



Библиотека
врача-специалиста

Гинекология
Эндокринология

И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович,
М.А. Геворкян, Е.И. Манухина

Гинекологическая ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Клинические лекции

4-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Лекция 1. Методы исследования в гинекологической эндокринологии	8
Лекция 2. Структура и функции репродуктивной системы	20
Лекция 3. Гормональная контрацепция	42
Лекция 4. Аменорея	68
Лекция 5. Аномальные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия	96
Лекция 6. Предменструальный синдром	121
Лекция 7. Синдром гиперпролактинемии	134
Лекция 8. Врожденная дисфункция коры надпочечников	146
Лекция 9. Синдром поликистозных яичников	160
Лекция 10. Метаболический синдром	186
Лекция 11. Медикаментозная терапия андрогензависимых дерматопатий	206
Лекция 12. Эндометриоз	220
Лекция 13. Вспомогательные репродуктивные технологии	241
Лекция 14. Климактерический синдром	251
Лекция 15. Механизмы формирования и принципы патогенетической терапии функциональных кист	273
Лекция 16. Доброкачественные дисгормональные заболевания молочных желез	280

Лекция 1

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Для диагностики причин нарушений функции репродуктивной системы (РС) и оценки эффективности терапии современная клиника располагает методами определения гормонов и их предшественников, а также инструментальными методами, позволяющими оценить анатомические параметры гипофиза, надпочечников, яичников. Из всех методов врач должен использовать наиболее информативные, чтобы сократить время обследования и его стоимость. Сузить круг необходимых исследований помогают данные анамнеза и осмотра. Использовать рациональную схему опроса, которая позволяет пациентке сообщать только полезную информацию, рекомендуется строить следующим образом:

- основная жалоба;
- сопутствующие жалобы;
- перенесенные гинекологические заболевания и операции;
- менструальная и репродуктивная функции, характер контрацепции;
- соматические и другие заболевания;
- образ жизни, вредные привычки, условия труда и быта;
- семейный анамнез, наследственность;
- история настоящего заболевания и характер терапии.

Опыт показывает, что почти у половины больных правильно собранный анамнез позволяет поставить предварительный диагноз и определить уровень поражения РС и запланировать последовательность применения методов диагностики.

Осмотр. Почти все ткани организма содержат рецепторы к стероидным гормонам. Но есть ткани-мишени, содержащие наибольшее число рецепторов. В этих тканях половые стероиды вызывают определенные изменения, позволяющие при осмотре выявить и даже оценить их действие. Ткани-мишени принято делить на репродуктивные и нерепродуктивные. Действие на репродуктивные мишени хорошо известно и многократно описано: например, действие эстрогенов, прогестерона,

андрогенов на внутренние, наружные половые органы и молочные железы (МЖ). Влияние на нерепродуктивные ткани-мишени (кожа, жировая, костная и мышечная ткани), как правило, привлекает меньше внимания врачей, кроме, пожалуй, характера оволосения.

Осмотр следует начинать с **оценки телосложения**, так как кости являются мишенью для половых стероидов. Эстрогены и в большей степени андрогены стимулируют остеосинтез и обеспечивают скачок роста в начале пубертатного периода (адренархе). Эстрогены ускоряют окостенение зон роста трубчатых костей и способствуют прекращению роста. Евнухоидный (инфантильный) морфотип свидетельствует о гипофункции яичников и характерен при задержке полового развития (ЗПР). Низкорослость в сочетании с длинным туловищем и относительно короткими конечностями указывает на раннее прекращение роста в длину, что характерно для раннего и даже преждевременного полового развития. Диспропорциональное телосложение характерно для дисгенезии гонад (ДГ).

Жировая ткань — это не только мишень для половых гормонов, но и место синтеза тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ) и эстрогенов, а также белкового гормона — лептина, регулирующего пищевое поведение.

Для количественной оценки жировой ткани и характера ее распределения используют очень простые методы. Степень ожирения определяется по индексу массы тела (ИМТ). Это отношение веса в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Нормальным для женщины репродуктивного возраста считается ИМТ 20–25; превышение массы тела до 26–30 можно рассматривать как избыточную; 31–35 — первую степень ожирения; 36–40 — вторую степень, ИМТ более 40 указывает на третью-четвертую степень ожирения. Характер ожирения определяется соотношением окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ): ОТ/ОБ. Если этот показатель менее 0,85 — характер ожирения женский, если более 0,85 — мужской или висцеральный, поскольку жировая ткань располагается в основном в области большого сальника и мезентерии внутренних органов. С увеличением степени висцерального ожирения возрастает риск развития метаболического синдрома (МС). Для висцерального ожирения характерна гиперандрогения (ГА), поскольку в жировой ткани (адипоцитах) образуются андрогены — тестостерон и ДГТ. Вследствие ГА возможны нарушения менструальной и репродуктивной функции.

Кожа является зеркалом эндокринной системы. Гладкая, чистая, эластичная кожа свидетельствует о достаточном уровне эстрогенов. О ГА можно судить по признакам так называемой **андрогензависимой**

дерматопатии. К ней относятся гипертрихоз — стержневые волосы на андрогеннезависимых областях тела (спина, грудь, крестец); гирсутизм на андрогензависимых областях (лицо, голени, белая линия живота, промежность). Избыточное оволосение оценивают по шкале Ферримана—Галвея, которой пользуются редко в силу ее громоздкости. Упрощенная шкала оценки избыточного оволосения представлена в конце лекции (табл. 1.4). О ГА свидетельствуют множественные *acnae vulgaris* (нагноившиеся сальные железы), широкие поры, жирная кожа. Как правило, при опросе выясняется, что менструальный цикл у таких женщин имеет неустойчивый характер.

Красные полосы растяжения на коже указывают на гиперпродукцию кортизола, характерную для заболевания надпочечников. Пастозная, сухая, бледная кожа указывает на гипофункцию щитовидной железы. Гиперпигментация в области трущихся частей кожи на внутренней поверхности бедер или под МЖ [«нигроидный акантоз» — свидетельство инсулинорезистентности (ИР) и нарушения толерантности к глюкозе].

Перечисленные изменения кожи указывают на эндокринные заболевания, которые могут быть причиной нарушения функции РС. Гинеколог-эндокринолог на основании осмотра должен предположить причину нарушения менструальной функции.

