

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY

13th EDITION

Selected chapters 17, 18, 19 and 20

Shlomo Melmed, MBChB, MACP

Professor of Medicine

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty

Cedars-Sinai Medical Center

Los Angeles, California

Kenneth S. Polonsky, MD

Richard T. Crane Distinguished Service Professor

Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine

Executive Vice President for Medical Affairs

The University of Chicago

Chicago, Illinois

P. Reed Larsen, MD, FRCP

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Senior Physician

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Henry M. Kronenberg, MD

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Chief, Endocrine Unit

Massachusetts General Hospital

Boston, Massachusetts

ELSEVIER

**Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Избранные главы 17, 18, 19 и 20
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition**

**2-е издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

*Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg*
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 17, 18,
19 and 20)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке	8
Авторы	9
Список сокращений и условных обозначений	16
Глава 1. Физиология и патология репродуктивной системы женщины	19
Основные положения	19
Физиология репродукции	19
Репродуктивные функции гипоталамуса	21
Репродуктивные функции передней доли гипофиза	28
Яичники	30
Эндометрий	56
Обследование женщин с репродуктивной дисфункцией	64
Расстройства женской половой системы	68
Дифференциальная диагностика и лечение ановуляторных маточных кровотечений	110
Гормонозависимые доброкачественные гинекологические заболевания	120
Ведение менопаузы	126
Заместительная гормональная терапия в постменопаузе	132
Глава 2. Гормональная контрацепция	163
Основные положения	163
Комбинированные контрацептивы	165
Контрацептивы прогестагенового ряда	178
Неотложная контрацепция	192
Сложные случаи в клинической практике, связанные с контрацепцией	195
Выбор метода контрацепции	210
Глава 3. Заболевания яичек	223
Основные положения	223
Функциональная анатомия и гистология	224
Развитие яичек	232
Физиология взрослых мужчин	236
Мужской гипогонадизм	262
Глава 4. Сексуальные расстройства у мужчин и женщин	405
Основные положения	405
Сексуальная реакция у человека	408
Физиологические механизмы сексуального цикла у людей	410
Роль тестостерона в регуляции сексуальной активности у мужчин	423
Физиология сексуального возбуждения у женщин: набухание гениталий	424
Физиология оргазма	426
Пересмотренные определения сексуальной дисфункции у мужчин	428
Современные определения сексуальных расстройств у женщин	432
Сексуальная дисфункция в контексте эндокринных заболеваний	434
Диагностика сексуальной дисфункции	443
Лечение сексуальной дисфункции у мужчин	450
Лечение сексуальной дисфункции у женщин	467
Предметный указатель	502

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Уважаемый читатель!

Эндокринная система, наряду с нервной и иммунной, входит в триаду глобальных регуляторных систем организма. Все ключевые жизненные процессы относят к компетенции гормонов: клеточная пролиферация, регенерация органов и тканей, рост, интеллектуальное и половое развитие, иммунитет, репродуктивная система, реализация генотипа в фенотип протекают под эгидой эндокринной системы.

Буквально каждый день приносит новые открытия в эндокринологии, и давно уже эндокринолог престал быть «специалистом по редким болезням», как в начале XX века, а стал, по сути, специалистом с по-настоящему холистическим, цельным взглядом на здорового и больного человека в различные периоды его жизни.

С помощью широчайшей палитры этих «красок»-гормонов сегодня можно «вылепить» практически любой образ; обеспечить гипофизарному карлику нормальный рост и развитие, управлять половым диморфизмом, сотворить ятрогенный синдром Кушинга или тиреотоксикоз и т.д.

Эндокринология — одна из самых точных медицинских дисциплин. Она удивительным образом сочетает как яркие клинические проявления заболевания (делающие диагноз нередко очевидным с первого взгляда на человека), так и необходимость убедительного подтверждения этого диагноза определением в тех или иных биологических жидкостях пациента обязательных гормональных и метаболических параметров, зачастую в нано- и микроколичествах.

Прошедшие годы изменили само представление о работе эндокринолога, включив в его поле зрения, например, костную систему не только как орган-мишень для гормонов, но и как полноправную железу внутренней секреции и желудочно-кишечный тракт (по удивительному прозрению гения, впервые слово «гормон» Старлинг употребил, характеризуя продукт желудочно-кишечного тракта, предвидя практически за век появление новой группы гормонов — инкретинов и выяснение механизма регуляции продукции инсулина с помощью гастроинтестинальных гормонов). Гормоны эндотелия и жировой ткани становятся зоной пристального изучения в эндокринологии.

