

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	10
Список сокращений и условных обозначений	14

РАЗДЕЛ 1. НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЙ..... 19

Глава 1. Эндокринные причины невынашивания беременности в ранние сроки	21
Список литературы	42

Глава 2. Прегравидарная подготовка и особенности течения беременности при синдроме поликистозных яичников	43
Коррекция дисфункции эндотелия.....	52
Список литературы	54

Глава 3. Заболевания щитовидной железы и беременность	55
Оценка функции щитовидной железы на этапе планирования беременности	55
Физиологические изменения метаболизма тиреоидных гормонов во время беременности.....	59
Диагностика тиреоидной дисфункции во время беременности	62
Гипертиреоз во время беременности	62
Гипотиреоз во время беременности	66
Наблюдение женщин с тиреоидной дисфункцией в послеродовом периоде	69
Список литературы	71

Глава 4. Гиперпролактинемия и беременность.....	72
Синтез и секреция пролактина во время физиологической беременности	72
Общие подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии.....	73
Прегравидарная подготовка женщин с гиперпролактинемией в анамнезе	75
Безопасность зачатия на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов.....	78
Ведение беременности	78

Послеродовый период и грудное вскармливание	80
Список литературы	81
Глава 5. Невынашивание беременности и тромбофилия	82
Список литературы	99
Глава 6. Современные представления о роли факторов иммунитета в патогенезе невынашивания беременности	100
Список литературы	113
Глава 7. Генетические причины невынашивания беременности	114
Нормальный и патологический кариотип	115
Аномалии кариотипа супругов в генезе невынашивания беременности	118
Список литературы	146
Глава 8. Современные представления о преэклампсии и возможности ее раннего прогнозирования	147
Современные классификации преэклампсии	148
Краткое представление об этиологии и патогенезе преэклампсии	151
Факторы риска развития преэклампсии	153
Прогностические маркеры развития преэклампсии	156
Собственные исследования	166
Заключение	170
Список литературы	171
Глава 9. Истмико-цервикальная недостаточность	172
Актуальность. Общие определения. Классификация.	
Патогенез и факторы риска, алгоритм диагностики и диагностические критерии	172
Тактика ведения беременности и методы коррекции истмико-цервикальной недостаточности	180
Профилактика истмико-цервикальной недостаточности	197
Список литературы	198
Глава 10. Миома матки и невынашивание беременности	199
Миома матки и рецептивность эндометрия	200
Миома матки и беременность	204
Акушерские осложнения, связанные с миомой матки	207
Роль миомэктомии на прегравидарном этапе и ее дальнейшее влияние на беременность	212

Заключение	215
Список литературы	216
Глава 11. Эндометриоз и невынашивание беременности	217
Системное воспаление, связанное с эндометриозом	219
Структурные и функциональные изменения переходной зоны при эндометриозе	224
Оксидативный стресс при эндометриозе	228
Влияние неоангиогенеза на бесплодие и невынашивание беременности при эндометриозе	231
Резистентность к прогестерону	233
Влияние эндометриоза на исходы беременности	235
Лечение эндометриоза, направленное на предотвращение невынашивания беременности	244
Список литературы	247
Глава 12. Положительное влияние беременности на эндометриоз яичников — реальность или вымысел?	248
Эндометриоз яичников во время беременности	248
Децидуализация в очагах эндометриоза при беременности	250
Осложнения эндометриоидных кист во время беременности	252
Собственное клиническое наблюдение	252
Заключение	255
Список литературы	255
Глава 13. Невынашивание беременности у женщин с патологией центральной нервной системы	256
Список литературы	259
Глава 14. Заболевания вульвы	260
Общие сведения о строении и функции вульвы	260
Диагностика заболеваний вульвы	261
Заболевания вульвы	266
Практические рекомендации по местному лечению дерматологических заболеваний вульвы, встречающихся в акушерско-гинекологической практике	281
Оригинальные авторские исследования на актуальную тему	285
Список литературы	291
Глава 15. Дерматозы беременных	292
Общие сведения о дерматозах беременных	292

Патологические состояния кожи в период беременности	294
Особенности лечения дерматозов беременных	308
Оригинальные авторские исследования на актуальную тему	314
Заключение	319
Список литературы	319
Глава 16. Респираторные вирусные инфекции в ранние сроки беременности	320
Современные представления о противовирусной защите в ранние сроки беременности.	321
Респираторные вирусные инфекции у беременных	325
Морфологические исследования ранних сроков беременности при острой респираторной вирусной инфекции и гриппе у матери	339
Заключение	345
Список литературы	347
Глава 17. Репродуктивные потери при новой коронавирусной инфекции COVID-19	348
Этиология и патогенез	349
Эпидемиология.	351
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность	353
Особенности диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных.	360
Особенности лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. Акушерская тактика	362
Показания для прерывания беременности.	366
Заключение	368
Список литературы	368
Глава 18. Ультразвуковое исследование на ранних сроках беременности	369
Ультразвуковые маркеры имплантации.	369
Плодное яйцо	373
Желточный мешок.	375
Визуализация эмбриона в малые сроки, измерение копчико-теменного размера	377
Сердцебиение эмбриона	377
Амниотическая полость.	379
Список литературы	380

РАЗДЕЛ 2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	381
Глава 19. Фармакология половых стероидных гормонов	383
Введение	383
Классификация ядерных рецепторов	384
Рецепторы эстрогенов	386
Рецепторы прогестерона	397
Список литературы	435
Глава 20. Дидрогестерон при беременности после экстракорпорального оплодотворения.	
Роль прогестерона на фоне беременности.	436
Дидрогестерон: фармакологический профиль и механизм действия в качестве поддержки лютеиновой фазы при вспомогательной репродукции	438
Недостаточность лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий	440
Дидрогестерон как препарат выбора	443
Частота прогрессирующей беременности	454
Частота живорождения	456
Метаанализ индивидуальных данных пациенток: оценка безопасности	456
Выводы	463
Список литературы	464
Глава 21. Современные концепции питания при подготовке к беременности и во время беременности	465
Влияние недостаточности микронутриентов на течение беременности	466
Адекватное потребление микронутриентов не всегда возможно	467
Рекомендации Международной федерации гинекологии и акушерства	470
Способность добавок с микронутриентами улучшить фертильность	473
Влияние микронутриентов на профилактику невынашивания беременности	477
Значимость употребления фолиевой кислоты для беременных и женщин, планирующих беременность	478
Дефицит витамина D	479
Железо и железодефицитная анемия	480

Влияние йода на течение беременности	481
Значимость приема кальция при беременности	481
Дефицит витаминов при беременности	482
Список литературы	483
Глава 22. Роль вакцинопрофилактики при подготовке к беременности и во время беременности	484
Вакцинопрофилактика инфекционных болезней.	
Современное состояние — достижения (элиминация или снижение заболеваемости инфекционными болезнями в популяции, в том числе среди женщин и детей)	484
Концепция «Иммунизация на протяжении всей жизни»	487
Выводы и заключение	496
Список литературы	497
РАЗДЕЛ 3. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	499
Глава 23. Преждевременные роды: диагностика, акушерская тактика, профилактика перинатальных осложнений	501
Общие определения. Классификация. Клинические варианты преждевременных родов. Факторы риска	501
Диагностика и дифференциальная диагностика, методы прогнозирования (предикторы) развития преждевременных родов. Стандартный объем клиничко-лабораторного обследования при преждевременных родах	507
Общие принципы врачебной тактики и терапии при преждевременных родах	512
Общие принципы и методы родоразрешения при преждевременных родах	532
Список литературы	539
Глава 24. «Ниши» рубца после кесарева сечения	540
Проблема кесарева сечения в современном акушерстве	540
Осложнения операции кесарева сечения	542
Общие принципы заживления раны после кесарева сечения	546
Факторы, влияющие на репаративные процессы миометрия после кесарева сечения	548
Терминология локального истончения рубца на матке	553
Методы оценки состояния рубца после кесарева сечения вне беременности	553

Влияние локального истончения рубца на матке в виде «ниши» на репродуктивную систему.....	561
Методы коррекции	563
Список литературы	567
Предметный указатель.....	568

Глава 1

Эндокринные причины невынашивания беременности в ранние сроки

В.Ф. Беженарь, К.А. Габелова

По данным разных авторов, эндокринные причины невынашивания беременности (НБ) составляют от 8 до 23% всех причин невынашивания [1, 2]. Прежде всего это овариальная недостаточность, гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), гиперандрогенемия яичникового или надпочечникового генеза, гиперпролактинемия, нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет (СД).

