

рые ведут к блоку трансляции и к аномальному переносу продуктов трансляции через эндоплазматический ретикулум.

Нормальный размер мРНК<sub>ТГ</sub> был обнаружен и при изучении инбредной породы голландских коз с врожденным зобом, обусловленным дефицитом синтеза ТГ [4].

Наличие нормальных количеств мРНК<sub>ТГ</sub> при врожденном зобе исключает вероятность того, что дефект синтеза ТГ обусловлен отсутствием экзона 4 за счет мутации в положении С G на участке интрона 3 [12] или является результатом большой делеции в гене ТГ либо существенных изменений скорости его транскрипции. Нормальный размер мРНК в данном случае врожденного зоба свидетельствует против дефекта сплайсинга, который был описан при врожденном дефекте сплайсинга ТГ у африканского крупного рогатого скота [10].

Таким образом, полученные данные указывают на отклонения, ведущие либо к блоку трансляции мРНК<sub>ТГ</sub>, либо к структурному дефекту молекулы ТГ, который влияет на ее нормальное прохождение через систему клеточной мембраны.

## Выводы

1. Из клеток щитовидной железы в норме и при врожденном зобе выделена и охарактеризована поли-А-содержащая мРНК.

2. Показано, что при врожденном зобе не происходит снижения содержания мРНК, что свидетельствует о нарушении экспрессии гена ТГ на уровне трансляции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атаханова Б. А., Кадырова Д. А., Туракулов Я. Х., Шипицына Г. И. // Биохимия. — 1989. — Т. 54, № 1. — С. 81—87.
2. Гайцхоки В. С. // Биополимеры и клетка. — 1990. — Т. 6, № 11. — С. 31—46.
3. Кадырова Д. А., Атаханова Б. А., Туракулов Я. Х. и др. // Биохимия. — 1979. — Т. 44, № 2. — С. 259—263.
4. Кадырова Д. А., Атаханова Б. А., Туракулов Я. Х., Шипицына Г. И. // Молекул. биол. — 1989. — Т. 23, № 4. — С. 1101—1106.
5. Лейтин В. Л., Лерман М. И. // Биохимия. — 1969. — Т. 34. — С. 839—850.
6. Туракулов Я. Х., Бабаев Т. А., Саатов Т. С. Йодпротеины щитовидной железы. — Ташкент, 1974.
7. Туракулов Я. Х., Атаханова Б. А., Кадырова Д. А. // Пробл. эндокринологии. — 1983. — Т. 29, № 5. — С. 38—41.
8. Kafatos F. C., James C. H. // Nucl. Acids Res. — 1979. — Vol. 7. — P. 1541—1551.
9. De Martinoff R. S. E., Vassart G. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1970. — Vol. 93. — P. 645—654.
10. Richets M. H., Pohl V., De Martinoff C. D. et al. // Eur. molec. Biol. Organ. — 1985. — Vol. 44, N 3. — P. 731—737.
11. Rigby R. W. J., Dickman M., Ponder G. // J. molec. Biol. — 1977. — Vol. 113. — P. 237—251.
12. Sterk A., van Dijk J., Veenber J. M. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 124, N 1. — P. 477—483.

Поступила 03.09.98

## ♦ ОБЗОРЫ

© Д. Е. Шилин, Е. В. Игнашина, 1999

УДК 615.357.03:618.176-02:615.277.3.03

Д. Е. Шилин, Е. В. Игнашина

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОВАРИОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО, Гематологический научный центр (дир. — акад. РАМН А. И. Воробьев) РАМН, Москва

### Влияние цитостатиков на гонадостат пациенток

В связи с успехами, достигнутыми в терапии, количество пациентов с длительной и стойкой ремиссией онкологических и гематологических заболеваний неуклонно возрастает. Перед врачом возникает актуальная задача сохранения качества их жизни, особенно учитывая молодой возраст заболевших (например, около 70% пациентов болеет лимфогранулематозом в возрасте от 16 до 45 лет). Как известно, неоплазии и их лечение могут потенциально вмешиваться в некоторые клеточные, анатомические или поведенческие процессы, определяющие нормальное сексуальное и репродуктивное функционирование [16, 18, 25, 43, 45, 67]. Цитостатики и антиметаболиты, используемые в

программах лечения большинства гематологических и онкологических больных, помимо прямого ожидаемого эффекта, оказывают глубокое и часто продолжительное деструктивное действие на гонады человека. Могут быть повреждены и эндокринная, и герминативная функции. Развиваются бесплодие, сексуальные расстройства, появляются симптомы патологического климакса: повышение АД, диспареуния, вегетососудистая дисфункция, раздражительность, урогенитальные расстройства и преждевременная менопауза. На фоне гипопестрогении в менопаузе возникают сердечно-сосудистые заболевания, распространенный остеопороз, крауроз и глубокая психологическая травматизация пациентки [2, 3, 5, 50, 54, 58].



Не все препараты, применяемые для лечения гемобластозов, оказывают выраженное токсическое влияние на яичники, что, по-видимому, зависит от механизма их действия. Достоверно часто необратимые нарушения в репродуктивной сфере женщин возникают при использовании алкилирующих препаратов [16, 23, 28, 37, 45]. Механизм их действия связан со способностью взаимодействовать с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая синтез ДНК (в меньшей степени РНК), в результате чего страдает жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление [4, 17, 60]. Среди антиканцерогенных препаратов алкилирующие агенты наиболее часто являются причиной овариальной дисфункции [32, 45, 71, 73].