Все эти новейшие данные включены в 13-е издание «Эндокринологии по Вильямсу» на английском языке — настольной книги каждого эндокринолога мира. Для нас большая честь представить вашему вниманию русский перевод отдельных глав этого фундаментального труда. Многие поколения врачей всех специальностей обращаются к нему ежедневно как к основной справочной литературе по всем вопросам, связанным не только с физиологией и патофизиологией, клиническими проявлениями и методами диагностики первичных эндокринопатий, но и с эндокринными проявлениями соматических заболеваний, психических нарушений, болезней репродуктивной системы, с физиологическими и патологическими изменениями в эндокринной сфере при беременности, родах, старении, тяжелых неэндокринных заболеваниях, последствиях лечения и со многими другими проблемами, возникающими во врачебной практике.

Этот уникальный справочный и обучающий материал непрерывно пополняется и интегрируется с уже имеющимися сведениями, и каждое издание обновляется в соответствии с полученными новыми данными, при этом сохраняются удивительная четкость изложения и стремление сделать даже самую сложную информацию доступной для практического врача.

Неизбежное при переводе на русский язык расширение объема издания стало одной из основных причин решения выпустить его в ином, отличном от оригинала

формате (в виде серии книг), что, по нашему мнению, сделает чтение более удобным. Важным дополнением нового издания на русском языке является перевод глав, посвященных влиянию гормонов на спортивные результаты, а также влиянию спорта на здоровье.

Разумеется, перевод такого фундаментального труда не может не иметь технических погрешностей и неточностей, и участники проекта будут благодарны за полученные замечания и уточнения. Мы надеемся, что и студент-медик, и врач любой специальности найдут на страницах книги важную информацию.

Акад. РАН, д-р мед. наук, проф.



И.И. Дедов

Акад. РАН, д-р мед. наук, проф.



Г.А. Мельниченко

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Редакторская коллегия рада предложить вашему вниманию 13-е издание руководства «Эндокринология по Вильямсу», выпущенное к 65-й годовщине с момента выхода первого издания этой книги. В этом новом издании мы стремимся решить ту исходную задачу, которая стояла перед Робертом Вильямсом в 1950 г.: выпустить «сжатое и авторитетное издание, посвященное ведению пациентов с клиническими эндокринопатиями, на основе фундаментальной информации, полученной в ходе химических и физиологических исследований». По прошествии десятилетий наши знания обогатились данными генетики, молекулярной биологии, клеточной биологии и демографии, благодаря которым мы лучше понимаем патогенез и особенности ведения пациентов с эндокринными заболеваниями. Данное руководство предназначено стать надежным компасом в море информации, которая непрерывно обновляется в результате новых медицинских достижений и прогрессирования медицинской науки в наше время. Перед нами стоит задача, сохраняя сжатую и дидактичную форму изложения, доступно и подробно обсудить все важные вопросы эндокринологии.

Поскольку перед нами стоит такая цель, мы снова собрали группу высококлассных специалистов в своих областях, каждый из которых привнес свой уникальный опыт для того, чтобы мы смогли синтезировать их знания по каждой области. В это издание мы добавили несколько новых глав по эндокринной генетике и здоровью населения, а также ряд новых авторов представили свежий взгляд на быстро развивающиеся области эндокринологии. Благодаря этому мы сможем отразить в книге те изменения, которые наблюдаются в эндокринологической практике сегодня. Каждый раздел был существенно пересмотрен и обновлен, в него добавлена наиболее актуальная информация для наших читателей.

Мы глубоко признательны сотрудникам наших подразделений, включая Линн Моултон (Lynn Moulton), Грейс Лабрадо (Grace Labrado) и Шерон Сейн (Sharon Sain), за их усилия в создании этой книги. Мы также благодарим наших коллег из Elsevier — Хелен Капрари (Helene Caprari), Маргарет Нелсон (Margaret Nelson), Дженнифер Элерс (Jennifer Ehlers) и Шерон Корелл (Sharon Corell) — за высокопрофессиональную организацию всего процесса выпуска руководства. Эта финальная версия увидела свет благодаря их знаниям и навыкам в мире издания медицинской литературы. Мы уверены, что благодаря нашим совместным усилиям мы сможем достигнуть тех высоких стандартов, которые были заданы предыдущими изданиями, благодаря которым руководство «Эндокринология по Вильямсу» стало классикой для всех, кто интересуется эндокринологией.

