

# Oxford Handbook of Reproductive Medicine and Family Planning

Second edition

## **Enda McVeigh**

Senior Fellow in Reproductive Medicine  
University of Oxford, UK

## **Professor John Guillebaud**

Emeritus Professor of Family Planning  
and Reproductive Health  
University College London, UK

## **Professor Roy Homburg**

Professor of Reproductive Medicine  
Homerton University Hospital  
Queen Mary, London University, UK  
and Barzili Medical Centre, Ashkelon, Israel

# Репродуктивная медицина и планирование семьи

Практическое руководство

Энда МакВэй  
Джон Джиллбоуд  
Рой Хамбэг

*Перевод с английского*

*Под ред. проф. В.Н.Прилепской, акад. РАН Г.Т.Сухих*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2016

УДК 618.2:613.888

ББК 57.12

М15

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Книга предназначена для медицинских работников.*

*Перевод с английского: А.О.Дяченко.*

## МакВэй Э.

М15      **Репродуктивная медицина и планирование семьи: Практическое руководство / Энда МакВэй, Джон Джиллоуд, Рой Хамбэг ; под ред. проф. В.Н.Прилепской, акад. РАН Г.Т.Сухих ; пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 368 с. : ил.**

ISBN 978-5-00030-365-8

Данная книга является Оксфордским практическим руководством и объединяет в себе два крупных раздела современной гинекологической эндокринологии: репродуктивную медицину и планирование семьи. Первая часть книги посвящена общим вопросам репродуктологии и гормональной регуляции женской половой системы, нарушениям репродуктивной функции женщины в разные периоды ее жизни и вспомогательным репродуктивным технологиям. Вторая часть содержит информацию о фертильности и современных методах предотвращения зачатия.

Руководство предназначено для врачей-гинекологов амбулаторного звена, а также студентов медицинских вузов и факультетов, интересующихся вопросами гинекологической эндокринологии.

Второе издание книги **Oxford Handbook of reproductive medicine and family planning** вышло на английском языке в 2013 г. Перевод опубликован по контракту с издательством Oxford University Press

УДК 618.2:613.888

ББК 57.12

ISBN 978-0-19-965068-2

© Oxford University Press 2013. «Oxford Handbook of reproductive medicine and family planning, Second Edition» was originally published in English in 2013. This translation is published by arrangement with Oxford University Press

ISBN 978-5-00030-365-8

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2016

## Предисловие к первому изданию

Репродуктивная медицина в XXI в. стала быстро развивающейся, представляющей огромный научный интерес областью, которая, одновременно являясь подразделом акушерства и гинекологии, сама включает в себя эмбриологию и андрологию, сестринский уход, эндокринологию, социальные науки и репродуктологию, а также практическую этику и право.

30 лет назад, когда я начал знакомиться с этой областью знаний, все разнообразные проблемы, описанные в данной книге, умещались в одном учебнике, который мог обобщенно называться «Гинекологическая эндокринология» или просто «Гинекология». С тех пор произошел серьезный прорыв в понимании этих проблем и методах их лечения, в основе которого лежало развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и эндоскопической хирургии. Прорыв не ограничился только клинической составляющей этой области знаний. Глубокое изучение функционирования яичника и развития организма человека на ранних этапах стало беспрецедентным шагом, усовершенствовавшим наше понимание биологических основ репродуктологии. Все это в сочетании с расширяющимися горизонтами развития репродуктивных и клеточных технологий, испытываемых на животных, привело к быстрому «созреванию» научных взглядов. Масштаб и разнообразие вопросов, рассматриваемых в рамках репродуктивной медицины, на данный момент настолько велики, что большинство врачей в своей повседневной практике не охватывают их целиком. Однако важно помнить, что целостное описание проблем репродуктивной медицины делает информацию более доступной для обучающихся и других читателей (неважно, кем они являются). Это позволяет им понять масштабы и разнообразие изучаемой области.

Из названия данной книги становится ясно, что планирование семьи в ней вынесено в отдельную часть, так как это совершенно самостоятельная область знаний. Однако во многих отношениях оно является неотъемлемой составляющей репродуктивной медицины. В практическом плане такое разделение понятий оправдано тем, что из всего огромного сообщества врачей, занимающихся репродуктивной медициной и планированием семьи, часть больше практикует в области репродуктивной медицины, а другая часть, наоборот, в основном занимается проблемой планирования семьи. При этом и та, и другая группа врачей извлекут большую пользу из книги, в которой эти области знаний представлены в полном масштабе, поэтому данное руководство предназначено для обеих групп.