Гонадотоксический потенциал антиканцерогенных препаратов растительного происхождения и антиметаболических веществ выражен в меньшей степени.

Прямая оценка влияния цитостатиков на ткань яичника проблематична. Легкого и доступного способа оценки женских герминативных клеток, аналогично изучению спермограммы у мужчин, не существует. Поэтому в оценке репродуктивного и менструального статуса пациенток приходится полагаться на косвенные методы: определение уровня половых гормонов в сыворотке крови, ультразвуковые данные о состоянии органов малого таза пациенток, тщательный сбор анамнеза. Материалы, касающиеся оценки гистологических изменений в яичниках, немногочисленны и в основном получены при изучении аутопсийного материала или при оперативных вмешательствах. Все исследователи [1, 9, 12, 18, 19, 25, 28, 32, 39, 44] приходят к выводу о прямом токсическом воздействии цитостатиков на ткань яичников, указывают на отсутствие зрелых фолликулов, признаков развития примордиальных фолликулов, уменьшение их числа; после курсов полихимиотерапии (ПХТ) в яичниках выявляется деструкция текальных клеток и яйцеклеток.

Поражение яичников цитостатиками носит возрастзависимый характер [16, 19, 20, 26, 28, 35, 56]. В отдельных работах высказывается мнение о преобладании сохраненной менструальной функции среди молодых пациенток [19, 21, 23, 35, 56, 68]. Девочки, находящиеся в перипубертатном периоде (8—16 лет), в 87% случаев после лечения сохраняют нормальную менструальную функцию [57, 59, 64]. Дальнейшая репродуктивная судьба девочек, перенесших курсы ПХТ до наступления менархе, не отличается от таковой здоровых сверстниц. Правда, в литературе встречаются и противоположные сведения. F. Kuhajda указывает на то, что в препубертатных яичках наблюдается уменьшение числа антральных фолликулов при сохранении пула примордиальных [50]. S. Nicosia приводит собственные данные о том, что более чем у 50% девочек, пролеченных по поводу онкологических заболеваний цитостатиками, нарушается менструальный цикл и происходит гибель яичников. Он доказывает это, находя в гистологических препаратах уменьшение или отсутствие фолликулов, нарушение процессов созревания фолликулов и кортикальный фиброз [57].

В возрасте 21—25 лет постцитостатическая менопауза возникает в 27 раз чаще, что, вероятно, связано с уменьшением числа примордиальных

фолликулов в корковом слое яичника [63]. Существующую корреляцию между возрастом пациентки и вероятностью развития искусственной менопаузы отражают в своих работах многие авторы [13, 19, 53, 56]. Вероятность сохранения нормальной менструальной функции среди пациенток моложе 25 лет оценивается в 80%, а старше 25 лет — лишь в 11%. R. Chapman характеризует гонады последних как "яичники нормальной перименопаузальной женщины". Если у женщины моложе 20 лет после введения цитостатиков наступила аменорея, то менструальный цикл у нее может самостоятельно восстановиться в 70% случаев; в возрастной категории старше 30 лет эта возможность составляет лишь 20% [19, 21, 64]. С возрастом уменьшается и суммарная доза цитостатиков, способная вызвать необратимую деструкцию яичников.

Чувствительность яичников зависит от возраста пациентки и общей суммарной дозы препарата [19, 23, 63]. Яичники молодых пациенток наименее восприимчивы к воздействию цитостатиков, поэтому для развития аменореи требуется большая доза препаратов. Степень гонадотоксичности зависит от количества вводимых цитостатиков [19, 21, 24, 64]. Программы лечения гемобластозов, включающие в себя 3 препарата и более, дают более выраженный овариотоксический эффект [63]. L. Schilsky и соавт. отмечают, что при монотерапии циклофосфаном аменорея развивается в 46% случаев, при использовании программы MOPP — в 29—76%, причем в 60% случаев аменорея носит постоянный характер.

Не только аменорея может явиться проявлением гонадотоксичности цитостатиков. Развитие дисфункции яичников по типу олигоменореи или персистенции ановуляторных циклов оценивают как поздние осложнения ПХТ [46].

Срок возникновения аменореи достаточно вариабелен. Она может развиваться непосредственно после 1-го введения цитостатиков или сформироваться через 1—5 лет после окончания курсов ПХТ. Возможные механизмы развития преждевременной менопаузы, описанные в литературе, следующие: ускоренная атрезия ооцитов; деструкция герминативных клеток; резистентность фолликулярного аппарата; нарушения в секреции гонадотропинов; продукция в кровь антиовариальных аутоантител после терапии цитостатиками [1, 8, 14, 76].

В сыворотке крови женщин с возникшей после введения цитостатиков аменореей определяются высокий уровень гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов — ЛГ и ФСГ), низкие значения эстрадиола и прогестерона, что свидетельствует о первичном поражении яичников; в данном случае речь может идти о гипергонадотропном гипогонадизме [19, 49, 57]. В некоторых работах встречаются сведения о возможном колебании уровня эстрадиола в крови. Пациентки, у которых зарегистрированы данные изменения, несмотря на отсутствие менструаций, не предъявляют жалоб, характерных для климактерического синдрома [2, 3]. Уровень ФСГ в крови также может иметь некоторое прогностическое значение. Чем выше его абсолютное значение, тем менее вероятно восстановление менструальной функции [57, 63, 66].