АВТОРЫ

**Джон Ц. Ачерманн (John C. Achermann),
MB, MD, PhD**

Wellcome Trust Senior
Fellow in Clinical Science
UCL Institute of Child Health
Honorary Consultant in Pediatric
Endocrinology
Great Ormond Street Hospital
NHS Foundation Trust
London, Great Britain

Ллойд П. Аело (Lloyd P. Aiello), MD, PhD

Professor
Ophthalmology
Harvard Medical School
Director
Beetham Eye Institute
Joslin Diabetes Center
Boston, Massachusetts

**Эрик К. Александер (Erik K. Alexander),
MD**

Physician and Associate Professor of Medicine
Brigham and Women's Hospital and Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

**Ребекка Х. Аллен (Rebecca H. Allen),
MD, MPH**

Assistant Professor
Obstetrics and Gynecology
The Warren Alpert Medical School of Brown
University
Providence, Rhode Island

**Дэвид Альтшулер (David Altshuler),
MD, PhD**

Deputy Director and Chief Academic Officer
Broad Institute of Harvard and MIT
Professor of Biology (Adjunct)
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts
Professor of Genetics and of Medicine
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

**Марк С. Андерсон (Mark S. Anderson),
MD, PhD**

Professor
Director
UCSF Medical Scientist Training Program

Robert B. Friend and Michelle M. Friend
Endowed Chair in Diabetes Research
University of California San Francisco
Diabetes Center
San Francisco, California

**Марк Э. Аткинсон (Mark A. Atkinson),
PhD**

American Diabetes Association Eminent
Scholar for Diabetes Research
Pathology and Pediatrics
Jeffrey Keene Family Professor
Director
UF Diabetes Institute
The University of Florida
Gainesville, Florida

Ребекка С. Бан (Rebecca S. Bahn), MD

Professor of Medicine
Endocrinology, Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

**Дженнифер М. Баркер
(Jennifer M. Barker), MD**

Associate Professor
Pediatrics
University of Colorado
Aurora, Colorado

**Розмари Бессон [Rosemary Basson, MD,
FRCP(UK)]**

Clinical Professor
Psychiatry
Obstetrics and Gynecology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Сара Л. Берга (Sarah L. Berga), MD

Professor and Chair of OB/GYN
Vice President of Women's Health
Associate Dean of Women's Health Research
Obstetrics and Gynecology
Wake Forest School of Medicine and Wake
Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Шалендер Басин (Shalender Bhasin), MD

Research Program in Men's Health: Aging and
Metabolism
Brigham and Women's Hospital Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

Морис Дж. Бирнбаум (Morris J. Birnbaum), MD, PhD
Senior Vice President and Chief Scientific Officer
CVMED
Pfizer, Inc.
Cambridge, Massachusetts

Деннис М. Блэк (Dennis M. Black), PhD
Professor
Epidemiology and Biostatistics
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Анирбан Боуз (Anirban Bose), MD
Associate Professor of Medicine
Nephrology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

Эндрю Дж. М. Боултон (Andrew J. M. Boulton), MD, FACP, FRCP
Professor
Centre for Endocrinology and Diabetes
University of Manchester
Manchester, Great Britain
Visiting Professor
Endocrinology, Metabolism, and Diabetes
University of Miami
Miami, Florida

Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein), MD
The James R. Klinenberg, MD, Professor of Medicine
Vice President for Clinical Innovation
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Уильям Дж. Бремнер (William J. Bremner), MD, PhD
Professor and Chair
Robert G. Petersdorf Endowed Chair
Medicine
University of Washington School of Medicine
Chair
Medicine
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington

Грегори А. Брент (Gregory A. Brent), MD
Professor
Medicine and Physiology
David Geffen School of Medicine at UCLA

Chair
Medicine
VA Greater Los Angeles Healthcare System
Los Angeles, California

Ф. Ричард Брингхарст (F. Richard Bringham), MD
Physician
Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Мишель Браунли (Michael Brownlee), MD
Anita and Jack Saltz Chair in Diabetes Research
Associate Director for Biomedical Sciences
Einstein Diabetes Research Center
Professor of Medicine and Pathology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

Сердар И. Булун (Serdar E. Bulun), MD
John J. Sciarra Professor of Obstetrics and Gynecology
Chair
Obstetrics and Gynecology
Northwestern University
Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Чарльз Ф. Бурант (Charles F. Burant), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Дэвид А. Бушински (David A. Bushinsky), MD
Professor
Medicine, Pharmacology, and Physiology
University of Rochester
Rochester, New York

Роджер Д. Кон (Roger D. Cone), PhD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science
Professor and Chairman
Molecular Physiology and Biophysics
Director
Vanderbilt Institute for Obesity and Metabolism
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Дэвид У. Кук (David W. Cooke), MD
Associate Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University School of
Medicine
Baltimore, Maryland

**Марк И. Купер (Mark E. Cooper), MB BS,
PhD, FRACP**
Deputy Director and Chief Scientific Officer
Baker IDI Heart and Diabetes Institute
Melbourne, Victoria, Australia

Филипп И. Краер (Philip E. Cryer), MD
Irene E. and Michael M. Karl
Professor of Endocrinology and Metabolism
in Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and
Lipid Research
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