Это издание позволит читателям ознакомиться со всем спектром интересующих их проблем. Логично, что генетические факторы развития и основы структурного развития репродуктивной системы вместе с ее аномалиями являются в данной книге отправной точкой, после которой наступает время для рассмотрения биологических основ процесса репродукции. Подобным образом авторы последовательно осветят и другие темы – с жизненного

цикла женщины, включая менархе и заболевания подросткового возраста, через главы, описывающие яичниковый цикл и менструации. После описания менструального цикла авторы коснутся его функциональных нарушений: как особенностей самого цикла, так и интенсивности кровотечений, а также нарушений цикла, связанных с воздействием андрогенов. Наконец, после полного описания репродуктивного цикла женщины речь пойдет о менопаузе и лечении ее проявлений. Важная информация будет дана о двух основополагающих проблемах – бесплодии и планировании семьи – каждой из них посвящены несколько глав.

В те годы, когда я был главным редактором журнала *Human Reproduction*, я стремился к тому, чтобы мы охватывали все аспекты этой области знаний. Я безмерно рад видеть, что авторы данной книги использовали тот же подход. По мере фрагментации знаний и создания все новых и новых специальностей в рамках репродуктивной медицины появляется все больше врачей, которые сконцентрировали свое внимание на проблеме бесплодия и ВРТ, в то время как другие могут заниматься главным образом проблемой эндометриоза и боли или пострепродуктивным периодом, периодом менопаузы и заместительной гормональной терапией (ЗГТ). Очень важно, что все они обладают глубокими знаниями, учитывая, что область применения наших знаний может быть шире, чем узкая специальность. Данное руководство написано авторами с международной репутацией и может служить источником информации как для студентов, так и для специалистов.

Профессор David H. Barlow  
Главный врач и профессор  
репродуктивной медицины  
Университета Глазго

## Отказ от ответственности и заявление о конкурирующих интересах авторов

В этой книге представлены личные мнения авторов, по мере возможности подтверждаемые опубликованными и в некоторых случаях неопубликованными данными. Если эпидемиологических или других данных по тематике нет (это бывает редко), дается клиническая рекомендация, максимально практичная и соответствующая реальности, созданная на основе мнения авторов о сведениях из других источников, пока не будет получено больше дополнительной информации. Сюда могут относиться мнения экспертных комиссий и выдержки из действующих клинических руководств. В некоторых случаях рекомендации, приведенные в данном руководстве, могут заметно отличаться от этих мнений. Как правило, это происходит по причинам, описанным в тексте (с учетом постоянного развития медицинских знаний и практики), либо связанным с датой публикации книги. Работники сферы здравоохранения должны осознавать, что они несут полную ответственность за своих пациентов, поэтому они обязаны удостовериться, что любое практическое использование информации, полученной из этой книги, применимо к конкретным обстоятельствам, с которыми они сталкиваются.

### Заявление о конкурирующих интересах

Авторы получили денежные выплаты от производителей фармацевтической продукции за научно-исследовательские проекты, лекции, консультативную работу и для покрытия сопутствующих расходов.

Энда МакВэй,  
Джон Джиллбоуд,  
Рой Хамбэг

# Содержание

## Часть 1 Репродуктивная медицина

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 1  | Половая дифференциация  | 17  |
| 2  | Стероидные гормоны  | 28  |
| 3  | Менархе и подростковая гинекология  | 35  |
| 4  | Яичники и менструальный цикл  | 42  |
| 5  | Синдром поликистозных яичников  | 51  |
| 6  | Гирсутизм и вирилизация   | 60  |
| 7  | Аменорея и олигоменорея   | 70  |
| 8  | Привычное невынашивание беременности  | 82  |
| 9  | Менопауза и заместительная гормональная терапия   | 91  |
| 10 | Основные рекомендации женщинам, беспокоящимся о длительно не наступающей беременности         | 104 |
| 11 | Определение бесплодия   | 108 |
| 12 | Диагностика нарушений фертильности  | 111 |
| 13 | Стратегии лечения нарушений фертильности  | 123 |
| 14 | Мужское бесплодие   | 130 |
| 15 | Индукция овуляции   | 137 |
| 16 | Заболевания матки и маточных труб   | 151 |
| 17 | Медикаментозное и хирургическое лечение эндометриоза  | 157 |
| 18 | Внутриматочная инсеминация  | 168 |
| 19 | Экстракорпоральное оплодотворение и связанные с ним вспомогательные репродуктивные технологии | 173 |