Определение гормонов. Определение эстрогенов и прогестерона у женщин с регулярным циклом как при наличии гирсутизма, так и без него особой диагностической ценности не имеет. Хотя по укоренившейся традиции, особенно при обследовании по поводу бесплодия, назначают эти исследования на 5-й и 22-й день цикла. О достаточном количестве эстрогенов свидетельствуют наличие прозрачной слизи в наружном зеве шейки матки (феномен зрачка) и растяжимость слизи более 9 см.

Циклические процессы в эндометрии и яичниках, регистрируемые с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), гораздо точнее позволяют определить уровень эстрогенов и прогестерона, чем их количественное определение в крови. Так, наличие доминантного фолликула диаметром 18 ± 2 мм при регулярном цикле на 12–14-й день от начала месячных указывает на достаточный уровень эстрогенов. На это же указывает толщина М-эхо 8–12 мм в те же дни цикла. О достаточном уровне прогестерона свидетельствуют эхоскопическая картина желтого тела и толщина эндометрия 10–14 мм на 20–22-й день цикла. Совокупность этих данных указывает на овуляторный характер цикла и позволяет исключить ановуляцию как причину бесплодия. Наличие желтого тела подтверждают данные доплерометрии сосудов яичников.

Развитие сосудистой сети вокруг желтого тела происходит параллельно с нарастанием секреции прогестерона.

Для расчета времени овуляции необходимо ежедневное определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), что в практической деятельности весьма затруднительно. Гормональный мониторинг овуляции производится, как правило, в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В повседневной практике **для определения времени овуляции можно использовать следующие показатели:**

- диаметр доминантного фолликула 18 ± 2 мм;
- толщина эндометрия 8–10 мм;
- растяжение цервикальной слизи более 9 см;
- скопление слизи в наружном зеве шейки матки (феномен зрачка).

О произошедшей овуляции можно судить по наличию жидкости позади матки, появлению гипозоженной зоны, расположенной между срединным М-эхо и миометрием, при толщине М-эхо 10–14 мм.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ

Функциональные пробы при первичной и вторичной аменорее проводят с целью определения степени недостаточности эстрогенной функции яичников и резервных возможностей РС.

Проба с гестагенами: таблетированные гестагены дидрогестерон (Дюфастон[▲]) 20 мг/сут, интравагинальный прогестерон (Утрожестан[▲]) в дозе 200 мг/сут в течение 10 дней. Проба положительная: менструальноподобные выделения через 2–7 дней после прекращения приема препаратов — дефицит эстрогенов незначительный, дефицит прогестерона; маточная форма аменореи исключена. Проба отрицательная — значительный дефицит эстрогенов или маточная форма аменореи.

Проба с эстрогенами и гестагенами: препараты эстрогенов эстрадиол (Эстрофем[▲], Прогинова[▲]) в дозе 0,2 и 4 мг/сут в течение 10 дней, после чего назначают гестагены по схеме, представленной ранее. Проба положительная: менструальноподобные выделения через 2–7 дней после отмены препаратов — выраженный дефицит эстрогенов; маточная форма аменореи исключена. Проба отрицательная — маточная форма аменореи.

Проба с кломифеном проводится после самостоятельной или индуцированной половыми гормонами менструальной реакции с 5-го по 9-й день цикла в дозе 100 мг в день. Эффективность пробы контролируется УЗИ на 14–16-й день цикла, когда определяют наличие доминантного фолликула диаметром 18 ± 2 мм или на 22–24-й день цикла по наличию

желтого тела, величина М-эхо не менее 8 мм. При отсутствии этих показателей проба расценивается как отрицательная и указывает на нарушения функциональной активности гипоталамуса или гипофиза.

Определение андрогенов необходимо при наличии клинических проявлений ГА (гирсутизм, *acnae vulgaris*, нарушения цикла, висцеральное ожирение). При определении тестостерона следует помнить, что источником его являются яичники и надпочечники. Большую информативную ценность имеет определение свободного, не связанного с глобулинами, связывающими половые стероиды (ГСПС), тестостерона. Возможна клиническая ситуация, когда уровень тестостерона в пределах нормы при наличии симптомов ГА. В подобных случаях следует определять помимо свободного тестостерона ГСПС, а также ДГТ, биологически активный андроген, образующийся на уровне рецепторов волосяного фолликула, сальной железы под действием 5 α -редуктазы. Источник андрогенов уточняет определение предшественников Т, образующихся в ходе синтеза стероидов. Так, повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) (более 2–2,5 нг/мл) указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов. Следовательно, при клинических проявлениях ГА необходимо определять уровень свободного Т, 17-ОНП, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), ГСПС и ДГТ.

Источник андрогенов выявляют также функциональные пробы, основанные на стимуляции или подавлении функции надпочечников.

Проба с дексаметазоном: после определения Т, ДЭА-С, 17-ОНП в крови в течение 3 дней пациентка принимает по 2 мг дексаметазона (4 таблетки по 0,5 мг), на 4-й день снова определяют названные стероиды. Снижение показателей на 75% указывает на надпочечниковое происхождение, снижение на 25% — на яичниковый источник, отрицательная проба свидетельствует об автономной секреции андрогенов опухолевой тканью. Проба с дексаметазоном в настоящее время применяется редко. Проба с препаратом АКТГ: в 8 ч утра определяют тестостерон и 17-ОНП, вводят препарат АКТГ и через 30, 60 мин снова определяют названные стероиды. Повышение содержания 17-ОНП более чем в 5 раз указывает на его надпочечниковое происхождение и на характерный признак врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

Определение гонадотропинов имеет диагностическую ценность при первичной или вторичной аменорее для выделения гипо- или гипергонадотропных форм. Для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) характерно повышение уровня ЛГ, при котором соотношение ЛГ/фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), в норме равное единице, повышается и составляет более 2,5.

Важное диагностическое значение имеет повышение пролактина (ПРЛ), который при вторичной аменорее следует определять даже без наличия лактореи.

Проба с бромокриптином (Парлоделом[®]) проводится для дифференциальной диагностики функциональной и опухолевой гиперпролактинемии. После определения ПРЛ натощак пациентка принимает 5 мг бромокриптина (Парлодела[®]), через 4 ч вновь определяют уровень ПРЛ. Снижение уровня ПРЛ до нормы указывает на функциональный характер гиперпролактинемии, оставшийся повышенным уровень гормона указывает на наличие пролактиномы.