Овариальная недостаточность [ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ)], выявляющаяся в 85% случаев, является одной из самых распространенных причин как нарушений менструального цикла и бесплодия, так и невынашивания беременности в первом триместре. Ановуляция характеризуется недостаточной продукцией эстрогенов, повреждением механизма положительной обратной связи и нарушением формирования доминантного фолликула. У 20–60% женщин с невынашиванием беременности выявляется неполноценная лютеиновая фаза (ЛФ) цикла. При НЛФ наблюдается снижение секреции прогестерона желтым телом и/или уменьшение продолжительности функционирования желтого тела.

К наиболее частым причинам первично-яичниковой недостаточности относятся хронический сальпингоофорит, генитальный эндометриоз, аутоиммунное поражение яичников. Нарушение созревания фолликулов и снижение стероидогенеза в яичниках может быть также следствием инфекционного, токсического поражения гонад, оперативных вмешательств на яичниках, лучевой, химиотерапии. К внеовариальным факторам, приводящим к развитию недостаточности функции яичников, относятся ожирение или дефицит массы тела, надпочечниковая гиперандрогенемия, первичный гипотиреоз, гиперпролактинемия, сахарный диабет 1 и 2 типов.

Недостаточная концентрация эстрогенов, прогестерона и изменение их нормального соотношения в течение менструального цикла, и особенно в лютеиновую фазу цикла, приводит к нарушению структуры эндометрия,

отсутствию условий для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и нормальному развитию беременности.

В результате снижения секреции эстрадиола происходит нарушение развития преовуляторного фолликула, преждевременная индукция мейоза и овуляция незрелого фолликула, формирование неполноценного желтого тела. Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, ее имплантации и последующего развития беременности. Неполноценная продукция прогестерона приводит к отсутствию нормальной секреторной трансформации эндометрия и оптимальных условий для развития беременности.

Важной особенностью 5α - и 5β -метаболитов прогестерона является наличие не только антиандрогенного и антиоксидантного эффектов, но и токолитического. Токолитическое действие прогестерона осуществляется за счет ингибирующего влияния на связывание эндогенного окситоцина с рецепторами в матке (5β -прегнандиол), конкурентного связывания с рецепторами миометрия и утеротониками, такими как окситоцин, ацетилхолин, серотонин, простагландин E₂, 5β -прегненолон и повышения β -адренергического ответа в результате снижения количества α -адреналовых рецепторов в матке. Нормальный уровень прогестерона способствует также иммуномодулирующему эффекту за счет стимуляции синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF). PIBF обеспечивает необходимые гемореологические взаимоотношения между матерью и эмбрионом и способствует пролонгированию беременности. Таким образом, дефицит эстрогенов и прогестерона приводит к неполноценной секреторной трансформации эндометрия, асинхронности созревания яйцеклетки, нарушению секреции факторов роста, гликогена и цитокинов, неадекватному развитию плодного яйца, неполноценной имплантации с уменьшением числа и объема гестационных изменений маточно-плацентарных артерий и снижением маточно-плацентарного кровообращения. Следствием этого может явиться гибель эмбриона, отслойка трофобласта и прерывание беременности [3].

Диагностика овариальной недостаточности. При сборе анамнеза и физикальном обследовании необходимо обратить внимание на наличие позднего менархе, нерегулярного менструального цикла (опсоолигоменорея, аменорея, укороченный менструальный цикл), резкой прибавки или потери массы тела, бесплодия, привычных выкидышей на ранних сроках. Для ановуляции характерны нарушения менструального цикла по типу опсоолигоменореи или аменореи. При НЛФ менструальный цикл может быть сохранен, укорочен (пройоменорея), нарушен по типу гиперполименореи, возможны кровянистые выделения за несколько дней до начала менструации.

Физикальное обследование позволяет выявить особенности телосложения, рост, массу тела, выраженность вторичных половых признаков, наличие гирсутизма, стрий, лакторей. Для уточнения варианта овариальной недостаточности проводится гормональное обследование и ультразвуковой (УЗ) мониторинг.

При ановуляции определение уровня половых стероидных гормонов, гонадотропинов, пролактина (ПРЛ) в крови позволяет выявить:

- низкий уровень прогестерона в крови на 20–23-й день менструального цикла, что соответствует базальному уровню в фолликулярную фазу (не превышает 6–7 нмоль/л);
- повышение уровня свободных андрогенов: свободного тестостерона (F-Test), андростендиона (A_4), дигидротестостерона (DH-Test), 17-оксипрогестерона (17-ОНР), дегидроэпиандростерона-сульфата (DEA-S) при яичниковой [синдром поликистозных яичников (СПКЯ)] или надпочечниковой (врожденная дисфункция коры надпочечников) гиперандрогемии;
- повышение уровня ПРЛ в крови свыше 700 мМЕ/л при гиперпролактинемии;
- возможно увеличение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)/ЛГ более, чем 1/3 при СПКЯ.

Ультразвуковой мониторинг выявляет незначительное нарастание толщины эндометрия (5–7 мм к середине цикла), отсутствие секреторных изменений эндометрия во II фазу цикла. На протяжении всего менструального цикла визуализируются мелкие (до 4–5 мм) фолликулы, не меняющие своих размеров, что говорит об отсутствии созревания антральных фолликулов. При инициации доминантного фолликула его величина медленно нарастает до 10–16 мм, но не достигает преовуляторных размеров. Процесс обратного развития фолликула может занимать 2–3 нед, при этом возможно формирование фолликулярной кисты.

Уровень прогестерона в крови у пациенток с НЛФ не превышает 18 нмоль/л. При ультразвуковом мониторинге отмечается нормальное увеличение толщины эндометрия до 8–9 мм к середине цикла, незначительные секреторные изменения эндометрия в лютеиновую фазу (медленное нарастание толщины, остается трехслойным, как в фолликулярную фазу). Наблюдается рост доминантного фолликула до 18–23 мм, овуляция сопровождается его исчезновением и формированием желтого тела. Проводится ультразвуковое сканирование размеров желтого тела и толщины эндометрия с доплерометрическим исследованием яичниковых и маточных артерий для определения систолодиастолического отношения в этих сосудах. Однако ультразвуковые параметры позволяют лишь косвенно определить полноценность желтого тела и состояние пролиферативной фазы цикла и не выявляют адекватность секреторной трансформации эндометрия.

Для определения адекватности секреторной трансформации эндометрия во II фазу (24–26-й день цикла, предпочтительно за 2–3 дня до предполагаемой менструации) проводится биопсия эндометрия. Обнаружение структурных признаков запаздывания секреторной трансформации эндометрия на 24–26-й день цикла отражает наличие гормональных нарушений, указывающих на ановуляцию (морфологическая перестройка эндометрия отстает

на 4–6 дней). НЛФ, обусловленная нарушением рецепторного аппарата эндометрия, гистологически характеризуется адекватным развитием маточного эпителия и стромы, в то время как железистый аппарат недоразвит, а имеющиеся железы обеднены секретом, однако структурная полноценность эндометрия не всегда свидетельствует о его функциональной активности. Для оценки функционального состояния эндометрия определяют содержание эндометриальных белков α -2-микроглобулин фертильности и плацентарный α -микроглобулин (ПАМГ), являющихся компонентами эмбриона и участвующих во многих репродуктивных процессах — в трансформации мембраны сперматозоидов во время их движения в полость матки, в сбрасывании блестящей оболочки оплодотворенной яйцеклеткой, в обеспечении трофики свободной морулы и бластоцисты в эндометрии. α -2-микроглобулин фертильности синтезируется железистым эпителием и является показателем секреторной трансформации эндометрия и активности маточных желез. Основная функция α -2-микроглобулина фертильности — локальная защита антигенно чужеродного эмбриона от иммунной атаки материнского организма. ПАМГ является продуктом стромальных клеток и показателем децидуализации эндометрия, регулирует активность трофобласта.