**Меул Т. Даттани (Mehul T. Dattani),
MBBS, DCH, FRCPC, FRCP, MD**
Professor
Developmental Endocrinology Research
Group
UCL Institute of Child Health
London, Great Britain

**Терри Ф. Дэвис (Terry F. Davies), MD,
FRCP**
Baumritter Professor of Medicine
Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Director
Section of Endocrinology and Metabolism
James J. Peters VA Medical Center
Bronx, NY

**Франциско Дж. А. Де Паула (Francisco
J. A. de Paula), MD, PhD**
Associate Professor
Internal Medicine
Ribeirão Preto Medical School
University of São Paulo
Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Мэри Б. Демай (Marie B. Demay), MD
Professor of Medicine
Endocrine Unit
Harvard Medical School
Physician
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Сара А. ДиВалл (Sara A. DiVall), MD
Assistant Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

**Джоэл К. Элмквист (Joel K. Elmquist),
DVM, PhD**
Professor and Director
Division of Hypothalamic Research
Internal Medicine and Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas
Dallas, Texas

**Себастьяно Филетти
(Sebastiano Filetti), MD**
Professor of Internal Medicine
Internal Medicine
Sapienza Università di Roma
Chief
Internal Medicine
Policlinico Umberto I
Rome, Italy

**Эвелин Ф. Джеверс (Evelien F. Gevers),
MD, PhD**
Barts Health NHS Trust
Royal London Hospital
Queen Mary University
William Harvey Research Institute
London, Great Britain

Эцио Гиго (Ezio Ghigo), MD
Professor
Division of Endocrinology, Diabetology, and
Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

Энн К. Голдберг (Anne C. Goldberg), MD
Associate Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and
Lipid Research
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Айра Дж. Голдберг (Ira J. Goldberg), MD
Director
Division of Endocrinology, Diabetes, and
Metabolism
New York University Langone Medical Center
New York, New York

Питер А. Готтлиб (Peter A. Gottlieb), MD
Departments of Pediatrics and Medicine
Barbara Davis Center
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Стивен К. Гринспун (Steven K. Grinspoon), MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director
Program In Nutritional Metabolism
Massachusetts General Hospital
Co-Director
Nutrition Obesity Research Center at Harvard
University
Boston, Massachusetts

**Мелвин М. Грумбах (Melvin M. Grumbach), MD,
DM Hon causa (Geneva), D Hon causa
(Rene Descartes, Paris 5), D Hon causa
(Athens)**
Edward B. Shaw Distinguished Professor of
Pediatrics and Emeritus Chairman
Pediatrics
University of California San Francisco
Attending Physician
Pediatrics
University of San Francisco Medical Center
University of California
San Francisco Children's Hospital
San Francisco, California

Йен Д. Хей (Ian D. Hay), MD, PhD
Professor of Medicine
Internal Medicine
The Dr. R.F. Emslander Professor of
Endocrine Research
Endocrinology
Consultant in Endocrinology
Internal Medicine
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

**Френсис Дж. Хейес (Frances J. Hayes),
MB, BCh, BAO**
Clinical Director
Reproductive Endocrine Associates
Co-Director
Turner Syndrome Clinic
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

**Марта Хики (Martha Hickey), BA(Hons),
MSc, MBChB, FRCOG, FRANZCOG, MD**
Professor of Obstetrics and Gynaecology
University of Melbourne
Head of Menopause Unit
Gynaecology
The Royal Women's Hospital
Melbourne, Victoria, Australia

**Джозел Н. Хиршхорн (Joel N. Hirschhorn),
MD, PhD**
Concordia Professor
Department of Pediatrics
Professor
Department of Genetics
Boston Children's Hospital/Harvard Medical
School
Boston, Massachusetts
Senior Associate Member
Broad Institute
Cambridge, Massachusetts

**Кен К. И. Хо (Ken K. Y. Ho), FRACP,
FRCP (UK), MD**
Professor of Medicine
University of Queensland
Chair
Centres for Health Research
Princess Alexandra Hospital
Brisbane, Queensland, Australia

**Юэн А. Хьюз (Ieuan A. Hughes), MA,
MD, FRCP, FRCP(C), FRCPCH F Med Sci**
Emeritus Professor of Paediatrics
University of Cambridge
Honorary Consultant Paediatrician
Cambridge University Hospitals NHS
Foundation Trust
Cambridge, Great Britain

Урсула Кайзер (Ursula Kaiser), MD
Chief
Division of Endocrinology
Medicine
Brigham and Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

**Эндрю М. Кауниц (Andrew M. Kaunitz),
MD**
Professor and Associate Chairman
Obstetrics and Gynecology
University of Florida
College of Medicine, Jacksonville
Jacksonville, Florida

