, Швейцария).

Препараты рекомбинантного ЛГ:

- Лютропин альфа — Лувертис 75 МЕ (Merck Serono, Швейцария).

Препараты рХГ:

- Хориогонин альфа — Овитрель 250 мкг (6500 МЕ) (Merck Serono, Швейцария).

Стимуляция овуляции гонадотропинами проводится специальными ЭКО.

13.2. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов

Самым эффективным методом лечения ановуляторного бесплодия в настоящее время является экстракорпоральное оплодотворение. ЭКО выделено в самостоятельный раздел гинекологической эндокринологии, проводится специально обученными врачами в предназначенных для этих процедур отделениях.

Гинеколог-эндокринолог должен знать показания, противопоказания, основные положения и осложнения ЭКО.

Показания к проведению ЭКО:

- Абсолютное трубное бесплодие (оперативное удаление труб).
- Стойкое трубно-перитонеальное бесплодие в отсутствие эффекта консервативного или оперативного лечения в течение года.
- Иммунологическое бесплодие и бесплодие неясного генеза (относительные показания).

При трубно-перитонеальном бесплодии (непроходимость труб вследствие спаечных процессов в органах малого таза) тактика зависит от возраста пациентки. До 35 лет можно рассчитывать на восстановление проходимости маточных труб после разделения спаек и пластических операций на трубах. Причем ожидание беременности при верифицированных овуляторных циклах не должно превышать 12 мес. Повторные пластические операции на маточных трубах проводить не следует ввиду их неэффективности. Далее рекомендуется ЭКО.

Пациенткам после 35 лет реконструктивно-пластические операции не показаны, поскольку они, как правило, неэффективны и только затягивают время обследования.

Бесплодие, обусловленное эндометриозом. Диагноз устанавливается на основании данных лапароскопии, при которой проводится коагуляция видимых очагов эндометриоза и удаление (энуклеация) эндометриоидных кист яичников. Вторым этапом лечения является терапия аГнРГ пролонгированного действия — 3–4 инъекции 1 раз в 28 дней.

Многие клиницисты полагают, что женщинам старше 35 лет удаление мелких эндометриоидных кист яичников (до 2–3 см в диаметре) не показано, как и терапия аГнРГ. Эти манипуляции приводят к истощению овариального резерва (уже сниженного ввиду возраста) и, значит, малой эффективности ЭКО у этого контингента больных. Если у женщин до 35 лет после удаления эндометриоидных гетеротопий и энуклеации эндометриоидных кист при документированных овуляторных циклах беременность в течение года не наступает, рекомендуется ЭКО.

ЭКО и перенос эмбрионов достаточно широко внедрены в практику лечения бесплодия в настоящее время.

Эффективность ЭКО, т.е. частота беременностей, колеблется в разных клиниках от 20 до 60% и зависит от многих факторов. Основными являются возраст женщины, состояние ее здоровья и, конечно, квалификация врача, определяющего метод стимуляции и производящего все этапы программы. Частота спонтанных абортов составляет 20–25%, внематочной беременности — до 6%, многоплодия — до 30%.

Перед направлением на ЭКО пациентки проходят тщательное обследование. Прежде всего диагностируют и лечат воспалительные заболевания влагалища, шейки и тела матки. При наличии хронических воспалительных процессов маточных труб и сактосальпинксов их удаляют, поскольку они могут быть источником инфекции и внематочной беременности. Кроме того, жидкость в сактосальпинксах обладает эмбриотоксическим свойством.