Подготовка пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы к беременности заключается в назначении циклической гормональной терапии эстрогенами (эстрадиол валерат) и гестагенами (дидрогестерон, микронизированный прогестерон). Пациенткам с чередованием ановуляторных и овуляторных циклов с НЛФ показана стимуляция овуляции непрямыми индукторами [кломифен (Кломифена цитрат[▲]) в дозе 50–150 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла]. Так как нарушение лютеиновой фазы закладывается в фолликулярную фазу цикла и сниженный уровень прогестерона в лютеиновой фазе становится следствием нарушенного фолликулогенеза в первой фазе менструального цикла, этот метод будет более эффективен, чем только назначение прогестерона во второй фазе цикла.

Заместительная терапия препаратами прогестерона способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности при сохранной овуляции [4]. Прогестерон также оказывает иммуномодулирующее действие, подавляя реакции отторжения со стороны иммунокомпетентных клеток в эндометрии. С целью заместительной терапии используют дидрогестерон внутрь или микронизированный прогестерон. Терапию препаратами прогестерона начинают на 2-й день после овуляции.

При недостаточности лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле суточная доза микронизированного прогестерона составляет 200–300 мг (интравагинально). При наступлении беременности лечение должно быть продолжено. В случае угрожающего аборта или для предупреждения привычного аборта на фоне недостаточности прогестерона назначается 200–600 мг в сутки в течение I–II триместра беременности.

Дальнейшее применение препарата возможно на основании оценки клинического течения беременности до 34 нед гестации [4, 5].

Дидрогестерон при недостаточности лютеиновой фазы используется в дозе 10–20 мг в сутки с 14-го по 25-й день менструального цикла в течение нескольких последовательных циклов. При наступлении беременности рекомендуется продолжить прием дидрогестерона до 12–20 нед. При наличии клинических признаков угрожающего или начавшегося выкидыша, отслойки хориона по данным ультразвукового исследования (УЗИ), лечение следует начинать с начальной дозы 40 мг (однократно), затем 10 мг каждые 8 ч. Через неделю после исчезновения симптомов доза постепенно снижается.

Увеличение частоты выкидышей у пациенток с гиперсекрецией ЛГ связано с повреждающим действием несвоевременного выброса ЛГ, преждевременным возобновлением второго мейотического деления и овуляцией незрелой яйцеклетки, а также с индукцией продукции андрогенов клетками теки наряду с нарушением рецепции эндометрия под действием гестагенной недостаточности. В этом случае возможно предварительное снижение предовуляторного уровня ЛГ агонистами гонадолиберинов с последующей терапией гестагенами в постовуляторный период.

Гиперпролактинемическая овариальная недостаточность выявляется у 20–30% женщин с функциональным бесплодием и невынашиванием. У пациенток с гиперпролактинемией наблюдается нарушение менструального цикла по типу опсоолигоменореи (15–20%) или вторичной аменореи (70–90%), ановуляция и бесплодие (20–60%), невынашивание беременности (самопроизвольные аборт на ранних сроках). При умеренной гиперпролактинемии менструальный цикл может быть регулярным, но сопровождаться недостаточностью лютеиновой фазы.

Гиперпролактинемия может быть следствием патологических процессов в гипоталамусе и ножке гипофиза, приводящих к разрушению тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов и/или блокаде доставки дофамина к портальной системе гипофиза (инфекционные, травматические, опухолевые процессы, инфильтративные заболевания, артериовенозные пороки). Первичный гипертиреоз может быть причиной повышения уровня пролактина в крови за счет стимулирующего влияния тиреотропного гормона (ТТГ) на лактотрофы гипофиза. Преходящую гиперпролактинемию вызывает прием ингибиторов рецепторов дофамина (нейролептики, противорвотные средства), препаратов, исчерпывающих запасы дофамина (резерпин), ингибиторов синтеза дофамина [метилдопа, бенсеразид, леводопа + [бенсеразид] (Мадопар^{®▲})], препаратов, тормозящих метаболизм и секрецию дофамина (опиаты, морфин, героин, кокаин), антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин), трициклических антидепрессантов, ингибиторов захвата моноаминоксидазы [амитриптилин, кломипрамин (Анафранил^{®▲}), доксепин, имипрамин (Мелипрамин^{®▲}), моклобемид (Аурорикс^{▲⊗})], стимуляторов серотонинэргической системы (амфетамины,

галлюциногены), антагонистов кальция (верапамил). В большинстве случаев стойкая гиперпролактинемия имеется у больных с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза (микро- или макропролактинома) [6].

В основе нарушения функции яичников при гиперпролактинемии лежит усиление опиоидного торможения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом, снижение частоты импульсов ЛГ и ФСГ в гипофизе, блокада рецепторов ЛГ в яичниках, повреждение механизма положительной обратной связи в системе гипоталамус–гипофиз–яичники за счет угнетения стимулирующего влияния эстрогенов на секрецию гонадотропинов, ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы и снижение продукции 17- β эстрадиола гранулезными клетками и неадекватная лютеинизация и преждевременный регресс желтого тела с уменьшением синтеза прогестерона.

Наиболее постоянные клинические проявления гиперпролактинемии – нарушения менструального цикла и лакторея (30–80%). С меньшим постоянством (20–30%) встречаются такие симптомы, как повышенная утомляемость, нарушение сна, гипотония, брадикардия, пастозность кожи, запоры, утрата полового влечения, склонность к депрессии. При больших опухолях может присоединиться неврологическая симптоматика (головные боли, битемпоральная гемианопсия).

Диагноз гиперпролактинемии, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, устанавливается на основании определения повышенного уровня ПРЛ в сыворотке крови [7, 8] при стойком повышении уровня ПРЛ в крови более 540 мМЕ/л (27 нг/мл). Содержание ПРЛ в крови более 5000 мМЕ/л (250 нг/мл) характерно для наличия микропролактиномы. Макроаденомы ассоциированы с уровнем ПРЛ более 10 000 мМЕ/л (500 нг/л). Уровень пролактина менее 2000 мМЕ/л (100 нг/л) более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза.

Лабораторная диагностика нарушения функции яичников заключается в определении уровня гонадотропинов, эстрадиола и прогестерона в крови, который будет соответствовать типу овариальной недостаточности. Содержание ФСГ и ЛГ в крови может оставаться в пределах нормальных значений (нормогонадотропная овариальная недостаточность) или быть снижено: ФСГ <1,5 МЕ/л, ЛГ <3 МЕ/л (гипогонадотропная овариальная недостаточность). Для исключения первичного гипотиреоза необходимо определение уровня ТТГ в крови.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Прибегнуть к данному исследованию следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения) [7, 9].

Целью лечения при гиперпролактинемии является нормализация уровня пролактина, восстановление овуляторного менструального цикла и репро-

дуктивной функции, при наличии микро- или макропролактиномы — достижение регресса, предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли. Основным эффективным методом терапии гиперпролактинемии функционального и опухолевого генеза является применение агонистов дофамина. Практически в 80–90% случаев эта терапия позволяет добиться нормализации уровня пролактина в сыворотке крови, уменьшения размеров опухоли, восстановления фертильности и устранения других сопровождающих гиперпролактинемию симптомов. У 5–10% больных дофаминовые рецепторы в опухоли отсутствуют и терапия агонистами дофамина неэффективна. Хирургическое или лучевое лечение проводится в случае резистентности к терапии агонистами дофамина или при крупных аденомах с наличием неврологической симптоматики [7].