Сведения о возможном восстановлении менструальной функции представлены в литературе [19, 52, 53, 63]. Большинство авторов склонны считать, что менструации могут возобновиться через 6—14 мес с момента их прекращения, но J. Waxman придерживается мнения о том, что аменорея, продолжающаяся более 3 мес, носит необратимый характер [76].

Само по себе патологическое наступление менопаузы крайне пагубно сказывается на организме женщины. Молодые женщины с преждевременной менопаузой формируют группу риска по развитию остеопороза [3, 5, 48]. Примерно у 77% женщин, пролеченных по поводу лимфогранулематоза по программе COPP/ABVD и обследованных через 2—10 лет, выявлена аменорея, характеризующаяся высоким содержанием ЛГ и ФСГ в крови и низким уровнем эстрадиола. У всех пациенток с помощью однофотонного абсорбциометра и количественной компьютерной томографии определено снижение костной плотности трабекулярной и кортикальной зон позвоночного столба [48].

Неконтролируемые повышения АД, тяжелая вегетативная дисфункция, кардиалгии, ксероз слизистых оболочек, урогенитальные расстройства, диспареуния, резкие перепады настроения, психологические проблемы становятся неотъемлемой частью жизни молодых женщин, находящихся в менопаузе [2, 3, 5]. Множество психологических и сексуальных проблем, связанных с этим, ухудшают семейные отношения, затрудняют социальную реабилитацию пациенток. Поэтому профилактика ятрогенной менопаузы становится важной задачей для врача-гематолога при лечении ряда онкогематологических заболеваний.

Вышеизложенные данные о характере овариотоксических эффектов некоторых цитостатиков позволяют предполагать, что наибольшую чувствительность женская гонада проявляет в определенную фазы онтогенеза, особенно в период максимального морфофункционального напряжения и высокой гормональной активности, что необходимо учитывать при разработке овариопротективных программ.

### Пути преодоления гонадотоксичности лекарств при проведении ПХТ

Поиск путей профилактики повреждения гонад от воздействия цитостатических препаратов может идти в двух направлениях: 1) назначение гипоталамических регуляторов функции гипофиза; 2) назначение женских половых стероидов [10, 22, 74]. Однако цель, которая должна быть достигнута при этом, едина — подавление чувствительности к токсическому воздействию цитостатиков за счет угнетения пролиферативной и гормональной активности яичников через выключение гипофиза.

Первые сведения о применении эстрогенов женщинами одновременно с проведением цитостатической терапии появились в 60-е годы (Higano, 1961 г.). Назначали *моноконпонентные препараты*, содержащие эстрагены в больших дозировках (50—75 мкг/сут), что могло в свою очередь дать иные нежелательные побочные эффекты [4, 30, 76]. Тем не менее был отмечен положительный эффект данной терапии: при замещении эстрогенами поражение яичников

регистрировалось значительно реже, чем в группе сравнения (17 и 87% соответственно) [74].

В 70—80-е годы на смену "чистым" эстрогенам приходят *эстроген-гестагенные препараты* (ЭГП) (Outken, 1973 г.; Le Floch, 1976 г.; Lauritzen, 1982 г.; McDonald, 1986 г.). Несмотря на 20-летний опыт применения ЭГП, до настоящего времени не выработан единый подход к овариопротективной терапии. Работы, посвященные данной тематике, немногочисленны [8, 22, 36, 74]. Число больных, обследованных авторами в каждом отдельном случае, невелико (9—20 человек). Большинство работ носит описательный характер. Виды ЭГП, наиболее приемлемых для данной цели, не оговариваются.

Большинство авторов положительно оценивают влияние ЭГП на функцию гонад во время ПХТ [22, 56, 74]. Частота искусственной менопаузы при их использовании сокращается, женщины сохраняют нормальную менструальную функцию и способность к деторождению. Прослеживается благоприятный репродуктивный анамнез пациенток исследуемой группы: беременность и роды протекают без особенностей, дети рождаются в срок и здоровыми [7, 52]. Тем не менее D. Gershenson подвергает сомнению эффективность назначения ЭГП [37].

R. Charman назначал своим пациентам до начала курсов ПХТ ЭГП — norlestin, содержащий 50 мкг этинилэстрадиола и 25 мкг норэтистерона ацетата, или ovaron (50 мкг этинилэстрадиола и 25 мкг норгестрела). При исследовании через 6 и 12 мес ни у кого из пациенток не развилась искусственная менопауза, женщины имели регулярные двухфазные менструальные циклы. Уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола, определенные в раннюю фолликулиновую фазу, соответствовали возрастным нормам. Пациенткам была проведена биопсия яичников до и после лечения. Исходно на участке биоптата размером 5 × 5 мм определялось 18—55 примордиальных и первичных фолликулов. После терапии цитостатиками с одновременным приемом ЭГП число фолликулов было умеренно снижено до 22 на исследуемом участке. Автор делает вывод о том, что супрессия овариальной функции ЭГП экранирует ооциты от воздействия цитостатиков [22]. Подавление овуляции вызвано супрессией всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Степень воздействия на систему гипоталамус—гипофиз—яичники—матка зависит от дозы, состава, длительности применения препарата, а также от исходного уровня этой системы [6, 30].