Сэмюэль Клейн (Samuel Klein), MD, MS

William H. Danforth Professor of Medicine
and Nutritional Science
Internal Medicine
Director
Center for Human Nutrition
Director
Center for Applied Research Sciences
Chief
Division of Geriatrics and Nutritional Science
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Дэвид Клейнберг (David Kleinberg), MD

Chief of Endocrinology
Veterans Administration Medical Center
Department of Medicine
New York University
New York, New York

**Генри М. Кроненберг
(Henry M. Kronenberg), MD**

Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief
Endocrine Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

**Стивен В. Дж. Ламбертс
(Steven W. J. Lamberts), MD, PhD**

Professor
Internal Medicine
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

**Фабио Ланфранко (Fabio Lanfranco),
MD, PhD**

Division of Endocrinology, Diabetology, and
Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

**П. Рид Ларсен (P. Reed Larsen), MD,
FRCP**

Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Division of Endocrinology, Diabetes, and
Metabolism
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Питер Лорберг (Peter Laurberg), MD

Professor of Endocrinology and Internal
Medicine
Endocrinology Clinical Medicine
Aalborg University Hospital
Aalborg, Denmark

**Митчелл А. Лазар (Mitchell A. Lazar),
MD, PhD**

Sylvan Eisman Professor of Medicine
Institute for Diabetes, Obesity, and
Metabolism
Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Линн Лорио (Lynn Loriaux), MD, PhD

Professor
Internal Medicine
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

**Малколм Дж. Лоу (Malcolm J. Low), MD,
PhD**

Professor
Molecular and Integrative Physiology
Department of Internal Medicine
Division of Metabolism, Endocrinology, and
Diabetes
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

**Эмит Р. Маджитиа (Amit R. Majithia),
MD**

Assistant Professor in Medicine
Endocrine Division
Massachusetts General Hospital
Instructor
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Стефен Дж. Маркс (Stephen J. Marx), MD

Chief
Genetics and Endocrinology
National Institute of Diabetes, Digestive, and
Kidney Diseases
Bethesda, Maryland

**Элвин М. Матсумото
(Alvin M. Matsumoto), MD**

Professor
Medicine
University of Washington School of Medicine
Associate Director
Geriatric Research

Education and Clinical Center
VA Puget Sound Health Care System
Seattle, Washington

**Шломо Мелмед (Shlomo Melmed),
MChB, MACP**

Professor of Medicine
Senior Vice President and Dean of the
Medical Faculty
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Ребека Д. Монк (Rebeca D. Monk), MD

Associate Professor of Medicine
Nephrology
Program Director
Nephrology Fellowship
University of Rochester
Rochester, New York

**Роберт Д. Мюррей (Robert D. Murray),
MD**

Consultant Endocrinologist and Honorary
Clinical Associate Professor
Department of Endocrinology
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust
Leeds, Great Britain

**Джон Д.К. Ньюэлл-Прайс
(John D. C. Newell-Price), MA, PhD FRCP**

Reader in Endocrinology
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

**Джошуа Ф. Нитше (Joshua F. Nitsche),
MD, PhD**

Obstetrics and Gynecology
Maternal Fetal Medicine
Wake Forest School of Medicine and Wake
Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Кьелл Эберг (Kjell Öberg, MD, PhD)

Professor
Endocrine Oncology
University Hospital
Uppsala, Sweden
Adjunct Professor
Surgery
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Джордж Плацки (Jorge Plutzky), MD

Director
The Vascular Disease Prevention Program
Co-Director
Preventive Cardiology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

**Кеннет С. Полонски
(Kenneth S. Polonsky), MD**

Richard T. Crane Distinguished Service
Professor
Dean of the Division of the Biological
Sciences and the Pritzker School of Medicine
Executive Vice President for Medical Affairs
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Салли Радовик (Sally Radovick), MD

The Johns Hopkins University School of
Medicine
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

**Алан Г. Робинсон (Alan G. Robinson),
MD**

Associate Vice Chancellor
Senior Associate Dean
Distinguished Professor of Medicine
David Geffen School of Medicine at UCLA
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

**Йоханнес А. Ромин
(Johannes A. Romijn), MD, PhD**

Professor of Medicine
Academic Medical Center
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

**Клиффорд Дж. Розен (Clifford J. Rosen),
MD**

Center for Clinical and Translational Research
Maine Medical Center Research Institute
Scarborough, Maine

**Доменико Сальваторе
(Domenico Salvatore), MD, PhD**

Clinical Medicine and Surgery
University of Naples "Federico II"
Naples, Italy

**Мартин-Джин Шлумбергер
(Martin-Jean Schlumberger), MD**

Professor of Oncology
Université Paris Sud
Chair
Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