Агонисты дофамина селективно стимулируют дофаминовые D_2 рецепторы, ингибируя секрецию пролактина. Эрголиновые агонисты дофамина (производные алкалоидов спорыньи) могут быть короткого (бромокриптин) и пролонгированного действия (каберголин). Неэрголиновые — производные трициклических бензогуанолинов (хинаголид).

Начальная доза бромокриптина составляет 1,25 мг в сутки и увеличивается на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня, пока не будет достигнута общая доза в 2,5–7,5 мг в сутки (принимается дробно 2–3 раза в день во время еды). Доза подбирается индивидуально под контролем уровня пролактина в крови и при необходимости увеличивается каждые 2 нед.

Каберголин — эрголиновый селективный агонист D_2 дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1–2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25–0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Терапевтическая доза может колебаться в пределах 0,25–4,5 мг/нед, средняя терапевтическая доза составляет 0,5–1 мг/нед. При отмене препарата устойчивое подавление уровня ПРЛ может продолжаться длительно от 28 дней до 3–6 мес.

Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга. После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 мес в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет.

Лечение агонистами дофамина приводит к восстановлению овуляции и фертильности после нормализации уровня пролактина. Восстановление овуляторного менструального цикла наблюдается у 70–80% пациенток, получающих лечение бромокриптином и хинаголидом, и более чем у 90% при терапии каберголином.

Наиболее благоприятным фоном для зачатия является полная нормализация уровня пролактина и уменьшение размеров опухоли менее 10 мм.

При планировании беременности рекомендуется применение барьерной контрацепции в первые 2–3 менструальных цикла после начала терапии агонистами дофамина. При подтверждении факта наступления беременности показана отмена терапии агонистами дофамина [7]. При приеме бромкриптина или хинаголида период воздействия препаратов на плод будет соразмерен неделе беременности, на которой эти препараты отменены. При применении каберголина действие препарата после отмены остается еще на несколько недель, так как время его полужизни выше. У пациенток с макропролактиномами, забеременевших на фоне приема агонистов дофамина, рекомендуется рассмотреть возможность дальнейшего применения медикаментозной терапии, особенно при близком расположении опухоли к хиазме или кавернозным синусам [7, 9].

Большое число исследований посвящено безопасности применения агонистов дофамина во время беременности [8, 10]. При наблюдении более 6000 случаев использования бромкриптина при беременности не было отмечено увеличения частоты врожденных пороков развития (ВПР) или самопроизвольных выкидышей. Также в значимом количестве работ подтверждена безопасность каберголина [11, 12]. Согласно данным исследований, патологии новорожденных детей от беременностей, индуцированных каберголином, не превышают популяционные характеристики.

При ведении пациенток с пролактиномами во время беременности следует учитывать, что повышение уровня пролактина после отмены агонистов дофамина в начале беременности и далее объективно не отражает изменения размеров опухоли или ее активности. Контроль уровня пролактина в течение беременности нецелесообразен. Общеклиническое обследование, оценка полей зрения при наличии микропролактиномы проводится 1 раз в 3 мес, макропролактиномы — 1 раз в месяц. При наличии признаков роста аденомы гипофиза показано проведение МРТ (без контрастирования). Рутинное проведение МРТ турецкого седла беременным пациенткам с микроаденомами или макроаденомами без клинических данных, свидетельствующих о росте опухоли, нецелесообразно.

Гиперандрогенемия яичникового и надпочечникового генеза является весомой причиной невынашивания беременности (21–48%). Гиперандрогенемия в 30% случаев имеет надпочечниковый генез, в 12% — яичниковый и 58% — смешанный.

Изменение секреции андрогенов, их метаболизма и связывания на периферии сопровождается выраженными нарушениями репродуктивной функции женщины. Гиперпродукция андрогенов ингибирует секрецию ФСГ и образование рецепторов ЛГ в яичниках, нарушает процессы ароматизации C_{19} -стероидов в эстрогены в гранулезных клетках яичника, оказывает тормозящее действие на рост и развитие фолликулов и, как следствие, приводит к ановуляции. Гиперандрогенемия является причиной самопроизвольного выкидыша у 20–40% женщин. Независимо от вида гиперандрогенемии

прерывание беременности наступает на ранних сроках и может протекать по типу анэмбрионии или неразвивающейся беременности. С каждым последующим выкидышем степень гормональных нарушений становится все более выраженной, и в 25–30% случаев к проблеме невынашивания присоединяется вторичное бесплодие.

Овариальная гиперандрогенемия (СПКЯ) у женщин с невынашиванием беременности выявляется в 44–56% случаев, а частота самопроизвольного прерывания беременности при СПКЯ составляет 40%. СПКЯ — симптомокомплекс, включающий в себя двухстороннее увеличение яичников, аменорею, гирсутизм и ожирение. В основе развития заболевания лежит повышение частоты и амплитуды импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, приводящее к гиперсекреции ЛГ гипофизом. Абсолютная или относительная гиперсекреция ЛГ (повышение коэффициента ЛГ/ФСГ) приводит к нарушению ароматизации яичниковых андрогенов в эстрогены и процессов роста и атрезии фолликулов. При этом общее содержание эстрогенов в крови повышено, в том числе за счет ароматизации андростендиона в эстрон в жировой ткани. Гиперэстрогенемия способствует сенсбилизации гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону и в значительной степени ответственна за гиперстимуляцию и поликистозное перерождение яичников. При СПКЯ имеет место инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии. Компенсаторная гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности отмечена у порядка 80% женщин с СПКЯ и центральным ожирением и у 30–40% женщин нормостенического телосложения с диагностированным СПКЯ [13]. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста I повышают чувствительность яичников к ЛГ, что приводит к усилению синтеза андрогенов. Инсулин также тормозит продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероидные гормоны, увеличивая этим содержание биологически активных андрогенов в крови.

В последнее десятилетие различные исследования показали, что резистентность к инсулину может быть вызвана дефектом второго мессенджера инозитолфосфогликанов, при этом измененный метаболизм инозитола или инозитолфосфогликан медиаторов потенцирует инсулинорезистентность [14]. Инозитол относится к комплексу витамина В и эпитеримизуется в организме в девять стереоизомеров, из которых самыми биологически значимыми и изученными оказались мио-инозитол и D-хиро-инозитол. Мио-инозитол и D-хиро-инозитол способны влиять на внутриклеточные метаболические процессы с активацией ключевых ферментов, участвующих в окислительном и неокислительном метаболизме глюкозы. Мио-инозитол участвует в метаболизме, транспорте и расщеплении глюкозы, а также ее превращении в гликоген. D-хиро-инозитол воздействует на пути передачи сигналов инсулина и стимулирование ферментов, последовательно регулирующих, в свою очередь, метаболизм глюкозы. Было высказано предположение о том, что мио-инозитол и D-хиро-инозитол работают в синергизме при метаболизме

глюкозы: в частности, мио-инозитол индуцирует транслокацию транспортера глюкозы в клеточную мембрану, усиливая тем самым поглощение глюкозы в клетках, тогда как D-хиро-инозитол стимулирует пируватдегидрогеназу и поддерживает продукцию аденозинтрифосфата в цикле Кребса. Последние данные показывают, что D-хиро-инозитол специфически стимулируют секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы [15, 16].

Диагностика СПКЯ основана на оценке менструальной и овуляторной функций, регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогенемии и морфологии яичников с помощью ультразвукографии. Для постановки диагноза СПКЯ в настоящее время используются принятые в Роттердаме согласованные критерии Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) (2003), которые предусматривают наличие любых двух из трех признаков: ановуляция/олигоановуляция, гирсутизм и/или гиперандрогенемия и поликистозная морфология яичников по данным УЗИ [17].