С внедрением в гинекологическую практику вспомогательных репродуктивных технологий, в частности ЭКО, предложен **метод оценки овариального резерва**.

Овариальный резерв определяет функциональное состояние РС, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, ооцита, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки.

Овариальный резерв определяется по содержанию ФСГ на 2–3-й день цикла в плазме крови. Оценка положительная при уровне ФСГ менее 10 МЕ/л (табл. 1.8, приложение к лекции 1).

Поскольку возраст — главный фактор старения яичников, т.е. прогрессирующего уменьшения числа фолликулов, определение овариального резерва — необходимый этап обследования перед лечением бесплодия и ранних потерь беременности в возрасте старше 30 лет.

Определенный интерес в оценке овариального резерва имеет определение антимюллеровского гормона (АМГ). Этот представитель факторов роста продуцирует в клетках Сертоли яичек мужчин и в преантральных и малых антральных фолликулах яичников у женщин. Уровень АМГ не зависит от уровня ФСГ и не меняется в течение менструального цикла, колеблясь в пределах 1,0–2,5 нг/мл. Это позволяет считать АМГ маркером репродуктивного потенциала яичников, который коррелирует с числом антральных фолликулов, величиной пула примордиальных фолликулов и снижается с возрастом (Назаренко Т.А., 2008).

Из **инструментальных исследований** наибольшее распространение получило УЗИ. В работах В.Н. Демидова и Б.И. Зыкина, А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова подробно описаны эхоскопические картины гинекологической патологии. В конце главы будут представлены некоторые эхоскопические показатели, помогающие в диагностике нарушений функции РС. Толщина и ультразвуковая (УЗ) структура эндометрия являются показателями, которые могут быть оценены и проанализированы. В.С. Корсак и др. на основании собственных и литературных данных отмечают, что УЗ-характеристики

эндометрия можно рассматривать как маркеры его функционального состояния.

Отмечена высокая корреляция между доплерометрическими ультразвуковыми, гистологическими и гормональными критериями изменения эндометрия как в нормальном цикле, так и при его нарушениях.

В диагностике причин бесплодия используются гистероскопия, гистеросальпингография, в последние годы эхогистеросальпингография. Последний метод менее инвазивный. Он позволяет избегать облучения и дает возможность более подробно оценить полость матки, трубы, локализации спаек, а также структуру яичников. Раствор расширяет полость матки; при этом выступают детали эндометрия, видно прохождение жидкости по трубам и ее распределение в малом тазу. Процедуру рекомендуется проводить на 12–14-й день цикла, чтобы одновременно визуализировать УЗ-структуру яичников и наличие преовуляторного фолликула.

Из инструментальных методов важную информацию дают компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие выявить объемные образования в гипофизе, надпочечниках, яичниках. **При гиперпролактинемии, особенно при уровне ПРЛ более 2000 мМЕ, пациентку сразу следует направлять на КТ или МРТ головного мозга.** Рентгенологическая картина убедительна только при наличии макропролактиномы, когда можно выявить патологию костного ложа гипофиза (разрушение, истончение стенок турецкого седла). Микропролактиномы на рентгенограмме не визуализируются, в то время как КТ и МРТ позволяют выявить объемные образования диаметром до 3 мм. **В диагностике микроаденом гипофиза при КТ отмечают следующие показатели:**

- локальные изменения плотности в гипофизе;
- увеличение высоты гипофиза более 8 мм [при норме $4,4 \pm 1,4$ мм];
- выбухание диафрагмы седла более чем на 2 мм.

Показаниями для МРТ малого таза являются подозрения на пороки: развитие матки и влагалища, наличие объемных образований в малом тазу, эндометриоз разных локализаций.

В последние годы вошло в практику гинекологов **определение минеральной плотности кости (МПК), которое указывает на содержание кальция в 1 см² костной ткани и позволяет выявить степень резорбции костной ткани, т.е. степень развития остеопороза (ОП).** Физиологически протекающий ОП — один из признаков старения организма — ускоряется при дефиците эстрогенов во время пери- и постменопаузы, после хирургической кастрации, при патологии, вызывающей гипоестрогению, гипотиреоз, при длительном приеме глюкокортикоидных пре-

паратов. Для определения МПК используют двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию. У женщин, как правило, исследуют МПК в поясничных позвонках и в области шейки бедра. Оценка производится по сравнению со следующими показателями:

- Т-пиковая костная масса у женщин в возрасте 35 лет;
- Z-нормальная костная масса для данного возраста.

Результат представляется в процентах к соответствующей норме или в единицах сигмального отклонения (SD).

В задачу гинеколога-эндокринолога не входит диагностика эндокринных заболеваний, но он обязан считаться с возможным наличием эндокринной патологии, ответственной за нарушение репродуктивной функции. Поэтому следует знать основные клинические проявления эндокринных заболеваний и необходимые гормональные исследования для их диагностики.

Патология функции щитовидной железы встречается у женщин значительно чаще, чем у мужчин, и сопровождается нарушением репродуктивной функции. Нередко приходится встречаться с так называемыми субклиническими формами патологии. Для гипотиреоза характерно повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) более 10 мМЕ при нормальном уровне тироксина. При субклинической форме гипотиреоза уровень ТТГ менее 4 мМЕ при нормальном уровне тироксина и трийодтиронина. Более детальное обследование проводится у эндокринолога.

Нередко приходится встречаться с нарушениями **толерантности к глюкозе или недиагностированным диабетом 2-го типа (инсулинрезистентной формой)** при ожирении, СПКЯ, МС. Для выявления этой патологии используют тест с углеводной нагрузкой. **Упрощенный вариант состоит в определении глюкозы через 2 ч после приема 75 г глюкозы или завтрака, содержащего не менее 30 г легкоусвояемых углеводов (сахар, варенье, джем). В норме уровень глюкозы после подобной нагрузки повышается до 7,8 ммоль/л; при нарушенной толерантности к глюкозе он составляет 7,8–11,1 ммоль/л; при инсулиннезависимом диабете — более 11,1 ммоль/л.**

При клинически выраженном МС гинеколог-эндокринолог должен выявить гормональные признаки гиперкортицизма, для чего определяют уровень АКТГ и кортизола. Максимальный уровень этих гормонов наблюдается в крови в 4–8 ч утра, когда и следует их определять.