Что касается комбинированных ЭГП, то каждая таблетка содержит эстрогены и прогестины. В качестве эстрогенного компонента используют главным образом этинилэстрадиол, реже — местранол (частично трансформирующийся в организме женщины в этинилэстрадиол). Прогестагенный компонент представлен производными 19-нортестостерона: норэтонодрелом (первое поколение); норэтистероном, этонодиолом диацетатом, линестренолом, левоноргестрелом, норгестрелом (второе поколение); дезогестрелом, гестоденом, норгестиматом (третье поколение) и производными 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона—медроксипрогестерона ацетатом.

Существует мнение о том, что, несмотря на высокий уровень клинической эффективности, ЭГП не вызывают полного подавления активности яич-



ников [62]. Показано сохранение овариальной активности при приеме как монофазных, так и мультифазных препаратов, причем эта активность проявлялась чаще всего в тот "беспилюльный" период цикла, когда женщина не принимала таблетки, или в 1-ю неделю приема противозачаточных таблеток, или в случаях пропуска приема препарата. Пока неясно, имеет ли остаточная активность яичников клиническое значение, существует ли повышенный риск значительного роста фолликулов и случайной овуляции [42].

При правильном применении ЭГП нового поколения обычно удается определить небольшую активность яичников. Об этом дают возможность судить определение концентрации гормонов в плазме крови, а также ультразвуковые методы визуализации малого таза начиная с "беспилюльного периода" [33, 62, 65]. Установлено, что фолликулы начинают регрессировать примерно через 1 нед регулярного приема ЭГП в результате подавления секреции гонадотропинов и, таким образом, овуляции не происходит [65]. В некоторых случаях предполагается, что случайная овуляция происходит, несмотря на регулярное употребление противозачаточных таблеток, особенно это касается трехфазных препаратов [72]. Частоту проявления овариальной активности (определяемой при обнаружении зрелых фолликулов диаметром более 10 мм) выявляли при проведении перекрестных и проспективных ультразвуковых исследований при использовании ряда ЭГП с низкой дозировкой. Полученные данные свидетельствуют о том, при приеме марвелона и тригинера активность яичников оказывается ниже, чем при приеме других ЭГП [72].

Как и любое лекарственное средство, ЭГП могут давать побочные эффекты. В отношении препаратов первого и второго поколений прежде было установлено множество нежелательных воздействий. Среди них отмечают возможность повышения АД, склонность к дислипидемии, нарушению толерантности к глюкозе, тромбофилию, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения в свертывающей системе крови [6, 41, 69]. Поскольку проблема безопасности является первичной мотивацией для большинства новых разработок в области гормональной контрацепции, широкое распространение препаратов на международном фармацевтическом рынке стало возможным благодаря проведению крупных эпидемиологических исследований. Эти исследования требуют информации об очень больших группах лиц, которые принимают ЭГП в течение продолжительного времени. Данная информация становится доступной только после выпуска препарата на рынок [55].

Мнения исследователей о высокой эффективности и безопасности оральных контрацептивов третьего поколения совпадают [33, 55, 72]. Достоверно установлено, что прием оральных контрацептивов третьего поколения не приводит к росту смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [55, 75]. Из метаболических нарушений может отмечаться незначительное снижение уровня мочевой кислоты, альбумина, общего белка, билирубина и щелочной фосфатазы. Концентрации холестерина, триглицеридов, глюкозы имеют тенденцию к повышению. Вопрос о влиянии ЭГП на свертывающую

систему крови широко обсуждается [27, 29, 55, 75]. Данные литературы, освещающие влияние ЭГП на плазменный гемостаз, разноречивы. Не существует единого мнения относительно того, какой из ферментов свертывания является критическим или играет роль в гиперкоагуляции крови. Представлены данные об изменениях уровня фибринопептида А, активатора тканевого плазминогена, тромбоцитарного фактора IV [27, 29, 41]. Есть сведения о том, что на фоне врожденного дефицита белков С и S (природные антикоагулянты) риск тромбообразования при приеме ЭГП возрастает [29]. Однако реальное клиническое значение вышеуказанных изменений в свертывающей системе крови продолжает широко обсуждаться в литературе [42, 55, 75]. В результате проведенных исследований на 15-м Всемирном конгрессе по акушерству и гинекологии (Амстердам, 1997 г.) было высказано общее мнение о более редком возникновении тромботических осложнений у здоровых женщин, принимающих оральные контрацептивы третьего поколения [40]. Абсолютными противопоказаниями к применению ЭГП являются беременность, тромбозы, тромбозы, поражения сосудов головного мозга, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, тяжелые нарушения функции печени, цирроз [6]. В связи с этим интересны работы о применении *гестагенного контрацептива* — медроксипрогестерона ацетата в качестве протектора яичников [31]. Назначение препарата до начала курсов ПХТ повышает сохранность большинства фолликулов яичника, что выявляется с помощью морфометрического анализа. Гарантировать же тотальную защиту ткани яичников от повреждения цитостатиками не удастся. Медроксипрогестерон может защитить яичники только от острых токсических эффектов цитостатиков. Количество фолликулов уменьшается, многие из них подвергаются атрезии, что в конечном итоге приводит к укорочению фертильного периода женщины. Возможно, данные изменения связаны с тем, что прогестагены подавляют овуляцию только у 50% пациенток [6].