Для больных СПКЯ характерно позднее менархе, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или вторичной аменореи (75–85% пациенток), бесплодие, самопроизвольное прерывание беременности в I триместре (40%). При осмотре обращают на себя внимание гирсутизм, акне, стрии, избыточный вес [индекс массы тела (ИМТ) 25,0–29,9 кг/м²] или ожирение (ИМТ \geq 30,0 кг/м²). Однако ни одно из этих проявлений не является обязательным. Оценка гирсутизма проводится по шкале Ферримана–Галлвея. Распространенность гирсутизма при классическом СПКЯ достигает 75%. У 2–3% женщин СПКЯ протекает без гирсутизма из-за сниженной чувствительности рецепторов кожи к андрогенам.

Лабораторная диагностика СПКЯ включает в себя определение базального уровня ЛГ и ФСГ, половых стероидных гормонов, пролактина, ТТГ.

- Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего и свободного тестостерона, при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфат и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогенемии при СПКЯ.
- Нормальный базальный и стимулированный аденокортикотропным гормоном уровень 17-гидроксистерона в крови.
- При сохраненном менструальном цикле необходимо определять уровень прогестерона в крови на 20–23-й дни цикла. При снижении уровня прогестерона менее 3–4 нг/мл диагностируется ановуляция.
- У большинства больных выявляется повышение уровня ЛГ и коэффициента ЛГ/ФСГ (более 2), однако согласно рекомендациям ESHRE, это соотношение не является определяющим для постановки диагноза СПКЯ.
- У 30–40% больных СПКЯ наблюдается гиперпролактинемия, что указывает на нарушение дофаминергического контроля секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом.

Инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе часто сопутствуют, но не всегда отмечаются при СПКЯ. В целом частота инсулинорезистентности у пациенток с привычным выкидышем значительно превышает таковую у фертильных женщин независимо от того, выявляются или нет признаки поликистозных яичников. В качестве скрининга на нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа у пациенток с СПКЯ рекомендуется определение уровня глюкозы натощак и проведение глюкозо-толерантного теста. Рядом экспертов рекомендуется определение инсулина одновременно с уровнем глюкозы в крови при проведении глюкозо-толерантного теста. Также для скрининга нарушений углеводного обмена у женщин с СПКЯ возможно определение гликозилированного гемоглобина в крови. К методам непрямой оценки инсулинорезистентности относится индекс Homeostasis model assessment (НОМА-IR), определяемый по формуле: уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мЕд/л)/22,5 (в норме менее 3,9).

У женщин с СПКЯ возможно развитие метаболического синдрома, при котором отмечается увеличение объема талии (более 88 см), повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение липопротеинов высокой плотности ($< 1,3$ ммоль/л), повышение уровня артериального давления (АД) (систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст., диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.), глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE (2003), ультразвуковые критерии диагностики поликистозной морфологии яичников включают наличие 12 и более фолликулов диаметром 2–9 мм, увеличение овариального объема более 10 см³. Увеличение овариального объема считается более надежным критерием диагностики СПКЯ, чем количество фолликулов.

Выделяют несколько фенотипов пациенток с СПКЯ:

- женщины с наличием всех 3 признаков — ановуляцией или олигоановуляцией, гиперандрогемией и/или гирсутизмом и поликистозной морфологией яичников по УЗИ («классический фенотип» СПКЯ);
- женщины с поликистозной морфологией яичников по УЗИ и гиперандрогемией и/или гирсутизмом;
- женщины с ановуляцией или олигоановуляцией, поликистозной морфологией яичников по УЗИ без гиперандрогемии и гирсутизма;
- женщины с гиперандрогемией и/или гирсутизмом, ановуляцией или олигоановуляцией.

Лечение пациенток с СПКЯ направлено на устранение симптомов вирилизации, нормализацию массы тела, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности. Лечение включает в себя немедикаментозные методы (диетотерапия, физическая нагрузка), а также медикаментозное лечение в качестве подготовки к беременности. Лечение ожирения должно предшествовать индукции овуляции. Снижение веса способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей

(преимущественно углеводного обмена). При наличии нарушения толерантности к глюкозе или СД 2 типа рекомендуется применение метформина. Назначение метформина в качестве инсулинсенситайзера пациенткам с СПКЯ и ожирением улучшает выработку медиаторов инозитолфосфолипидов и применяется у женщин с СПКЯ [14]. Для медикаментозной терапии ожирения используются сибутрамин и орлистат.

В различных исследованиях продемонстрирована эффективность применения мио-инозитола[®] в прегравидарной подготовке женщин с СПКЯ. Назначение комбинации мио-инозитола[®] с фолиевой кислотой способствует не только восстановлению менструального цикла, но и достижению спонтанной овуляции. Применение мио-инозитола[®] до и во время индукции овуляции снижает риск развития гиперстимуляции яичников, позволяя уменьшить дозировку рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона. При этом увеличивается общее количество ооцитов со снижением числа незрелых ооцитов, а при последующем экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) увеличивается число эмбрионов хорошего качества. Комбинация мио-инозитола[®] и кломифена (Кломифена цитрат[▲]) повышает вероятность овуляции и частоту наступления беременности [18, 19]. Отмечена хорошая переносимость мио-инозитола[®] для подготовки женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью к индукции овуляции [13].

Для лечения ановуляторного бесплодия проводится стимуляция овуляции кломифеном (Кломифена цитратом[▲]) (50–150 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла) с назначением гестагенов во 2-й фазе менструального цикла (дидрогестерон в дозе 20 мг/сут или микронизированный прогестерон вагинально в дозе 200 мг/сут с 16-го по 25-й день). Лечение кломифеном (Кломифена цитратом[▲]) проводится в течение не более 6 менструальных циклов (стартовая доза — 50 мг, максимальная — 150 мг). При неэффективности кломифена (Кломифена цитрат[▲]) проводится стимуляция овуляции гонадотропинами (предпочтительно препаратами ФСГ 37,5–50 МЕ в день, с максимальным увеличением дозы до 100–150 МЕ) или лапароскопический дреллинг яичников. В качестве 3-й линии терапии используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Хотя кломифен (Кломифена цитрат[▲]) в настоящее время все еще рассматривается как препарат первой линии для лечения ановуляторного бесплодия у больных СПКЯ, он индуцирует овуляцию примерно в 60–70% случаев, при этом частота наступления беременности не превышает 30–40%. Такое расхождение между показателями овуляции и беременности традиционно связывают с антиэстрогенным влиянием на эндометрий и свойства цервикальной слизи. Высокая частота кломифен-резистентности послужила основанием для поиска более эффективных средств индукции овуляции. В 2001 г. М. Mitwally и соавторы впервые опубликовали результаты исследования по применению летрозолола в качестве индуктора овуляции при кломифен-резистентности [20].

Результаты ряда исследований показали преимущества летрозола по сравнению с кломифеном (Кломифена цитратом[▲]) по частоте овуляций, зачатия и рождения живых детей. Летрозол имеет короткий период полувыведения (около 45 ч), тем самым не оказывает существенного антиэстрогенного действия на эндометрий, цервикальную слизь, и к моменту имплантации он полностью выводится из организма. Таким образом, летрозол может быть препаратом выбора при развитии кломифен-резистентности [21, 22].

Ведение беременности у женщин с СПКЯ необходимо сопровождать гестагенной поддержкой до 16-й недели беременности (дидрогестерон в дозе 20 мг/сут или микронизированный прогестерон в дозе 200–400 мг/сут). Обязателен мониторинг (цервикометрия) для своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и, при необходимости, ее хирургической коррекции [23].