В заключение еще раз напомним, что назначать те или иные исследования нужно только после ознакомления с анамнезом, тщательного осмотра пациентки, соблюдая принцип оптимальности:

- минимум исследований;
- максимум информации;
- минимум затрат.

ПРИЛОЖЕНИЯ К ЛЕКЦИИ 1

1. ЭХОСКОПИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ В НОРМЕ И ПРИ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЯХ

Таблица 1.1

Размеры матки у женщин репродуктивного возраста, см

Длина	3,6–5,9
Переднезадний размер	2,8–1,2
Ширина	4,6–6,2

Наличие родов в анамнезе увеличивает каждый размер на 0,7–1,2 см. В постменопаузе после 60 лет размеры уменьшаются до 3,5–2,2–1,3 см соответственно.

Таблица 1.2

Толщина эндометрия (М-эхо), мм

Начало первой фазы цикла	5–7
Конец первой фазы цикла	9–12
Конец второй фазы цикла	10–14
Гиперплазия эндометрия (ГЭ)	15–20
Аденокарцинома эндометрия	>20
Постменопауза более 3 лет	<5

Таблица 1.3

Размеры яичников, см

Длина L	2,9+0,4
Ширина S	2,7±0,2
Толщина H	1,4±0,4
Объем яичников V, см ³ в репродуктивном периоде, в постменопаузе в зависимости от длительности	5,7±0,4 3,5–2,6
Диаметр преовуляторного фолликула, мм	18+2

2. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОТИПА

Таблица 1.4

Степени развития гирсутизма

Степень	Оволосение	Балл
I	Белой линии живота	1
	Верхней губы	2
	Околососковых полей	3
II	I степени + подбородка	4
	Бакенбарды	5
	Внутренней поверхности бедер	6
III	II степени + грудины	7
	Спины	8
	Ягодиц	9
	Плечевой области	10

Таблица 1.5

Индекс массы тела

Женщины репродуктивного возраста	20–25
Ожирение 1-й степени: малая вероятность метаболических нарушений (гипер-липидемия, гипергликемия, гипертензия)	26–30
Ожирение 2-й и 3-й степени: средняя степень риска развития метаболических нарушений	31–40
Ожирение 4-й степени: высокая степень риска развития метаболических нарушений	41 и более
Примечание. ИМТ = масса тела (кг)/рост, м ²	

Таблица 1.6

Тип ожирения (по соотношению окружности талии к окружности бедер)

Андронидный (мужской, висцеральный, кушингоидный): ожирение с преимущественным расположением жировой ткани в области передней брюшной стенки, плечевого пояса, мезентерия внутренних органов	>0,85
Гиноидный тип ожирения (женский): отложения жировой ткани преимущественно в области бедер и ягодиц	<0,85

Таблица 1.7

Основные критерии метаболического синдрома

ИМТ ОТ/ОБ	>30 >0,85
Артериальное давление (АД)	>160/90
Триглицериды	>1,7 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	<1,3 ммоль/л
Глюкоза ГА Инсулин ИР	>6,1 ммоль/л -2,5 ммоль/л >12,5 мЕД/мл индекс HOMA (Homeostatic Model Assessment): Инсулин × Глюкоза <2,5 22,5

Таблица 1.8

Оценка овариального резерва (2-3-й день цикла)

Показатель	Нормальный	Сниженный
Возраст	<35 лет	>35 лет
ИМТ	20–25	>30
Уровень ФСГ на 2–3-й день цикла	<10 МЕ/л	>10 МЕ/л
Уровень АМГ	>1,0 нг/мл	<0,9 нг/мл
Число фолликулов диаметром <10 мм	Не менее 10	Менее 5
Объем обоих яичников	Не менее 10 см ³	Менее 5 см ³
Ответ на стимуляцию овуляции	Хороший	Бедный

Таблица 1.9

Концентрация гормонов в крови женщин репродуктивного возраста

Гормон	Нормативы	Нормативы
	Фолликулиновая фаза (I)	Лютеиновая фаза (II)
ЛГ	2,3–15 МЕ/л	
ФСГ	2–10 МЕ/л	
ПРЛ	120–500 мМЕ/л	
Эстрадиол	150–180 пмоль/л	280–940 пмоль/л
Прогестерон	1,8–2,2 нмоль/л	9–83 нмоль/л
Тестостерон	1,0–2,5 нмоль/л	
Тестостерон св.	15 пмоль/л	
Кортизол	200–550 нмоль/л	
ТТГ	1,0–3,5 мМЕ/л	

Окончание табл. 1.9

Гормон	Нормативы	
	Фолликулиновая фаза (I)	Лютеиновая фаза (II)
T ₃	1,0–2,2 нмоль/л	
T ₄	90–141 нмоль/л	
ДЭА	3,5–28,0 нмоль/л	
ДЭА-С	0,3–8,9 нмоль/л	
17-ОНП	0,3–3 нмоль/л	2–15 нмоль/л
Половые стероид-связывающие глобулины	18–114 нмоль/л	
ДГТ	24–150 пг/мл	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2007.
2. Адамян Л.В. и др. Эндометриозы / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 2006.
3. Аншина М.Б. // Пробл. репродукции. 2004. № 2. С. 6–14.
4. Боярский К.Ю. Лечение мужского и женского бесплодия / под ред. В.И. Кулакова. М., 2005. С. 53–60.
5. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М., 1999.
6. Корсак В.С. и др. // Пробл. репродукции. 2001. № 3. С. 36–40.
7. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М., 2008. Гл. 3. С. 35–42.
8. Назаренко Т.А. и др. // Пробл. репродукции. 2005. № 2. С. 56–59.
9. Озерская И.А. и др. // Пробл. репродукции. 2000. № 4. С. 24–28.
10. Смирнова А.А., Назаренко Т.А. // Пробл. репродукции. 2003. № 3. С. 32–37.
11. Abulafia O. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 182, N 1. P. 240–246.
12. Robker R.L., Akison L.K. et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones and gene expression compared with moderate-weight women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 1533–1540.
13. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams and Wilkins, 2011. Ch. 2, 13.
14. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Saunders, 2011. Ch. 6. P. 83–90.

Лекция 2

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

РС выполняет множество функций, наиболее важной из которых является продолжение биологического вида. В отличие от других систем в организме, основная роль которых — поддержание гомеостаза, оптимальной функциональной активности РС достигает к 16–18 годам, когда организм готов к зачатию, вынашиванию и вскармливанию ребенка. Особенностью РС является также постепенное угасание различных функций: к 45 годам угасает генеративная, к 50 — менструальная, затем — гормональная функция.