Подавления активности яичников можно добиться назначением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГРГ). При постоянном применении препарата ингибируется выделение гипофизом ЛГ и ФСГ, что ведет к снижению функциональной активности яичников и снижению концентрации эстрадиола в крови женщины. Примерно к 21-му дню после инъекции 1-го депо-препарата уровень половых гормонов снижается до постменопаузального значения [38].

В онкогематологической практике данные препараты применяют сравнительно недавно. Первые сведения о них появились в работах Bergquist (1979 г., Glade (1981 г.), Lewis (1985 г.).

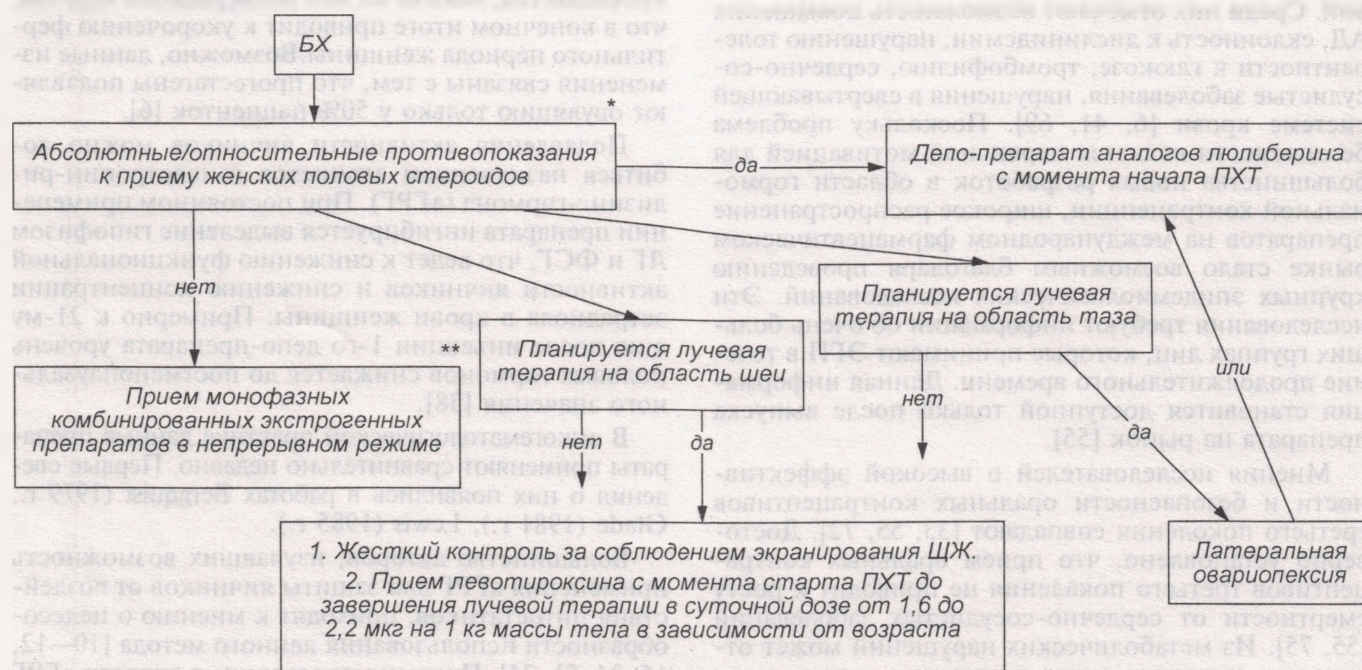
Большинство авторов, изучавших возможность применения аГРГ для защиты яичников от воздействия цитостатиков, приходят к мнению о целесообразности использования данного метода [10—12, 15, 34, 51, 74]. Применяли различные аналоги аГРГ (buserelin, goserelin, zoladex, leuprolid), отличающиеся друг от друга путем введения и периодом полувыведения. Исследования проводили на самках крыс [12]. Для достижения стойкого подавления



функции яичников препарат вводили за 60 дней до назначения цитостатиков (циклофосфамид в дозе 50 мг/кг в 1-й день терапии, а затем в дозе 5 мг/кг/сут в течение 30 дней). Введение аГРГ продолжали одновременно с химиотерапией. Исследование яичников осуществляли через 3 и 5 мес после прекращения терапии. Выявлены отсутствие фолликулов и деструкция гранулезных клеток в яичниках самок, не защищенных назначением аГРГ. У животных группы сравнения, леченных с применением препарата, изменений в количестве и размерах фолликулов не выявлено. В литературе описан и клинический опыт использования аГРГ [11, 15, 70, 74]. Z. Blumelfeld приводит данные о наблюдениях за 18 пациентками в возрасте 15–40 лет, прошедшими курсы ПХТ по поводу болезни Ходжкина и неходжкинских лимфом. Первую инъекцию препарата аГРГ делали максимально за 6 мес до начала курсов ПХТ. Исследовали гормональный профиль (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, прогестерон, инсулиноподобный фактор роста-1, пролактин) до и после лечения. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении менструальных циклов у 93,7% женщин, получавших аГРГ, через 3–8 мес после окончания терапии. В группе сравнения у 61% пациенток развилась преждевременная менопауза. Автор предлагает использовать аГРГ в качестве протектора яичников от воздействия химиотерапевтических препаратов [11]. Его оценка совпадает с мнением L. Teslik и соавт., которые обследовали 13 пациенток в возрасте 18 лет, получавших курсы ПХТ на фоне одновременного назначения золадекса: все они восстановили двухфазный менструальный цикл по завершении терапии. Автор не приводит более подробных сведений так как только 5 пациенток смогли обследовать по пол-

ному протоколу. Предварительные результаты свидетельствуют об успешном применении золадекса в комплексной терапии онкогематологических заболеваний у молодых женщин [71].