Надпочечниковая гиперандрогенемия (врожденная гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром) обусловлена мутациями генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола — 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы или 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В патогенезе всех форм заболевания общим звеном является нарушение синтеза кортизола и увеличение секреции адренокортикотропного гормона гипофизом в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи, что служит непосредственной причиной гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции надпочечниковых андрогенов. Наиболее часто (95% случаев) встречается простая вирилизующая форма адреногенитального синдрома, связанная с недостаточностью 21-гидроксилазы. В зависимости от выраженности нарушений стероидогенеза различают неклассическую (вирильную) и классическую (сольтеряющую) формы. При неклассическом варианте заболевание развивается в пубертатном или постпубертатном возрасте и проявляется гиперпродукцией андрогенов корой надпочечников, гирсутизмом в сочетании с метаболическими нарушениями, нарушениями менструального цикла, невынашиванием беременности и бесплодием. Частота врожденной гиперплазии коры надпочечников составляет 1:10 000–1:15 000 беременностей, при этом частота наступления беременностей у женщин с классической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников низкая. Для невынашивания беременности характерны стертые неклассические формы гиперандрогенемии, выявляемые в некоторых случаях лишь при нагрузочных пробах [24].

Диагностика неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников включает анамнестические и клинические данные:

- позднее менархе;
- адренархе, опережающее телархе;
- андроидный тип телосложения: высокий рост, узкий таз, широкие плечи (при развитии заболевания в пубертатном периоде);

- гирсутизм (менее выражен при манифестации заболевания в постпубертатном возрасте);
- множественные *acnae vulgaris*, жирная пористая кожа;
- андронидный тип ожирения;
- нарушения менструального цикла по типу опсоолигоменореи или аменореи;
- бесплодие, невынашивание беременности (самопроизвольные аборты в ранние сроки, неразвивающиеся беременности).

Для результатов гормонального исследования характерно:

- высокий уровень дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона-сульфата и 17-гидроксипрогестерона в крови;
- возможен высокий уровень прогестерона в крови при отсутствии овуляции;
- положительная малая дексаметазоновая проба (2 мг дексаметазона в сутки в течение трех дней) — уровень андрогенов в крови снижается более, чем на 50%;
- положительная проба с адренокортикотропным гормоном: повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в ответ на введение экзогенного адренокортикотропного гормона [тетракозактид (Синактен депо[®]) 1 мл (0,5 мг)].

При ультразвуковом исследовании возможно:

- небольшое увеличение размеров яичников с поликистозными изменениями;
- в отличие от СПКЯ нет увеличения объема стромы яичников и типичного расположения множественных мелких фолликулов по периферии.

Показаны дополнительные методы исследования:

- МРТ надпочечников (увеличение их размеров);
- генетическое исследование (дефект гена CYP21).

В случае наступления беременности у женщин с врожденной гиперплазией коры надпочечников существенно увеличивается риск нарушения имплантации плодного яйца, расстройства кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, а также вирилизации плода женского пола. Кроме того, гестационный период является провоцирующим стрессорным фактором развития неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников. Прерывание беременности наступает в большинстве случаев в I триместре по типу неразвивающейся беременности, анэмбрионии. У 40% пациенток формируется функциональная ИЦН, у 24% беременных в I триместре наблюдается предлежание ветвистого хориона. Внутриутробная гибель плода нередко происходит в критические сроки беременности — 12–13, 24–26, 28–32 нед гестации, что обусловлено возникновением плацентарной недостаточности, а также этапами развития эндокринной системы плода (начало гормональной активности гипофиза, надпочечников).

Прегаивидарная подготовка таких пациенток заключается в назначении глюкокортикоидов (метилпреднизолон 4 мг, дексаметазон 0,5 мг, преднизолон 5 мг). Применяют минимальные дозы глюкокортикоидов, нормализующие продукцию андрогенов надпочечниками и уровень 17-гидроксипрогестерона в крови. Начальная доза составляет 1 мг дексаметазона или 5 мг преднизолона в сутки. Длительность непрерывной терапии глюкокортикоидами составляет 6–12 мес. Снижение уровня андрогенов в крови способствует стимуляции фолликулогенеза и восстановлению овуляторного менструального цикла. При отсутствии спонтанной овуляции проводится стимуляция овуляции кломифеном (Кломифена цитратом[▲]) или гонадотропинами. Терапия прогестгенами проводится в циклическом режиме с 16-го по 25-й день спонтанного или индуцированного цикла — дидрогестерон 20 мг в сутки [25, 26].

Наступление беременности требует продолжения глюкокортикоидной терапии в тех же дозах, что и до беременности. В настоящее время не рекомендуется проводить терапию дексаметазоном во время беременности. Следует учитывать, что дексаметазон единственный глюкокортикоидный препарат, который не инактивируется 3 β -гидроксистероиддегидрогеназой плаценты и в неизменном виде свободно проникает через плаценту в кровь плода. Беременным женщинам, имеющим высокий риск рождения ребенка с классической формой дефицита 21-гидроксилазы (случаи уже имеющих детей с врожденной гиперплазией коры надпочечников в семье, подтвержденное носительство мутации у обоих родителей) рекомендуется проводить неинвазивное пренатальное тестирование (NIPT) для определения пола плода в ранние сроки гестации (до 6 нед). При обнаружении плода женского пола проводится терапия дексаметазоном, целью которой в этом случае является предотвращение вирилизации наружных половых органов девочки.

Во время беременности уровни андрогенов в крови матери постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-стероид-связывающего и кортизол-связывающего глобулина, а также за счет андрогенов, синтезируемых плодом. Значительное повышение уровня андрогенов в крови матери наблюдается в 12–13 нед, в 23–24 нед и в 27–28 нед. Поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Ряд авторов предлагает использовать показатели уровня 17-гидроксипрогестерона, тестостерона и андростендиона в крови с частотой 1 раз в 6–8 нед и оценивать не их абсолютные значения, а динамику изменения. Другие предлагают ориентироваться только на клинические признаки: признаки угрозы прерывания беременности, гипопили гиперкортицизма или изменения АД. Таким образом, доза и длительность приема глюкокортикоидов определяются особенностями клинического течения беременности, наличием симптомов угрозы прерывания, а также динамикой уровня гормонов. Сроки прекращения приема препарата колеблются от 16 до 36 нед и у каждой пациентки определяются индивидуально.

Женщины с врожденной гиперплазией коры надпочечников находятся в группе риска по развитию гестационного диабета (ГД), поэтому

во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) — тест толерантности к глюкозе на сроке 24–28 нед.

Овариальная недостаточность при ожирении связана с гиперпродукцией гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом и ЛГ гипофизом. Увеличение объема жировой ткани и сопутствующая гиперлипидемия вызывают инсулинорезистентность и ответную гиперинсулинемию. В тех случаях, когда повышенная секреция инсулина поджелудочной железой не уравновешивает инсулинорезистентность, возникает нарушение толерантности к глюкозе или явный сахарный диабет 2 типа. Повышенный уровень инсулина в крови увеличивает чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции и одновременно тормозит ароматизацию андрогенов в эстрогены. Вырабатываемый адипоцитами лептин стимулирует продукцию гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамусом и гонадотропинов в первую очередь ЛГ гипофизом. Усиленная конверсия андростендиона в эстрон в жировой ткани приводит к преждевременному пику гонадотропинов, когда доминантный фолликул еще не достигает необходимой для овуляции стадии развития. Ановуляция у женщин с ожирением нередко сопровождается поликистозной трансформацией яичников, овариальной гиперандрогемией и гирсутизмом.

Диагностика связанной с ожирением овариальной недостаточности включает в себя определение степени и формы ожирения, характера нарушений менструального цикла и наличия гирсутизма, проведение пробы на толерантность к глюкозе. Гормональное обследование выявляет нормальный уровень гонадотропинов в крови (иногда ЛГ в 1,5–2 раза выше ФСГ), характерный для ановуляции низкий уровень прогестерона в крови во вторую фазу менструального цикла, нередко повышенное содержание свободного тестостерона и андростендиона в крови, в редких случаях — гиперпролактинемия. При ультразвуковом исследовании определяются нормальные или умеренно увеличенные, нередко поликистозно измененные яичники.