**Клэй Ф. Семенкович
(Clay F. Semenkovich), MD**

Herbert S. Gasser Professor
Chief
Division of Endocrinology, Metabolism, and
Lipid Research
Washington University
St. Louis, Missouri

Патрик М. Сласс (Patrick M. Sluss), PhD

Associate Director
Clinical Pathology Core
Pathology Service
Massachusetts General Hospital
Associate Professor
Pathology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

**Пол М. Стюарт (Paul M. Stewart), MD,
FRCP, F Med Sci**

Dean and Professor of Medicine
University of Leeds
Leeds, Great Britain

**Кристиан Дж. Страсбургер
(Christian J. Strasburger), MD**

Department of Medicine
Division of Clinical Endocrinology
Charité Campus Mitte
Berlin, Germany

Дэннис М. Стайн (Dennis M. Styne), MD

Yocha Dehe Chair of Pediatric Endocrinology
Professor
Pediatrics
University of California
Sacramento, California

**Анневик В. Ван ден Бельд
(Annewieke W. van den Beld), MD, PhD**

Internal Medicine
Groene Hart Hospital
Gouda, The Netherlands

Адриан Велла (Adrian Vella), MD

Professor of Medicine
Endocrinology and Metabolism
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

**Джозеф Г. Вербалис
(Joseph G. Verbalis), MD**

Professor
Medicine
Georgetown University
Chief
Endocrinology and Metabolism
Georgetown University Hospital
Washington, DC

**Аарон И. Виник (Aaron I. Vinik), MD,
PhD**

Professor of Medicine, Pathology, and
Neurobiology
Director of Research and Neuroendocrine
Unit
Strelitz Diabetes Center
Internal Medicine
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia

**Энтони П. Витмэн
(Anthony P. Weetman), MD, DSc**

Professor of Medicine
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

**Сэмьюэл Э. Уэллс-младший
(Samuel A. Wells, Jr.), MD**

Senior Investigator
Cancer Genetics Branch
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

**Вильям Ф. Янг-младший
(William F. Young, Jr.), MD, MSc**

Professor of Medicine
Tyson Family Endocrinology Clinical
Professor
Division of Endocrinology, Diabetes,
Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

▲	— торговое название лекарственного средства
®	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АМГ	— антимюллеров гормон
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИП	— вазоактивный интестинальный полипептид
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМС	— внутриматочная спираль
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСД	— гидроксистероид
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны
ДГПЖ	— доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДГТ	— дигидротестостерон
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ	— доверительный интервал
ДМПА	— депо-медроксипрогестерона ацетат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия
ЗППП	— заболевания, передающиеся половым путем
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИГГ	— идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
ИКСИ	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИМТ	— индекс массы тела
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КГРП	— кальцитонин-ген родственный пептид
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КТ	— компьютерная томография
КЭ	— конъюгированные эстрогены
ЛВМС	— левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МГЧ	— менопаузальный гонадотропин человека
МИЭФ	— международный индекс эректильной функции
МПА	— медроксипрогестерон (медроксипрогестерона ацетат [®])
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НИЗ	— Национальный институт здоровья
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОК	— оральные контрацептивы
ОР	— относительный риск
ОФК	— орбитофронтальная кора
ПИЯ	— преждевременное истощение яичников
ПР	— рецепторы к прогестерону

ПСА	— простатический специфический антиген
ПТП	— противозачаточные таблетки прогестагенового ряда
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СД	— сахарный диабет
СМЭР	— селективный модулятор эстрогеновых рецепторов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТНК	— таблетки для неотложной контрацепции
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
Т/Э	— соотношение уровня тестостерона и эпитестостерона
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УПА	— улипристал (улипристала ацетат [®])
ФДЭ	— циклические нуклеотидфосфодиэстеразы
ФДЭ-5	— фосфодиэстераза-5
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЭД	— эректильная дисфункция
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
CDC	— Centers for Disease Control and Prevention (Центр по контролю и профилактике заболеваний)
DSM	— Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Руководство по диагностике и статистике психических расстройств)
FDA	— Food and Drug Administration (Федеральная служба Соединенных Штатов Америки по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств)
HERS	— исследование «Сердце и заместительная гормональная терапия эстроген/гестаген»
INSL3	— инсулиноподобный фактор роста Лейдига-3
KISS1	— кисспептин-1
LRH-1	— гомологичный рецептор печени-1
SF-1	— стероидогенный фактор-1
StAR	— стероидогенный острый регуляторный белок
TGF	— трансформирующий фактор роста
USMEC	— United States Medical Eligibility Criteria (Национальные медицинские критерии допустимости методов контрацепции Соединенных Штатов Америки)
WHI	— Women's Health Initiative (Инициатива по охране здоровья женщин)