Анализ работ, найденных в доступной литературе, позволяет предположить, что назначение и ЭГП, и аГРГ достаточно эффективно для сохранения фертильности молодых пациенток при их назначении во время курсов ПХТ. К сожалению, четкого статистического анализа полученного материала не представлено из-за небольшого количества обследованных пациенток. Конкретные схемы применения препаратов не предложены. Оба рассмотренных варианта супрессии яичников имеют свои преимущества и недостатки. Так, в случае приема ОК к недостаткам метода можно отнести вероятные побочные эффекты препаратов, в том числе "прорывные" кровотечения, которые у пациенток на фоне медикаментозной депрессии кровотока могут иметь драматическое значение. Частая рвота, диарея, присоединение инфекции, требующей назначения антибактериальной терапии, пропуск приема таблетки по забывчивости женщины могут привести к значительному снижению эффективности препарата и отсутствию подавления активности яичников. Широкое применение аГРГ ограничивают их высокая стоимость и необходимость введения препарата минимум за 1 мес до начала курсов ПХТ, когда пациентка чаще всего находится в начале диагностического поиска и возможность терапии цитостатиками еще не обсуждается, а также необходимость затягивания сроков начала неотложной терапии основного заболевания на целый месяц. Также известно, что при применении препаратов данной группы через 4–6 мес может развиваться остеопения. J. Fogelman через 4 мес не-



Алгоритм выбора защитных мероприятий, направленных на сохранение эндокринной системы женщин в процессе комплексной терапии БХ

\* — 1. Наличие патологии печени; 2. Эндометриоз; 3. Миома матки; 4. Тромбоэмболическое заболевание; 5. Лейденская мутация; 6. Узловая патология ЩЖ. \*\* — Непрерывный прием препаратов блоками по 3–4 мес с соблюдением 7-дневного перерыва между блоками.



прерывной терапии золадексом выявил 4—5% потери костной ткани в позвоночнике и 3% в бедре. Поэтому при назначении терапии врач обязан учитывать вышеуказанные моменты.

В заключение следует еще раз отметить, что проблема сохранения фертильности женщин, прошедших химиотерапевтическое лечение по поводу гемобластозов, достаточно освещена в литературе. Отражена актуальность вопроса, намечены пути решения поставленной задачи. К сожалению, представленные в доступной литературе работы основаны на небольших по численности группах больных, данных о более масштабных исследованиях не найдено. Не представлены сведения о влиянии индивидуального гормонального и гинекологического статуса пациенток на возможные перспективы лечения. Нерешенным и актуальным является вопрос о выборе препаратов, наиболее подходящих для овариопротекции.