## Часть 2 Контрацепция и планирование семьи

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 20 | Фертильность и ее сохранение              | 193 |
| 21 | Мужская контрацепция                      | 212 |
| 22 | Вагинальные методы контрацепции           | 218 |
| 23 | Комбинированная гормональная контрацепция | 223 |
| 24 | Таблетки, содержащие только прогестины    | 276 |
| 25 | Инъекционные контрацептивы                | 288 |
| 26 | Имплантационная контрацепция              | 301 |

|    |                             |            |
|----|-----------------------------|------------|
| 27 | Внутриматочная контрацепция | <b>312</b> |
| 28 | Посткоитальная контрацепция | <b>335</b> |
| 29 | Стерилизация                | <b>346</b> |
| 30 | Особые положения            | <b>354</b> |
|    | Приложение                  | <b>362</b> |



# Репродуктивная медицина

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 1  | Половая дифференциация  | 17  |
| 2  | Стероидные гормоны  | 28  |
| 3  | Менархе и подростковая гинекология  | 35  |
| 4  | Яичники и менструальный цикл  | 42  |
| 5  | Синдром поликистозных яичников  | 51  |
| 6  | Гирсутизм и вирилизация   | 60  |
| 7  | Аменорея и олигоменорея   | 70  |
| 8  | Привычное невынашивание беременности  | 82  |
| 9  | Менопауза и заместительная гормональная терапия   | 91  |
| 10 | Основные рекомендации женщинам, беспокоящимся о длительно не наступающей беременности         | 104 |
| 11 | Определение бесплодия   | 108 |
| 12 | Диагностика нарушений фертильности  | 111 |
| 13 | Стратегии лечения нарушений фертильности  | 123 |
| 14 | Мужское бесплодие   | 130 |
| 15 | Индукция овуляции   | 137 |
| 16 | Заболевания матки и маточных труб   | 151 |
| 17 | Медикаментозное и хирургическое лечение эндометриоза  | 157 |
| 18 | Внутриматочная инсеминация  | 168 |
| 19 | Экстракорпоральное оплодотворение и связанные с ним вспомогательные репродуктивные технологии | 173 |

# Половая дифференциация

- Ключевые этапы половой дифференциации плода [18](#)
- Ген **SRY** [19](#)
- Другие гены, участвующие в дифференциации пола [20](#)
- Нарушения эмбрионального развития – интерсексуальные состояния [20](#)
- Гермафродитизм [23](#)
- Аномалии мюллеровых протоков [24](#)
- Кисте-стоп-генитальный синдром [26](#)
- Неполная регрессия вольфовых протоков [27](#)
- Дополнительная информация [27](#)

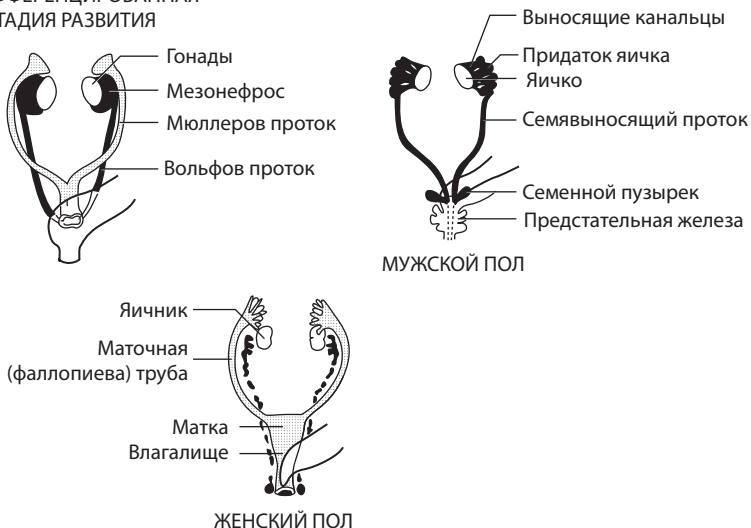
## Ключевые этапы половой дифференциации плода

Генетически пол определяется еще в момент зачатия по наличию или отсутствию Y-хромосомы в зиготе. После 6-й недели эмбриогенеза этот фактор направит развитие плода по одному из двух стандартных путей – мужского или женского пола (рис. 1.1).