Глава 1

Физиология и патология репродуктивной системы женщины

СЕРДАР И. БУЛУН

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Овуляция и подготовка матки к беременности представляют собой крайне чувствительные и параллельно протекающие физиологические процессы, которые тонко регулируются различными гормонами, вырабатываемыми в основном в гипоталамусе, гипофизе и яичниках.
- У женщин биологически активные стероиды, тестостерон, дигидротестостерон (ДГТ) и эстрадиол синтезируются в яичниках, периферических тканях и местно в тканях-мишенях для эстрогенов или андрогенов. Кроме того, надпочечники и яичники секретируют предшественники андрогенов и эстрогенов, которые превращаются в биологически активные стероиды в периферических тканях.
- Женщины пременопаузального периода часто обращаются за медицинской помощью по поводу заболеваний, которые нарушают или осложняют овуляцию, нормальный менструальный цикл или фертильность; они включают гипоталамическую ановуляцию, гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), яичниковую недостаточность, эндометриоз и миому матки.
- С целью подавления активности яичников при различных доброкачественных причинах маточного кровотечения, избытке андрогенов, например синдроме поликистозных яичников, или циклической или хронической боли, связанной с эндометриозом, часто назначают комбинированные оральные контрацептивы (КОК).
- Менопауза наступает при отсутствии в яичнике фолликулов; после этого прекращается секреция эстрадиола и прогестерона. Лечение постменопаузальной недостаточности яичников, характеризующейся вазомоторными симптомами, снижением минеральной плотности костной ткани и атрофией влагалища, представляет собой сложный процесс и по-прежнему вызывает дискуссии в отношении эффективности и побочных эффектов современных режимов.

ФИЗИОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ

Точно скоординированное взаимодействие гипоталамуса, гипофиза, яичников и эндометрия обеспечивает регулярность менструаций, что в свою очередь позволяет судить о регулярной овуляции. Также необходимое условие регулярной овуляции — нормальное функционирование щитовидной железы и надпочечников. К примеру, пациентки с гипертиреозом или гипотиреозом, синдромом Кушинга или резистентностью к глюкокортикоидам могут страдать ановуляцией. Именно поэтому для точной диагностики и выработки правильной стратегии лечения врачам важно иметь четкое представление как о функционировании гипоталамуса, гипофиза, яичников и матки, так и о взаимодействии их с другими органами и системами.

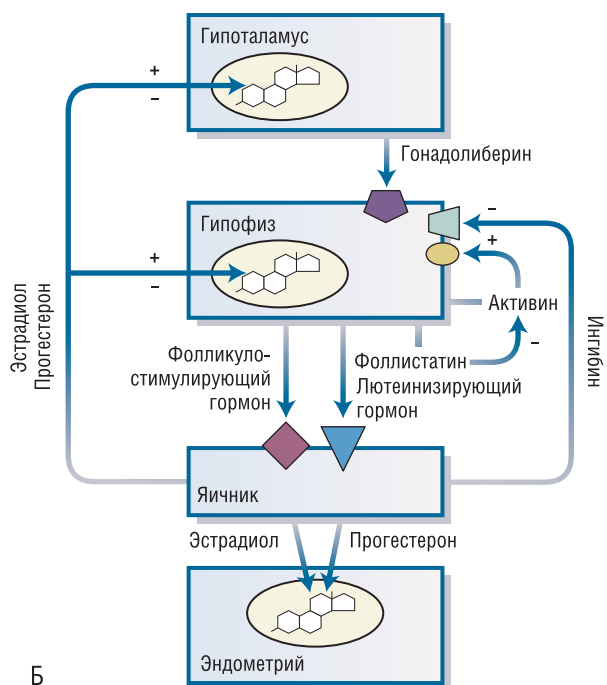
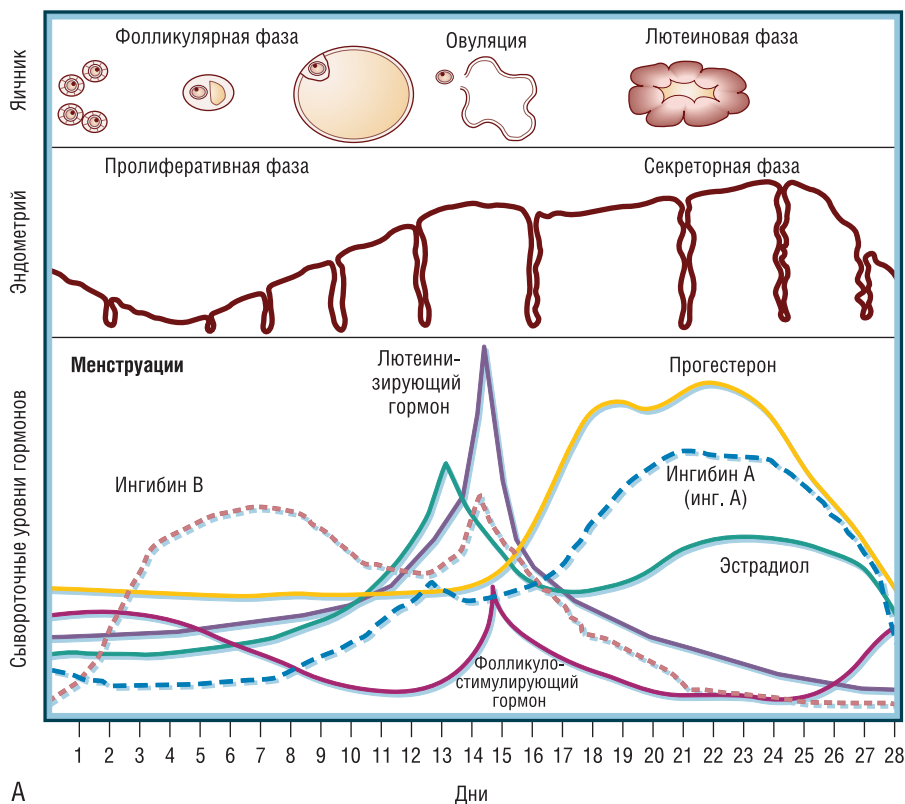