В клинике гематологии и интенсивной терапии ГНЦ РАМН во время проведения комбинированной терапии женщинам репродуктивного возраста, страдающим лимфогранулематозом, гонадопротективные мероприятия осуществляли одновременным назначением монофазных комбинированных ЭГП курсами по 3 мес с последующим перерывом в 1 нед. При наличии противопоказаний к применению половых стероидов было рекомендовано введение препаратов аналогов люлиберина. В результате этого овариопротективный эффект отмечен в 87% случаев. Подробно использованный нами алгоритм действия представлен на рисунке.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Л., Боровская Т. Г. // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. — Томск, 1992. — Т. 5. — С. 19—20.
2. Крымская М. Л. Климатический период. — М., 1989.
3. Кулакова В. И. Менопаузальный синдром. — М., 1996.
4. Машиковский М. Д. Лекарственные средства. — Харьков, 1997. — Т. 1—2.
5. Мельниченко Г. А., Беркетова Т. Ю., Рагозин А. К. Менопауза и постменопауза. — М., 1997.
6. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Шахламова М. Н. Современные методы контрацепции. — М., 1996.
7. Aisner J., Weirnik P. H. // J. clin. Oncol. — 1993. — Vol. 11. — P. 507—512.
8. Barton C., Waxman J. // Blood Rev. — 1990. — Vol. 4, N 3. — P. 187—195.
9. Bate D. A., Fung H., Mackillop W. // Cancer Lett. — 1985. — Vol. 28, N 2. — P. 213—221.
10. Bergquist C., Nillius S. J., Wide L. // Contracept. — 1979. — Vol. 19, N 5. — P. 497—504.
11. Blumelfeld Z., Haim N. // Ann. Oncol. — 1997. — Vol. 29, N 3. — P. 199—206.
12. Bokser L., Szendle B., Schally A. V. // Brit. J. Cancer. — 1990. — Vol. 61, N 6. — P. 861—865.
13. Bounfante V., Viviani S., Devyzy L. // International Symposium on Hodgkin's Lymphomas, 3-rd: Abstracts. — Koeln, 1995. — P. 88. — Abstr. 70.
14. Braunsfeld D. // Int. J. Psychiat. Med. — 1982. — Vol. 12. — P. 197—211.
15. Bulum C., Ayivi I., Linn S. et al. // Hum. Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1620—1626.
16. Cameron G. S., Ogg C. S. // Lancet. — 1972. — Vol. 1. — P. 1174—1176.
17. Chamber B. A., Collins J. M. Cancer chemotherapy. — Philadelphia, 1990.
18. Chapman R. M., Suitcliffe S. B., Malpas G. S. // J. A. M. A. — 1979. — Vol. 242. — P. 1877—1881.
19. Chapman R. M., Shalet S. M., Wide L. // Blood. — 1981. — Vol. 58. — P. 849—851.
20. Chapman R. M., Suitcliffe S. B., Malpas G. S. // J. A. M. A. — 1981. — Vol. 245. — P. 1323—1328.
21. Chapman R. M. // Amer. J. industr. Med. — 1983. — Vol. 4. — P. 149—161.
22. Chapman R. M. // J. clin. Oncol. — 1989. — Vol. 7. — P. 718—724.
23. Chin J., Drummond K. N. // J. Pediat. — 1974. — Vol. 84. — P. 825—830.
24. Choo C., Facy B. S., Chan S. J. et al. // Cancer. — 1985. — Vol. 55, N 10. — P. 2348—2352.
25. Clark S. T., Radford J. A., Orowther D. et al. // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13, N 1. — P. 134—139.
26. Collichio F., Pandya K. // Oncology-Hunting. — 1994. — Vol. 8, N 12. — P. 45—52.
27. Collichio F., Pandya K. // Ibid. — P. 45—52.
28. Comp P. C. // Int. J. Fertil. — 1997. — Vol. 42. — P. 170—176.
29. Damewood M. D., Grochow L. B. // Fertil. and Steril. — 1986. — Vol. 45, N 4. — P. 443—452.
30. David J., Cospard U., Gallian N. // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1990. — Vol. 163. — P. 420—423.
31. DeGroot L. G., Faiman C., Winter J. S. D. et al. // J. Pediat. — 1974. — Vol. 84. — P. 123—125.
32. DeGroot L. G. Endocrinology. — 2-nd Ed. — Philadelphia, 1989.
33. Familiari G., Coggiati A., Nottola S. T. et al. // Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8, N 12. — P. 2080—2087.
34. Fitzgerald C., Feichinger W., Spona J. et al. // Arch. Contracept. — 1994. — Vol. 10. — P. 5—18.
35. Forti G. // J. endocr. Invest. — 1988. — Vol. 11, N 10. — P. 745—754.
36. Frey E., Schulge S., Gadner H. // European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, 7-th. — Barcelona, 1997. — P. 40.
37. Gershenson D. M. // J. clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6, N 2. — P. 274.
38. Gonzalez B. D., Perez S. P., Ureta S. P. et al. // Prostate. — 1985. — Vol. 7. — P. 21—30.
39. Gozdasoglu S., Cavdar A. O., Babacan E. et al. // J. Chemother. — 1995. — Vol. 7, N 5. — P. 463—466.
40. Gradishar W. J., Schilsky R. L. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 1988. — Vol. 8, N 2. — P. 153—171.
41. Guillebaud J. // Brit. J. Fam. Pharm. — 1987. — Vol. 12, Suppl. 4. — P. 35—43.
42. Guillebaud J. // FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, 15-th. — Copenhagen, 1997.
43. Hillard P. A. // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1989. — Vol. 161. — P. 1412—1415.
44. Himelstein-Braw R., Reters H., Faber M. // Brit. J. Cancer. — 1978. — Vol. 38. — P. 82—87.
45. Hudson M. M., Greenwald C., Thompson E. et al. // J. clin. Oncol. — 1993. — Vol. 11, N 1. — P. 100—108.
46. Jarrell J., Young Lai E. V., Bau R. et al. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47. — P. 2340—2343.
47. Kreuser E. D., Xiros N., Heit H. // Blut. — 1986. — Vol. 53. — P. 243.
48. Kreuser E., Xiros N., Heimpel H. // Cancer Res. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 113, N 3. — P. 260—266.
49. Kreuser E. D., Felsenberg D., Behles C. et al. // Ann. Oncol. — 1992. — Vol. 3, Suppl. 4. — P. 105—110.
50. Kuhajda F. P. // Amer. J. Med. — 1982. — Vol. 72. — P. 759—767.
51. Labhart A. Clinical Endocrinology: Theory and Practice. — Berlin, 1986.
52. Lewis R. D., Dowling K. J. D. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P. 2975—2979.
53. Mackie E. J., Radford M., Shalet S. M. // Med. Pediat. Oncol. — 1996. — Vol. 27, N 2. — P. 74—78.
54. Menashe Y., Pearlstone A. C., Surrey E. S. // J. Reprod. Med. — 1996. — Vol. 41, N 3. — P. 207—210.
55. Mortin D., Pan R. // Schweiz. Rundsch. Med. Prox. — 1993. — Vol. 10, N 82 (32). — P. 851—853.
56. Newton J. R. // Hum. Reprod. Update. — 1995. — Vol. 1, N 3. — P. 231—263.
57. Nicosia S. V., Path M. S., Matus-Ridley M. // Cancer. — 1985. — Vol. 55. — P. 2364—2372.