- 3-я неделя: эмбриональные зародышевые клетки в энтодерме желточного мешка.
- 5–6-я неделя: зародышевые клетки мигрируют в генитальный гребень (который в будущем станет гонадами).
- 6-я неделя: вокруг зародышевых клеток формируются примитивные зародышевые тяжи. Образуются два мюллеровых (или парамезонефральных) и два вольфовых (или мезонефральных) протока.
- 6-я неделя: на каудальном конце зародыша формируется клоакальная мембрана, отделяющая переднюю мочеполовую часть от задней анальной части.
- 7-я неделя: мочеполовая часть клоакальной мембраны, половой бугорок, уrogenитальные складки, а также боковой и губно-мошоночный валики в последующем будут дифференцироваться в наружные половые органы.

После окончания дифференциации гонад наличие или отсутствие выработки половых гормонов и других зародышевых факторов определяет раз-

### НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ СТАДИЯ РАЗВИТИЯ



**Рис. 1.1.** Ключевые этапы половой дифференциации у плода.

витие мюллеровых протоков, вольфовых протоков и наружных половых органов. Яички секретируют андрогены, которые стимулируют развитие наружных половых органов по мужскому типу и формирование семявыносящих протоков, семенных пузырьков и придатков яичка за счет слияния вольфовых протоков с обеих сторон. Яички также выделяют антимюллеров гормон (АМГ; также известный под названием «ингибирующее вещество Мюллера»), который вызывает регрессию мюллеровых протоков. Яичники во внутриутробном периоде не выделяют андрогены или АМГ, вследствие чего происходит развитие наружных половых органов по женскому типу, рост мюллеровых протоков и самопроизвольная регрессия вольфовых протоков.

- Гонады до 7–8 нед. внутриутробного периода недифференцированы.
- Представлены двойной системой протоков.
- Первыми формируются вольфовы протоки.
- На 6-й неделе внутриутробного развития сбоку от вольфовых протоков образуются мюллеровы протоки.
- Вольфовы протоки подвергаются дегенеративным изменениям.
- Из мюллеровых протоков образуются:
  - из краниальных концов – маточные трубы;
  - из каудальных концов – матка.
- Приблизительно к 9-й неделе внутриутробного развития становится различимой шейка матки.
- К 17-й неделе формируется миометрий.

## Ген SRY

Наличие или отсутствие гена *SRY* (англ. sex-determining region of the Y chromosome – определяющая пол область Y-хромосомы) в конце 6-й недели внутриутробного периода определяет путь развития недифференцированных гонад: их формирование по мужскому (яички) или женскому (яичники) типу.

Ключевые сведения о гене *SRY*:

- Ген является негистоновым белком из группы HMG\* семейства ДНК-связывающих белков.
- Основной ген, контролирующий выбор пути образования яичек.
- ДНК/РНК-связывающий белок.
- Молекулярные мишени неизвестны.
- Ускоряет каскад экспрессий генов, требующихся для формирования яичек.

\* High mobility group – негистоновые хромосомные белки, обладающие высокой скоростью при электрофорезе.

не только для образования стероидных гормонов, но и для регуляции их клеточных и физиологических эффектов.

## Реакции биосинтеза стероидных гормонов

Конкретный класс стероидных гормонов, синтезируемый определенным типом клеток, определяется наличием рецепторов для пептидных гормонов, их ответом на стимуляцию пептидными гормонами и генетически обусловленным составом ферментов. В таблице 2.1 показано, какие пептидные гормоны ответственны за стимуляцию синтеза отдельных стероидных гормонов.

