

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Предисловие</b> . . . . .	4
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> . . . . .	5
<b>Лекция 1. Методы исследования в гинекологической эндокринологии</b> . . . . .	8
<b>Лекция 2. Структура и функции репродуктивной системы</b> . . . . .	20
<b>Лекция 3. Гормональная контрацепция</b> . . . . .	42
<b>Лекция 4. Аменорея</b> . . . . .	68
<b>Лекция 5. Аномальные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия</b> . . . . .	96
<b>Лекция 6. Предменструальный синдром</b> . . . . .	121
<b>Лекция 7. Синдром гиперпролактинемии</b> . . . . .	134
<b>Лекция 8. Врожденная дисфункция коры надпочечников</b> . . . . .	146
<b>Лекция 9. Синдром поликистозных яичников</b> . . . . .	160
<b>Лекция 10. Метаболический синдром</b> . . . . .	186
<b>Лекция 11. Медикаментозная терапия андрогензависимых дерматопатий</b> . . . . .	206
<b>Лекция 12. Эндометриоз</b> . . . . .	220
<b>Лекция 13. Вспомогательные репродуктивные технологии</b> . . . . .	241
<b>Лекция 14. Климактерический синдром</b> . . . . .	251
<b>Лекция 15. Механизмы формирования и принципы патогенетической терапии функциональных кист</b> . . . . .	273
<b>Лекция 16. Доброкачественные дисгормональные заболевания молочных желез</b> . . . . .	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 *аснае 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  $18 \pm 2$  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  $18 \pm 2$  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 гипоехогенной 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<sup>®</sup>) 20 мг/сут, интравагинальный прогестерон (Утрожестан<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>, Прогинова<sup>®</sup>) 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  $18 \pm 2$  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 $\alpha$ -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.