58. *Ortin T. T. S., Shostak C. A.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 19. — P. 873–880.
59. *Pearce J., Hawton K., Blake F. et al.* // *Brit. J. Psychiat.* — 1995. — Vol. 167, N 2. — P. 163–173.
60. *Pennisi A. J., Grushkin C. M., Liberman E.* // *Amer. J. Dis. Child.* — 1975. — Vol. 129. — P. 315–318.
61. *Poliack J.* *A Handbook of Essential Drugs and Regimens in Hematological Oncology.* — Harwood, 1991.
62. *Ratcliffe M. A., Lanham S. A., Reid D. M.* // *Hematol. Oncol.* — 1992. — Vol. 10, N 3–4. — P. 181–187.
63. *Rosenbaum H.* // *Rev. franç. Gynec. Obstet.* — 1988. — Vol. 83. — P. 449–452.
64. *Schilsky L., Serius R., Hubert R. et al.* // *Amer. J. Med.* — 1981. — Vol. 71. — P. 552–556.
65. *Shalet S. M.* // *Cancer Treat. Rev.* — 1980. — Vol. 7. — P. 141.
66. *Show G., Killick S., Elstein M.* // *Brit. J. Fam. Pharm.* — 1992. — Vol. 18. — P. 76–78.
67. *Sorbrino L. G., Levine P. T., De Coti R. S.* // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1971. — Vol. 109. — P. 135–139.
68. *Spirty S.* // *Cancer.* — 1948. — Vol. 1. — P. 383.
69. *Stillmann R. J., Schinfeld J. S., Schiff J. et al.* // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1981. — Vol. 139. — P. 62–66.
70. *Szarewski A., Guillebaud J.* // *Brit. med. J.* — 1991. — Vol. 302. — P. 1224–1226.
71. *Teslik L., Horesni J.* // *European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology, 7-th.* — Barcelona, 1997. — P. 105.
72. *Uldall P. R., Kerr D. V. S., Tacchi D. et al.* // *Lancet.* — 1972. — Vol. 1. — P. 693–694.
73. *Van der Vange N.* // *Contemporary Obstetrics and Gynaecology* / Eds G. Chamberlain. — London. — P. 315–326.
74. *Warne G. L., Fairley K. F., Hobbs J. B. et al.* // *New Engl. J. Med.* — 1973. — Vol. 289. — P. 1159.
75. *Waxman J. H. X., Terry Y. A.* // *Brit. med. J.* — 1982. — Vol. 285. — P. 1612–1613.
76. *Waxman J.* // *Balliere's Clin. Hem.* — 1987. — Vol. 1. — P. 1.

Поступила 26.11.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1999

УДК 616.136.6+616.146.3]-073.9(048.8)

*П. С. Ветшев, С. А. Кондрашин, М. Т. Миннибаев*

## АНГИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Клиника факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — проф. С. А. Дадвани) ММА им. И. М. Сеченова

Современная диагностика и адекватное лечение различных заболеваний надпочечников являются одной из важнейших проблем клинической эндокринологии. Особенности топографического расположения надпочечников, возможности вненадпочечниковой локализации опухолей, широкий спектр клинических проявлений, а иногда и отсутствие таковых, часто небольшие размеры объемных образований — все это делает диагностику заболеваний надпочечников далеко не легкой задачей [1, 6, 13, 16, 17, 21, 26]. В диагностическом алгоритме важное значение имеют постановка топического диагноза, выявление характера и степени морфологических изменений в надпочечниках и по возможности наиболее точная оценка их функциональной активности с целью определения оптимальной тактики лечения и прогноза. В связи с широким внедрением в клиническую практику современных высокоинформативных методов исследования (полипозиционное УЗИ с цветным доплеровским картированием, тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ, стандартная компьютерная томография — КТ, спиральная КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ и др.) ангиографические методики топической диагностики отошли на второй план, а показания к их применению несколько сузились [3, 23, 56]. Вместе с тем во многих диагностически сложных наблюдениях вышеуказанные неинвазивные методы в полной мере не удовлетворяют требованиям хирургов в плане уточнения распространенности опухолевого поражения, органной принадлежности, степени инвазии окружающих органов и анатомических структур. Кроме того, наравне с топической диагностикой у ряда больных важное значение имеет оценка функциональной активности пораженного

надпочечника [1–3, 13, 20, 80]. В связи с этим несомненный интерес представляет использование методик, основанных на определении уровня гормонов и их метаболитов в крови, оттекающей от правого и левого надпочечников, что позволяет объективно оценить их функциональную активность [3, 20]. Поэтому в первую очередь необходимо определить место инвазивных ангиологических методик в современном алгоритме диагностики заболеваний надпочечников, что качественно повысит уровень дифференциально-диагностического поиска.

Применяемые в клинической практике ангиологические методы диагностики при заболеваниях надпочечников можно классифицировать следующим образом:

### А. Методы топической диагностики

I. Артериальные: 1) брюшная аортография; 2) селективная почечная артериография; 3) селективная надпочечниковая артериография.

II. Венозные: 1) нижняя каваграфия; 2) селективная почечная флебография; 3) селективная флебография надпочечниковых вен.

### Б. Методы функциональной диагностики

I. Определение уровня гормонов и их метаболитов при взятии крови: 1) неселективном — из нижней полой вены; 2) полуселективном — из области устья надпочечниковых вен; 3) селективном — из надпочечниковых вен.

Топической диагностике заболеваний надпочечников посвящено большое количество работ, и этот вопрос на современном этапе развития меди-