Подготовка таких пациенток к беременности заключается прежде всего в нормализации массы тела и восстановлении полноценного овуляторного менструального цикла. С этой целью назначается субкалорийная диета с ограничением жиров и исключением быстроусвояемых углеводов. Соблюдение диеты можно дополнить использованием аноректиков (сIBUTРАМИН 10–15 мг в сутки) и ингибитора кишечной липазы (орлиСТАТ 120 мг перед каждым приемом пищи). Низкокалорийная диета с ограничением жиров и одновременным приемом орлиСТАТА требует дополнительного приема жирорастворимых витаминов (А, D, E, K). При нарушении толерантности к глюкозе субкалорийная диета сочетается с приемом бигуанида метформина (1000–1500 мг в сутки). У молодых женщин с ненарушенной толерантностью к глюкозе, не имеющих сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, возможно применение максимально переносимых доз тироксина. Супрессивные дозы тироксина обладают липолитическим действием,

способностью снижать секрецию пролактина гипофизом и восстанавливать моноаминергическую регуляцию секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом. На фоне снижения массы тела у большинства пациенток восстанавливается овуляторный менструальный цикл. В случае сохранения ановуляции или НЛФ проводится стимуляция овуляции кломифеном (Кломифена цитратом^а) и заместительная терапия гестагенами.

Сахарный диабет — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом инсулиновой недостаточности. При СД 1 типа имеется абсолютная инсулиновая недостаточность, возникающая в результате аутоиммунного поражения β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Он возникает, как правило, в детском и юношеском возрасте, лечится экзогенным инсулином на фоне диеты с исключением быстроусвояемых углеводов и ограничением жиров. При СД 2 типа, гестационном диабете преобладает относительная инсулиновая недостаточность на фоне инсулинорезистентности. СД 2 типа возникает у лиц старших возрастных групп, нередко на фоне ожирения. Гестационный сахарный диабет — любая степень нарушения углеводного обмена (от изолированной гипергликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе по результатам глюкозо-толерантного теста до клинически явного диабета) с началом и первым выявлением во время беременности. Лечатся СД 2 типа и гестационный СД диетой (при ожирении — субкалорийной) в качестве самостоятельного метода или в сочетании с приемом сахароснижающих препаратов (СД 2 типа) или инсулинотерапией (гестационный СД).

Хроническая гипергликемия при диабете приводит к поражению и развитию недостаточности различных органов: микрососудистые поражения почек (диабетическая нефропатия) и глаз (диабетическая ретинопатия), макрососудистая патология (атеросклероз сосудов мозга, сердца, нижних конечностей) и диабетическая полинейропатия.

Декомпенсация диабета оказывает неблагоприятное действие на гормональную и овуляторную функцию яичников, а также на течение и исход беременности. Хроническая гипергликемия вызывает усиленное опиоидное торможение секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, что препятствует росту доминантного фолликула и овуляции. Декомпенсация СД 1 типа, развившегося в допубертатном возрасте, приводит к задержке полового развития (синдром Мориака, низкорослость, первичная аменорея, гепато- и спленомегалия) или более позднему наступлению менархе (после 15 лет) и становлению овуляторного менструального цикла (после 17 лет). Декомпенсация сахарного диабета в репродуктивном возрасте способствует формированию нормогонадотропной овариальной недостаточности (ановуляцией или НЛФ), проявляющейся опсоолигоменореей или вторичной аменореей. Другой причиной гормональной недостаточности яичников у женщин с сахарным диабетом 1 типа может быть аутоиммунное поражение

яичников. Нарушения функции яичников при СД 2 типа патогенетически сходны с овариальной недостаточностью при ожирении или СПКЯ.

Течение беременности при сахарном диабете чаще, чем в популяции, осложняется невынашиванием. Частота спонтанного прерывания беременности в ранние сроки гестации у женщин с СД 1 типа составляет 15–30%. Установлена связь между неадекватным контролем гликемии в I триместре беременности и невынашиванием. Кроме того, риск самопроизвольного прерывания беременности определяется в большей степени качеством контроля гликемии в период, предшествующий зачатию [27].

Увеличение риска прерывания беременности у больных диабетом наиболее вероятно связано с тератогенным воздействием гипергликемии на развивающийся эмбрион. Это может привести к гибели эмбриона, анэмбрионии или порокам развития, в том числе хромосомным аномалиям. Другими причинами спонтанного аборта при неадекватном контроле гликемии являются и аномальная плацентация и сосудистые нарушения (единственная артерия пуповины, формирование артерио-артериальных анастомозов). Также большое значение в генезе невынашивания беременности играет имеющаяся при сахарном диабете овариальная недостаточность.

Планирование беременности является наиболее перспективным направлением в улучшении прогноза беременности у женщин с СД 1 и 2 типа [28]. В то же время количество запланированных беременностей при СД 2 типа в РФ не превышает 12–15%, при СД 1 типа этот процент составляет 15–18 [27].

На этапе прегравидарной подготовки должны проводиться следующие мероприятия:

- информирование женщины о рисках, связанных с незапланированной беременностью на фоне плохого метаболического контроля (высокий риск пороков развития и потери плода, осложненное течение беременности, прогрессирование хронических сосудистых осложнений);
- оценка состояния углеводного обмена, наличия и выраженности диабетических сосудистых осложнений, гормональной и овуляторной функции яичников с привлечением специалистов (эндокринолог, акушер-гинеколог, терапевт, офтальмолог, невролог, генетик и др.);
- достижение строгой компенсации СД — нормализация гликемии (3,5–6,7 ммоль/л) при частом самоконтроле (не реже 6 раз в сутки) и гликированного гемоглобина HbA1c (менее 6%) минимум за 2–3 мес до беременности;
- снижение массы тела (клинически значимое снижение веса на 10–20% от исходного) при СД 2 типа;
- выявление и лечение сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний до беременности;
- интеграция женщины в ведение диабета — обучение в школе диабета методам саморегуляции диабета, диетотерапии, при необходимости

навыкам инсулинотерапии, особенностям течения беременности при СД, мотивации на ежедневный частый самоконтроль гликемии;

- при достижении клинически значимого снижения веса у больных СД 2 типа проводится отмена таблетированных сахароснижающих препаратов, при необходимости перевод на инсулинотерапию;
- отмена ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и подбор альтернативной гипотензивной терапии (метилдопа, антагонисты кальция);
- отмена статинов, фибратов в связи с их тератогенным эффектом;
- контрацепция в течение всего периода прегравидарной подготовки (применяются низкодозированные эстроген-гестагенные или гестагенные препараты у больных без выраженных микрососудистых осложнений диабета);
- назначение фолиевой кислоты в дозе 800 мкг/с за 2 мес до предполагаемого зачатия с целью снижения риска диабетической эмбриопатии;
- генетическое консультирование при наличии в анамнезе ВПР плода.

Во время беременности используются следующие целевые показатели: глюкоза плазмы крови натощак $<5,1$ ммоль/л, через час после еды — $<7,0$ ммоль/л, уровень HbA1c $<6,0\%$ [29, 30].

Поскольку гипергликемия у матери в прегравидарный период и в течение первых недель беременности четко ассоциирована с высокой частотой самопроизвольных аборт и врожденных пороков развития плода, планирование беременности и тщательный контроль гликемии до зачатия и в период органогенеза уменьшает риск невынашивания беременности.

Заболевания щитовидной железы встречаются у женщин в 5–10 раз чаще, чем у мужчин. Во время беременности патология щитовидной железы выявляется у 5–15% женщин. Широкое распространение тиреоидной патологии у женщин репродуктивного возраста, негативное влияние гипо- и гиперфункции железы на функцию яичников, течение и исход беременности диктуют необходимость обследования функции щитовидной железы перед планированием беременности [31].

Гипотиреоз отрицательно влияет на течение беременности, развитие эмбриона и плода и может привести к повторным прерываниям беременности. Распространенность гипотиреоза среди беременных составляет 2–3% [32]. Неадекватное лечение материнского гипотиреоза приводит к таким осложнениям беременности, как спонтанные выкидыши (19,8%), угроза прерывания беременности в различные сроки гестации (62%). При этом риск спонтанного прерывания беременности в I триместре возрастает на 70% при уровне ТТГ 2,5–5,0 мМЕ/л [33].

Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции процессов синтеза половых гормонов, овуляции, функционирования желтого тела. В яичниках, в том числе на самих ооцитах, имеются рецепторы к ТТГ и трийодтиронину (T_3), поэтому гормоны щитовидной железы могут непосредственно влиять

на процессы созревания яйцеклетки. В фолликулярной жидкости обнаружены тироксин (T_4) и T_3 , и между концентрацией T_4 в ней и в сыворотке крови выявляется положительная корреляция. Дефицит тиреоидных гормонов тормозит циклическую продукцию гонадотропинов, снижает чувствительность яичников к ФСГ и ЛГ, пролактину, что также ведет к развитию НЛФ, ановуляции, нарушению менструального цикла и бесплодию. Дефицит гормонов щитовидной железы приводит к снижению синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, в результате повышается концентрация свободных фракций эстрогенов и андрогенов, что приводит к нарушению механизма обратной связи с гипофизом и гипоталамусом. Отмечено повышение чувствительности рецепторов к эстрогену, развивается относительный дефицит прогестерона. Так как тиреотропин-релизинг-гормон обладает стимулирующим действием на секрецию ПРЛ гипофиза, в условиях гипотиреоза у половины больных выявляется гиперпролактинемия, это приводит к нарушению выработки фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, повреждению механизма положительной обратной связи. Важно отметить, что щитовидная железа плода приобретает способность аккумулировать йод начиная с 11 нед беременности, а с 12 нед — секретировать тиреоидные гормоны. До этого момента с первых недель внутриутробного развития плод находится под контролем тиреоидных гормонов материнского организма. Они стимулируют рост и развитие эмбриона, дифференцировку тканей. Гипофункция щитовидной железы оказывает негативное влияние на развитие плода и формирование его центральной нервной системы (ЦНС). Гипотиреоз повышает частоту аномалий развития плода, в том числе количественных и структурных хромосомных aberrаций (ХА). Невынашивание беременности при гипотиреозе достигает 35–50%.

При первичном гипотиреозе гипофункция железы обусловлена ее первичным поражением (аутоиммунный тиреоидит, тяжелый дефицит йода, хирургическое удаление или облучение железы). Вторичный гипотиреоз связан со снижением продукции ТТГ гипофизом. Субклинический гипотиреоз является начальной стадией первичного гипотиреоза.

Клинические данные не являются критерием для постановки диагноза. Лабораторным подтверждением манифестного гипотиреоза является повышение уровня ТТГ выше триместр-специфического референтного значения (I < 2,5 мМЕ/л; II < 3,0 мМЕ/л; III < 3,5 мМЕ/л) и одновременное снижение свободного T_4 < 10 пмоль/л, либо уровень ТТГ ≥ 10 мМЕ/л независимо от уровня свободного T_4 . При субклиническом гипотиреозе уровень тиреоидных гормонов в крови в пределах референтных значений, уровень ТТГ повышен в пределах 4–10 мМЕ/л.

Выявление манифестного и субклинического гипотиреоза до беременности требует преконцепционного назначения препаратов левотироксина натрия (L-Тироксина[®]) в дозе, позволяющей достичь уровня ТТГ ниже 2,5 мМЕ/л. Европейской тиреоидной ассоциацией рекомендовано лечение

субклинического гипотиреоза при выявлении субклинического гипотиреоза до зачатия или во время беременности независимо от титра антител к тиреопероксидазе (АТПО) [согласно рекомендациям общества эндокринологов США (2012) лечение во время беременности рекомендовано при субклиническом гипотиреозе женщинам с повышенным титром АТПО] [34].

В связи с высоким риском прерывания беременности и неблагоприятным влиянием на плод при диагностике гипотиреоза во время беременности требуется безотлагательное назначение препаратов левотироксина натрия (L-Тироксина[®]) и нормализация ТТГ на уровне, установленном для данного триместра. Левотироксин натрия (L-Тироксин[®]) назначается в полной заместительной дозе без титрования, то есть без постепенного ее увеличения [31]. У пациенток с гипотиреозом при наступлении беременности доза левотироксина натрия (L-Тироксина[®]) может увеличиться до 30% [33]. Контроль уровня ТТГ осуществляют через 1 мес после начала заместительной терапии, затем 1 раз в 1–1,5 мес (каждые 4–6 нед в первом триместре и один раз во втором и третьем триместрах) [35].

Лечение угрозы прерывания беременности с использованием заместительной терапии недостатка прогестерона проводят по общепринятым схемам.

Диффузный токсический зоб — аутоиммунное заболевание, сопровождающееся увеличением щитовидной железы, ее гиперфункцией (гипертиреозом) и реакцией организма на избыток тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз). Распространенность тиреотоксикоза составляет 1–2 случая на 1000 беременностей (0,05–3%) [26].

Избыток тиреоидных гормонов повышает базальный уровень и подавляет преовуляторный пик ЛГ, снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам, следствием чего является НЛФ или ановуляция и бесплодие. Некомпенсируемый тиреотоксикоз повышает риск невынашивания беременности в ранние сроки, преждевременных родов (ПР), мертворождения, гипотрофии плода, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности у матери [28].

Диагноз диффузного токсического зоба у беременных основывается на клинических данных и результатах инструментально-лабораторных исследований:

- увеличение щитовидной железы (обязательно проведение ультразвукового исследования);
- симптомы тиреотоксикоза (потеря веса, нервозность, потливость, тремор, тахикардия);
- глазная симптоматика (офтальмопатия);
- снижение уровня ТТГ $< 0,1$ мМЕ/л;
- повышение уровней свободных T_4 (> 26 пмоль/л) и T_3 ($> 7,5$ пмоль/л);
- определение антител к рецепторам ТТГ ($> 1,5$ мМЕ/л).

Субклинический тиреотоксикоз диагностируют при снижении уровня ТТГ и нормальных уровнях свободных T_4 и T_3 [33].

Наблюдаемое в I триместре беременности физиологическое снижение уровня ТТГ и некоторое повышение уровня свободного T_4 в крови связано с действием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), имеющего сходную с ТТГ неспецифическую α -субъединицу. ХГЧ вызывает повышение уровня свободного T_4 , что в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи тормозит секрецию ТТГ. В норме не менее чем у 20% беременных в первом триместре определяется сниженный уровень ТТГ. Кроме того, в печени увеличивается продукция тироксинсвязывающего глобулина, в результате чего повышается уровень тиреоидных гормонов (за счет общих фракций). Транзиторный тиреотоксикоз часто развивается при уровне ХГЧ выше 75 000 МЕ/мл [35]. Проведение дифференциальной диагностики причин тиреотоксикоза во время беременности требует учета ряда факторов: клинической картины, в том числе и наличия эндокринной офтальмопатии, изменения уровня тиреоидных гормонов, уровня антител к рецепторам ТТГ.

У беременных общепринятым считается консервативный метод лечения тиреотоксикоза. Лечение радиоактивным йодом противопоказано, оперативное лечение проводится редко (по показаниям). Терапия тиреотоксикоза у беременных заключается в назначении минимальных, но эффективных (для достижения эутиреоза) доз тиреостатиков. Проводится контроль уровня свободного T_4 (предупреждение гипотироксинемии) с целью подбора дозы тиреостатика. Уровень свободного T_4 удерживают на верхней границе нормы.

Йодный дефицит. В литературе термином «йододефицитные состояния» обозначают патологические состояния, которые развиваются вследствие йодного дефицита и которые можно предотвратить путем нормализации потребления йода. Дефицит йода в организме приводит к нарушению синтеза и секреции тиреоидных гормонов. У беременных сниженное потребление йода приводит к гиперстимуляции щитовидной железы и формированию зоба у матери и плода. Восполнение дефицита йода в течение всего периода гестации предупреждает самопроизвольное прерывание беременности, развитие зоба у беременной и йододефицитной патологии у плода. Используются препараты йода (самостоятельно или в виде витаминных комплексов) в дозе 200 мкг/сут.

Список литературы