Основой регуляции функций РС является принцип отрицательной обратной связи между различными уровнями, т.е. при снижении концентрации периферических гормонов, в частности эстрадиола, усиливаются синтез и выделение рилизинговых и гонадотропных гормонов в гипоталамусе и гипофизе соответственно. Особенностью регуляции функций РС является наличие еще и положительной обратной связи, когда в ответ на значительное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле увеличивается продукция гонадотропных рилизинг-гормонов (ГнРГ) и гонадотропинов (овуляторный пик выделения ЛГ и ФСГ).

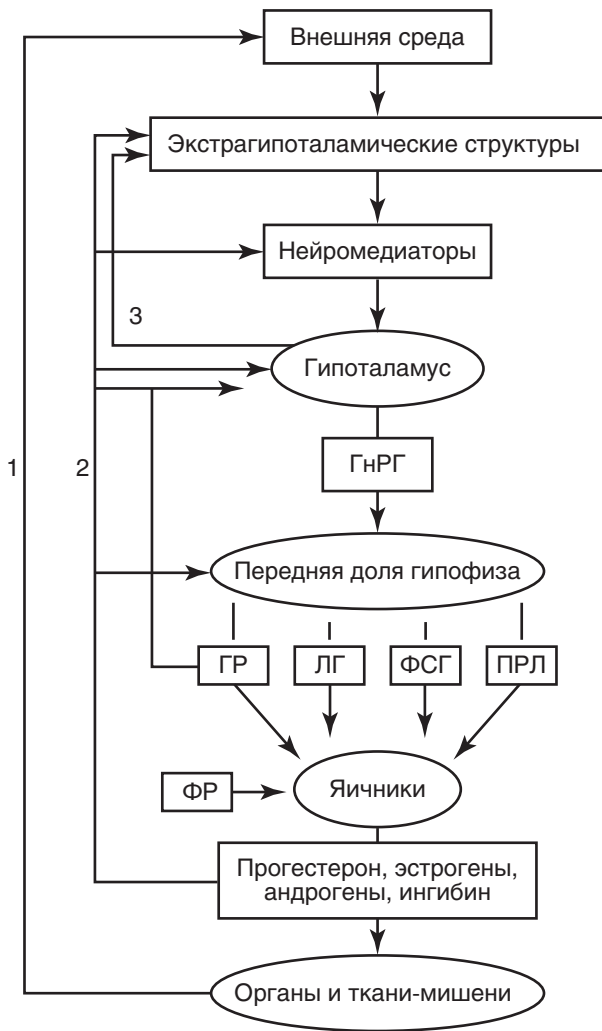
РС состоит из пяти уровней: экстрагипоталамического, гипоталамуса, гипофиза, яичников и органов и тканей-мишеней (рис. 2.1), которые работают по иерархическому принципу, т.е. нижележащий уровень подчиняется вышележащему. Как все системы в организме, РС является функциональной, что означает выполнение единой функции независимо от анатомо-морфологической принадлежности. Основная роль в регуляции функции РС принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе (ГГС), которая координирует все эндокринные системы в организме. Кора головного мозга и центральная нервная система (ЦНС) осуществляют контроль над ГГС посредством нейромедиаторов (нейропептидов), т.е. передатчиков нервного импульса на нейросекреторные ядра гипоталамуса. Наиболее важная роль отводится классическим синаптическим нейропептидам [допамин (ДА), норадреналин, серотонин, семейство опиоидных пептидов] и множеству других. ДА, норадреналину и серотонину принадлежит ведущая роль в контроле гипоталамической секреции ГнРГ. ДА поддерживает секрецию ГнРГ, серотонин опосредует тор-

мозящее влияние на циклический выброс ГнРГ. В регуляции гонадотропной функции гипофиза важную роль играют опиоидные пептиды, в частности β -эндорфины. Опиоидные пептиды повышают выделение ПРЛ и гормона роста и блокируют секрецию ЛГ, ФСГ и ТТГ. Помимо прямых пресинаптических ингибиторных действий опиоидов на нейросекреторные ядра гипоталамуса, они опосредованно, через катехоламинергические нейромедиаторы гипоталамуса, модулируют секрецию гонадотропинов. Знание основ нейроэндокринологии позволяет широко применять не только гормональные, но и нейротропные препараты при лечении нарушений РС центрального генеза. В ЦНС имеется большое число рецепторов к эстрадиолу, что указывает на важную роль этого гормона не только в реализации механизмов обратных связей, но и в нейромедиаторном обмене.

В последние годы установлено, что в структурах мозга синтезируются стероиды, в частности дегидроэпиандростерона (ДЭА), ДЭА-С, и их предшественники — 17-ОНП, прегненолон. Кроме того, обнаружены ферментные системы — ароматазы, идентичные таковым в яичниках и надпочечниках. Эти данные указывают на возможность синтеза половых стероидов автономно, без участия гонадотропинов. Для этих стероидов был предложен термин «нейростероиды». Их синтез происходит в глиальных клетках ЦНС. Нейростероиды ответственны за передачу нервного импульса, контролируют поведенческие реакции, сон, память и, возможно, способствуют предупреждению развития болезни Альцгеймера. Синтез нейростероидов в структурах мозга можно считать защитной реакцией в период инволютивных процессов в РС, поскольку число рецепторов эстрадиола с возрастом уменьшается. Кроме того, в последние годы показана важная роль ДЭА в торможении процессов старения.

Гипоталамус — это нейронный аппарат, связанный с корой головного мозга, эмоционально-поведенческой (лимбической) и эндокринными системами. Кроме того, через окно в гематоэнцефалическом барьере гипоталамус сканирует кровоток, следя за физиологическими сигналами. Благодаря такому обилию связей он может информированно управлять менструальным циклом, а при необходимости и предотвращать начало нецелесообразной беременности. Для этого гипоталамус использует единственный инструмент ГнРГ.

ГнРГ — это пептид с периодом жизни не более 2–4 мин. Частота и амплитуда выбросов меняются циклично, обеспечивая секрецию гонадотропных гормонов и соответственно фазы менструального цикла. Гипоталамус эффективно настраивает половую систему, но полностью зависит от слаженной работы своих нейронов. Нейронная сеть отправляет множество аксонов к сосудам гипофиза, что позволяет собирать



Обратная связь: 1 – длинная петля;
 2 – короткая петля;
 3 – ультракороткая петля

Рис. 2.1. Структура репродуктивной системы

подавляющие и стимулирующие сигналы от физиологических процессов организма. Аркуатное ядро может менять работу ГнРГ-сети вплоть до функциональной аменореи при неблагоприятных условиях.