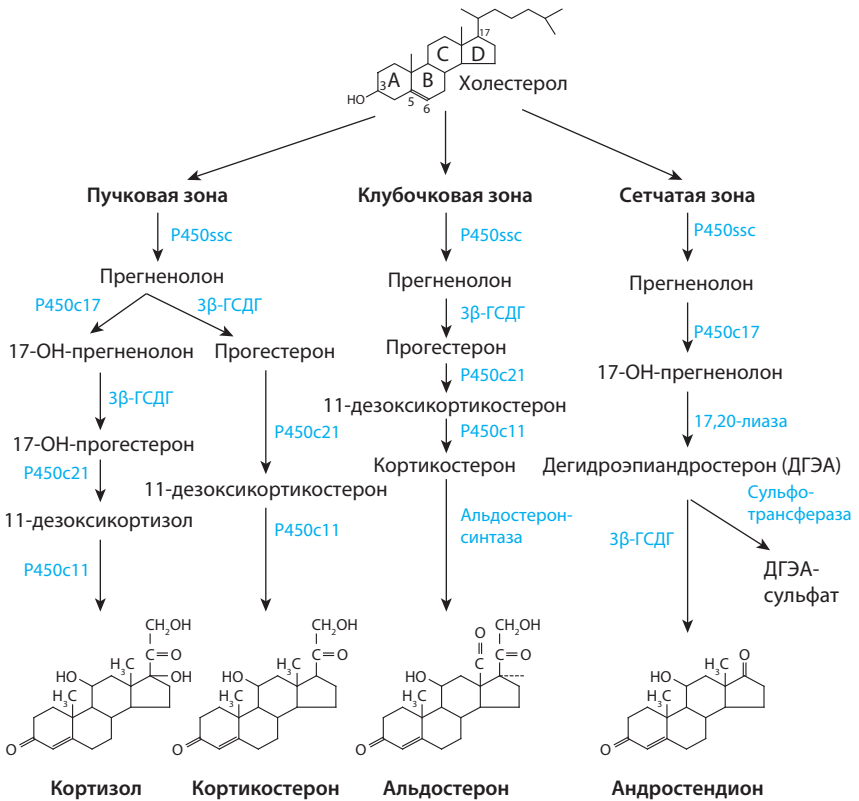
Первой реакцией в превращении холестерина в 18-, 19- и 21-углеродные стероиды является отщепление 6-углеродного фрагмента от молекулы холестерина. Это иницирующая, регулирующая, скорость-лимитирующая реакция в биосинтезе стероидов. Ферментная система, участвующая в этом процессе, известна как P450-связанный фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина (P450<sub>ssc</sub>), или десмолаза. Данный фермент обнаруживается в митохондриях стероидпродуцирующих клеток и в совсем незначительных количествах – в других клетках человеческого организма.

## Стероидные гормоны коры надпочечников

Кора надпочечников ответственна за синтез трех основных классов стероидных гормонов: глюкокортикоидов, регулирующих метаболизм углеводов; минералокортикоидов, участвующих в регуляции уровней натрия и калия в человеческом организме; андрогенов, чьи эффекты схожи с таковыми у стероидных гормонов, синтезируемых в половых железах мужчин (рис. 2.2). Недостаточность функции надпочечников, известная как болезнь Аддисона, при отсутствии заместительной стероидной терапии в течение 1–2 нед. может привести к летальному исходу. Кора надпочечников состоит из трех основных зон: клубочковой, пучковой и сетчатой. Несмотря на то что путь синтеза прегненолона во всех трех зонах коры схож, эти зоны и гистологически, и по ферментному составу сильно различаются: синтез определенного стероидного гормона может происходить только в тех клетках, которые имеют соответствующий набор ферментов.

**Таблица 2.1.** Пептидные гормоны и связанные с ними стероидные гормоны

| Пептидный гормон                   | Стероидный гормон         |
|------------------------------------|---------------------------|
| ЛГ                                 | Прогестерон и тестостерон |
| Адренокортикотропный гормон (АКТГ) | Кортизол                  |
| ФСГ                                | Эстрадиол                 |
| Ангиотензин II/III                 | Альдостерон               |

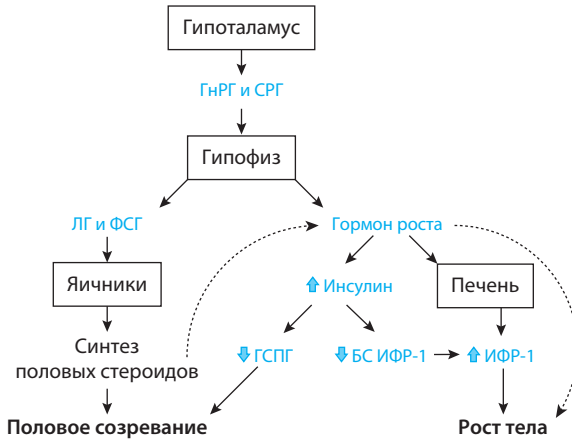


**Рис. 2.2.** Синтез различных стероидных гормонов надпочечников из холестерина. 3β-ГСДГ – 3β-гидроксистероиддегидрогеназа; ДЭА – дегидроэпиандростерон; ДЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат.