Гипоталамус — высший вегетативный центр, гибрид нервной и эндокринной систем, координирующий функции всех внутренних органов и систем, поддерживающих гомеостаз в организме. Гипоталамус находится в основании мозга и представляет собой скопление нервных клеток, обладающих нейросекреторной активностью. Два типа нейросекреторных клеток гипоталамуса осуществляют гипоталамо-гипофизарное взаимодействие:

- 1) нейроэндокринные нейроны, которые генерируют окситоцин и вазопрессин, затем поступающие в заднюю долю гипофиза;
- 2) гипофизотропные нейроны, которые продуцируют гипоталамические нейропептиды и биологически активные амины, поступающие в аденогипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе.

Присутствует также короткая портальная система между передней и задней долями гипофиза. Местом синтеза ГнРГ являются аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса. ГнРГ синтезируется не только в гипоталамусе. Релизинговый гормон к ЛГ выделен и синтезирован, его аналоги нашли широкое применение в клинической практике. Релизинговый гормон к ФСГ до настоящего времени выделить и синтезировать не удалось, но было показано, что ГнРГ и его синтетические аналоги стимулируют синтез и выделение как ЛГ, так и ФСГ. Секретия ГнРГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем режиме с интервалом в 90 мин. В дальнейшем была показана перmissive (запускающая) роль ГнРГ в функции РС. Через портальную кровеносную систему, объединяющую гипоталамус и гипофиз, ГнРГ поступает в гипофиз. Особенностью этой кровеносной системы является возможность тока крови в ней в обе стороны (как к гипоталамусу, так и к гипофизу), что важно для осуществления механизмов обратной связи (короткая петля). Под влиянием ГнРГ в гипофизе происходят синтез и выделение гонадотропных гормонов.

Секретия ГнРГ модулируется нейропептидами экстрагипоталамических структур, а также эстрадиолом по принципу обратных связей. В ответ на повышение овуляторного пика эстрадиола повышаются синтез и выделение ГнРГ, под влиянием которого увеличивается секретия ЛГ и ФСГ аденогипофизом. Прогестерон оказывает и ингибирующий, и стимулирующий эффект на продукцию гонадотропинов, причем оба действия осуществляются по принципу обратной связи как на уровне гипоталамуса, так и на уровне гипофиза.

Таким образом, циклическая секреция ГнРГ запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но ее функцию нельзя считать автономной. Она модулируется как нейропептидами ЦНС, так и яичниковыми стероидами по механизму обратной связи.

Гипофиз — место синтеза и выделения всех тропных гормонов, непосредственно регулирующих функцию периферических эндокринных желез. Местом синтеза гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) является передняя доля гипофиза — аденогипофиз.

Секреция ЛГ и ФСГ контролируется:

- ГнРГ, который через портальную систему попадает из нейросекреторных клеток гипоталамуса в аденогипофиз и стимулирует секрецию ЛГ и в меньшей степени ФСГ;
- яичниковыми половыми стероидами (эстрогены, гестагены) по принципу отрицательной или положительной обратной связи;
- ингибином (А и В). Ингибин В синтезируется в яичниках и совместно с эстрадиолом подавляет секрецию ФСГ во второй половине I фазы цикла (после выбора и роста доминантного фолликула). С возрастом, по мере уменьшения числа фолликулов, снижается продукция ингибина В, что приводит к прогрессивному нарастанию уровня ФСГ, который стремится обеспечить нормальную продукцию эстрадиола.

ЛГ и ФСГ определяют первые этапы синтеза стероидов в яичниках путем взаимодействия со специфическими рецепторами клеточной мембраны стероидпродуцирующих тканей яичников. Эффективность гормональной регуляции определяется как количеством активного гормона, так и уровнем содержания рецепторов в клетке-мишени.

Биологическая роль ФСГ:

- рост фолликулов в яичниках;
- пролиферация клеток гранулезы в фолликулах;
- синтез ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены;
- синтез рецепторов ЛГ и ФСГ на клетках гранулезы фолликула;
- стимуляция секреции активина, ингибина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР);
- продукция эстрадиола.

Биологическая роль ЛГ:

- синтез андрогенов в клетках тека фолликулов;
- синтез эстрадиола в доминантном фолликуле;
- способствует овуляции совместно с ФСГ;
- лютеинизация клеток гранулезы преовуляторного фолликула;
- синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы и местная активация различных реакций, участвующих в деструкции базальной мембраны фолликула;
- синтез половых стероидов в желтом теле яичника.

ПРЛ — полипептид, синтезируется клетками аденогипофиза (лактотрофами), биологический период его полураспада составляет 15–20 мин. По химическим и биологическим свойствам близок к гормону роста и плацентарному лактогену. ПРЛ контролирует лактацию, обладает различными метаболическими эффектами. В крови ПРЛ циркулирует в трех формах: **мономерной** (биологически активная молекула, на которую приходится 85% от общего содержания гормона в крови); **димерной** и **полимерной**. Две последние формы практически не обладают биологической активностью, но являются иммунореактивными, т.е. определяются все вместе при использовании иммунологических методов диагностики.

Гипоталамический контроль в регуляции синтеза ПРЛ проявляется тормозящим эффектом ДА. Релизингового гормона к ПРЛ до настоящего времени не выделено, но известно, что тиреолиберин стимулирует синтез ПРЛ лактотрофами гипофиза. Синтез и секреция ПРЛ происходят в лактотрофах аденогипофиза, которые составляют около 20% гипофизарных клеток. Число лактотрофов не меняется с возрастом.

Пролактин находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизмам прямой или обратной связи. ГГС оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы.

Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, можно разделить на две группы: **ПРЛ-ингибирующие факторы**, где основным является ДА, и **ПРЛ-стимулирующие**, там ведущая роль принадлежит тиреолиберину. Классическим примером, подтверждающим ингибирующую роль ДА в регуляции синтеза ПРЛ, является наличие гиперпролактинемии на фоне приема препаратов фенотиазинового ряда, истощающих запасы ДА.