### Регуляция синтеза стероидных гормонов коры надпочечников

АКТГ, вырабатываемый гипоталамусом, участвует в регуляции синтеза гормонов пучковой и сетчатой зон (рис. 2.3). Связывание АКТГ с его рецепторами на плазматической мембране приводит к активации аденилатциклазы и образованию вторичного мессенджера – циклического аденозинмонофосфата. Влияние АКТГ на синтез кортизола особенно важно, так как на этом основана классическая петля обратной связи, участвующая в регуляции количества циркулирующих в плазме кортикотропин-рилизинг-гормона, АКТГ и кортизола.

Секреция минералокортикоидов в клубочковой зоне активируется совершенно иным механизмом. Ангиотензин II и ангиотензин III, образующиеся под воздействием почечной протеазы – ренина – из ангиотензиногена



**Рис. 3.1.** Центральные элементы, органы-мишени и механизмы обратной связи, входящие в состав системы гипоталамус–гипофиз–половые железы.

дине утра (так как для их синтеза требуется реакция ароматизации). Овуляторные циклы появляются через 2 года после менархе.

Импульсный режим секреции ФСГ не имеет дневной вариабельности ни на одном из этапов. Отмечается небольшой прирост амплитуды по мере полового созревания, однако частота секреции не меняется.

## Этапы полового созревания

Согласно классификации Таннера–Маршалла (табл. 3.1 и рис. 3.2), развитие молочных желез и оволосение лобка у девушек проходит 5 стадий:

- Вторичные половые признаки появляются у 95% девочек между 8,5 и 13 годами.
- Развитие молочных желез происходит между 10 и 12,5 годами (средний возраст развития молочной железы до стадии II – 12,5 лет).
- Оволосение лобка обычно начинается через 6 мес. после начала роста молочных желез, хотя в трети случаев может опережать этот процесс.
- Через 1 год происходит резкий скачок роста.
- Менархе появляется в 12–15 лет, по мере угасания скачка роста и развития (в среднем в 13 лет).

## Преждевременное половое созревание

Преждевременным половым созреванием считается его начало на 2 стандартных отклонения ранее среднего возраста: младше 8 лет для девочек и младше 9 – лет для мальчиков. Распространенность этого нарушения – 1 на 5000–10 000 детей.

**Таблица 3.1.** Классификация Таннера–Маршалла

| Стадия | Молочные железы   | Оволосение лобка  |
|--------|---|---|
| I      | Препубертатная молочная железа, только выступание сосков  | Волосы на лобке отсутствуют   |
| II     | Молочная железа начинает уплотняться, соски приподнимаются, выступают над поверхностью грудной клетки, их диаметр увеличивается | Редкие длинные волосы, в основном на половых губах  |
| III    | Дальнейшее увеличение молочной железы без выделения ее контуров   | Грубые темные волосы, более вьющиеся, распространяющиеся по лобку   |
| IV     | Ареола и сосок выступают в виде второго конуса над уровнем груди  | Волосы «взрослого» типа, не распространяющиеся на медиальную поверхность бедер                                |
| V      | Взрослые контуры молочной железы, над поверхностью груди выступает только ареола  | Волосы «взрослого» типа, с горизонтальной верхней границей и распространением на медиальную поверхность бедер |

### Причины преждевременного полового созревания

- Идиопатическое: семейный анамнез, увеличение массы тела/ожирение отмечаются у 74% девочек (60% мальчиков). Стимулировать секрецию ГнРГ может TGF $\alpha$ .
- Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта (пятна типа «кофе с молоком» на коже и полиостотическая фиброзная дисплазия).
- Стероидпродуцирующие опухоли надпочечников или яичников, синдром Пейтца–Егерса.
- Объемные образования головного мозга: внутричерепные поражения (опухоль, гидроцефалия, сосудистые мальформации, лучевое поражение, травма) – следует заподозрить объемное образование, если пациент младше 3 лет.
- Пероральный прием экзогенных эстрогенов.

Лечение преждевременного полового созревания должно начинаться с исключения объемного образования. Для подавления системы гипоталамус–гипофиз–половые железы можно использовать агонисты ГнРГ (депо-препараты). Важно оценить костный возраст (по костям запястья), чтобы спрогнозировать заращение эпифизов. Для девочек может оказаться эффективным назначение препаратов гормона роста, хотя их применение должно зависеть от возраста пациентки.