В последние годы появились данные о вовлечении кортикостероидов в стимуляцию синтеза ПРЛ. Недавно был описан новый ПРЛ — релизинг пептид (пролактолиберин), вырабатываемый в клетках гипоталамуса, гипофиза и некоторыми аденомами гипофиза, передается их тормозящее действие на периферические влияния ПРЛ. Во время лактации пики секреции ПРЛ связаны с актом сосания, причем зависят от их частоты, а не от продолжительности.

- ПРЛ поддерживает функцию желтого тела, синтез прогестерона.
- Пролактин снижает МПК непосредственно и опосредованно, подавляя стероидогенез в яичниках.
- Получены данные за активизацию процессов костной резорбции на фоне гиперпролактинемии.

- ПРЛ повышает активность клеток поджелудочной железы, приводя к ИР, следствием которой являются метаболические нарушения.

Через рецепторы ПРЛ в печени снижается синтез ГСПС; в надпочечниках повышается синтез андрогенов (рис. 2.2).

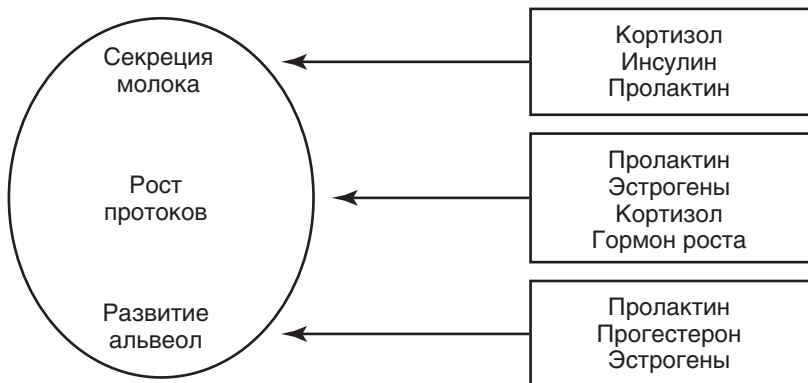


Рис. 2.2. Регуляция функции молочной железы

Доказано, что ПРЛ участвует в водно-электролитном обмене, обладает анаболическим действием, участвует в процессах иммунного ответа. Известно, что ПРЛ может играть роль аутокринного стимулятора Т-лимфоцитов.

В связи с этими метаболическими нарушениями и гипоэстрогенией длительно лактирующие и много рожавшие женщины относятся к группе риска по постменопаузальному ОП.

- ПРЛ изменяет пищевое поведение, что способствует увеличению веса.
 - ПРЛ оказывает ингибирующее действие на синтез лептина.
- Перечисленные факторы способствуют формированию МС у пациенток с гиперпролактинемией.**

ВЛИЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ НА СИНТЕЗ ПРОЛАКТИНА

Эстрогены, препараты синтетических эстрогенов и эстрогенсодержащие оральные контрацептивы (ОК), усиливают секрецию ПРЛ в гипофизе в зависимости от дозы и времени. Последнее поколение ком-

бинированных оральных контрацептивов (КОК) (низкодозированные и микродозированные) практически не влияет на синтез ПРЛ.

Тестостерон вызывает увеличение секреции ПРЛ, но в значительно меньшей степени, чем эстрогены. Этот эффект связан, по-видимому, с метаболизмом тестостерона в эстрадиол. Доказательством тому являются данные об отсутствии стимулирующего эффекта ДГТ, который не метаболизируется в эстрадиол.

Прогестерон и его синтетические аналоги не влияют на выделение ПРЛ. Тиреоидные гормоны снижают реакцию ПРЛ на тиреолиберин на уровне гипофиза. И, хотя лакторея часто наблюдается при первичном гипотиреозе, уровни ПРЛ при этом не всегда повышены.

Глюкокортикоиды и дексаметазон подавляют секрецию ПРЛ и его реакцию на тиреолиберин.

Биологическая роль ПРЛ:

- регуляция лактации;
- рост протоков МЖ (совместно с гормоном роста);
- повышение синтеза прогестерона в желтом теле яичника;
- повышение активности клеток поджелудочной железы;
- подавление синтеза лептина.

Из других эффектов ПРЛ интерес представляет его **диабетогенное действие**, связанное с непосредственным стимулирующим влиянием ПРЛ на β -клетки поджелудочной железы, что может привести к развитию периферической ИР, гиперинсулинемии (ГИ), яичниковой ГА и формированию СПКЯ. Кроме того, **ПРЛ способствует деминерализации костной ткани** путем подавления секреции кальцитонина, а также с помощью снижения синтеза эстрогенов в яичниках. Поэтому у женщин с гиперпролактинемией имеется риск развития ОП.

Яичники являются местом синтеза половых стероидов: эстрогенов, андрогенов и прогестерона. Процесс фолликулогенеза в яичниках происходит непрерывно — с антенатального периода до постменопаузы. К менархе в яичниках девочки насчитывается 260–450 тыс. примордиальных фолликулов. Из них в течение жизни могут овулировать только 400–500, остальные подвергаются атрезии (около 90%). В процессе атрезии фолликулов важная роль отводится апоптозу (программируемой клеточной гибели) — биологическому процессу, в результате которого происходит полное рассасывание клетки под влиянием собственного лизосомального аппарата. Примордиальные фолликулы располагаются в корковом слое яичников. Это важно помнить при проведении хирургических вмешательств, особенно с применением монополярной коагуляции, при которой происходит наибольшая травма и снижение овариального резерва.

Важная роль в механизмах ауто- и паракринной регуляции функции не только овариальной, но и всей РС принадлежит факторам роста (ФР) (рис. 2.3).

ФР — биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток, передающих гормональный сигнал. Установлено два типа ФР: 1-й — индукторы выхода клетки из состояния покоя; 2-й — индукторы клеточного деления. Они синтезируются в неспецифических клетках различных тканей организма и обладают аутокринным, паракринным, интракринным и эндокринным эффектом. Аутокринный эффект реализуется путем воздействия на клетки, непосредственно синтезирующие данный ФР. Паракринный реализуется действием на соседние клетки. Интракринный эффект — ФР действует как внутриклеточный мессенджер. Эндокринный эффект реализуется через кровотоки на отдаленные клетки.

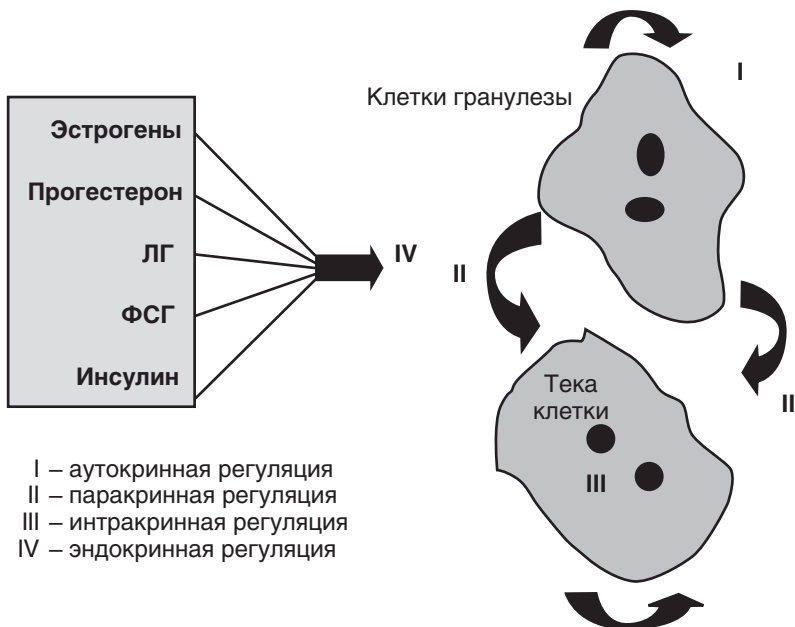


Рис. 2.3. Регуляция функции яичников

Наиболее важную роль в физиологии РС играют следующие ФР: ИФР, эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующие факторы роста (α -ТФР и β -ТФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), ингибины и активины.

РОЛЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ОВАРИАЛЬНОМ Фолликулогенезе

Ингибины — белковые вещества, образуются в клетках гранулезы фолликула и других тканях, участвуют в регуляции секреции ФСГ, тормозя ее, подобно эстрадиолу, по сходному механизму обратных связей. Образование ингибина В возрастает в середине I фазы параллельно повышению концентраций эстрадиола после выбора доминантного фолликула, а достигнув максимума, тормозит выделение ФСГ. Ингибин относится к интраовариальным факторам регуляции овуляции.

Активины обнаружены в гранулезных клетках фолликула и гонадотрофах гипофиза. Активины стимулируют синтез ФСГ, пролиферацию клеток гранулезы, ароматизацию андрогенов в эстрогены; подавляют синтез андрогенов в клетках тека; предотвращают спонтанную лютеинизацию преовуляторного фолликула; стимулируют секрецию прогестерона в желтом теле.

Фоллистатин — антагонист активина, синтезируется в клетках гранулезы, гипофиза; подавляет секрецию ФСГ.

Инсулиноподобные факторы роста I и II (ИФР-I и ИФР-II) синтезируются в клетках гранулезы и других тканях, стимулируют ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в клетках тека; ароматизацию андрогенов в эстрогены; митогенную активность клеток гранулезы; ФСГ-индуцированный синтез рецепторов к ЛГ на поверхности клеток гранулезы. Биоактивность ИФР регулируется связывающими их протеинами — ИФР-СП, которые синтезируются в печени. Их продукция регулируется инсулином. При ГИ синтез ИФР-СП снижается, что приводит к повышению биоактивности **ИФР**.

СЭФР играет важную роль в ангиогенезе растущих фолликулов, а в доминантном фолликуле создает повышенные концентрации ФСГ. СЭФР повышает митогенную активность эндотелиальных клеток, проницаемость сосудистой стенки. Экспрессия этого ФР повышена при эндометриозе, опухолях яичников, СПКЯ и синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Эпидермальный фактор. Показано, что основную массу фолликулов в начале пролиферативной фазы составляют медленно растущие полостные фолликулы, из которых в начале следующего цикла формируется преовуляторный фолликул. ЭФР обнаружен в клетках гранулезы, строме эндометрия, МЖ и других тканях. Этот ФР — наиболее сильный стимулятор клеточной пролиферации, обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, МЖ).

ТФР- α , ТФР- β стимулируют клеточную пролиферацию, оказывают митогенный и онкогенный эффект. Экспрессия этих ФР повышена при раке эндометрия, яичников.

ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ В ЯИЧНИКАХ

В яичнике женщины репродуктивного возраста фолликулы находятся на различных стадиях зрелости. Фолликулогенез начинается с 12-й недели антенатального развития; основная масса фолликулов подвергается атрезии. К рождению их количество составляет примерно 2 млн, а к пубертату — 500 тыс. До конца не известно, какие факторы ответственны за рост примордиальных фолликулов. Примордиальные фолликулы характеризуются одним слоем плоских прегранулезных клеток, небольшим ооцитом, клетки тека отсутствуют. Первичные преантральные фолликулы с одним слоем клеток гранулезы связаны с началом образования клеток тека и увеличением ооцита. Вторичные преантральные фолликулы характеризуются 2–8 слоями клеток гранулезы и полностью сформированным слоем клеток тека. Антральные фолликулы имеют в центре полость, заполненную жидкостью; их диаметр к началу менструального цикла составляет около 3 мм, они обладают тенденцией к быстрому росту в ранней фолликулярной фазе. Преовуляторный фолликул достигает до 18 мм в диаметре, имеет много слоев клеток гранулезы, ооцит располагается на одной из сторон полости фолликула. После овуляции на месте фолликула образуется желтое тело, а также оставшиеся после предыдущих овулировавших фолликулов белые тела.

СТАДИИ РОСТА ФОЛЛИКУЛОВ

Первая стадия роста фолликулов от примордиальных, первичных, вторичных (в зависимости от числа клеток гранулезы, диаметра ооцита) до преполостных фолликулов — **негормонально-зависимый рост**. Он продолжается примерно 3–4 мес, до образования фолликулов диаметром 1–4 мм.

Вторая стадия — рост преантральных фолликулов [1–4-й класс, также в зависимости от диаметра фолликулов (от 0,4 до 2 мм) и числа клеток гранулезы] занимает около 65–70 сут и проходит в присутствии минимальных концентраций ФСГ (ниже пороговых) — **гормонозависимая стадия роста фолликулов**.

Этим можно объяснить наличие маленьких полостных фолликулов, определяемых эхографически в любой день менструального цикла.