Рис. 1.1. А — изменения в фолликуле яичника, толщине эндометрия, а также уровне гормонов в сыворотке крови в течение 28-дневного менструального цикла. Б — эндокринные взаимодействия в женской репродуктивной системе. На рисунке изображены некоторые хорошо известные эндокринные взаимодействия между гипоталамусом, гипофизом, яичниками и эндометрием, характеризующие регуляцию менструального цикла

Наиболее важная функция гипоталамуса — пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Обратная отрицательная связь определяется рядом факторов, включая гормоны яичников, которые регулируют секрецию гипоталамусом ГнРГ в портальные сосуды. Дофамин, норадреналин, серотонин, опиоиды, синтезируемые в головном мозге, могут регулировать секрецию ГнРГ через гормоны яичников или другие сигналы. В ответ на активность ГнРГ клетки передней доли гипофиза секретируют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Стероиды (эстрадиол и прогестерон) и пептиды (ингибин) яичникового происхождения, а также активин или фоллистатин гипофизарного происхождения влияют на секрецию ФСГ и ЛГ. ЛГ стимулирует продукцию андростендиона в тека-клетках яичника, тогда как ФСГ регулирует синтез эстрадиола и ингибина в гранулезными клетками, а также рост фолликулов. Высвобождение овоцита из зрелого фолликула зависит от повышения уровня ЛГ в середине цикла. После овуляции фолликул трансформируется в желтое тело, которое секретирует эстрадиол и прогестерон под контролем ФСГ и ЛГ. ЛГ также стимулирует лютеинизированные гранулезные клетки желтого тела секретировать ингибин А (рис. 1.1, А).

Эндокринные эффекты ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ингибина А, ингибина В показаны в связи с изменениями уровня гормонов в сыворотке крови в течение менструального цикла (см. рис. 1.1, А). Данные эндокринные эффекты позже были продемонстрированы в клеточных исследованиях и исследованиях *in vivo* (рис. 1.1, Б). Активин и фоллистатин синтезируются как в яичнике, так и в гипофизе. Эти гормоны влияют на деятельность гипофиза через аутокринные и паракринные, но не через эндокринные механизмы. Активин стимулирует продукцию ФСГ, тогда как фоллистатин подавляет этот эффект активина.

Эндометрий — слизистая оболочка полости матки; содержит высокую концентрацию рецепторов к эстрогенам и прогестерону и является чрезвычайно чувствительной к этим гормонам. Биологически активный гормон эстрогенового ряда эстрадиол стимулирует рост эндометрия, а прогестерон контролирует этот эффект и усиливает дифференцировку. Отслоение функционального слоя эндометрия следует за падением уровня эстрогена или прогестерона. Остающийся базальный слой способен полностью регенерировать в ответ на новую стимуляцию эстрогеном.

Яичники не функционируют до начала пубертата, поскольку гипоталамус является незрелым в препубертатном возрасте, и ФСГ и ЛГ не стимулируют яичники. После менопаузы репродуктивная функция целиком и эндокринная функция яичников в частности прекращаются, поскольку яичники теряют все овоциты и окружающие клетки, отвечающие за стероидогенез. Таким образом, препубертатный и постменопаузальный периоды характеризуются отсутствием функции яичников и, соответственно, отсутствием менструаций.

Репродуктивную систему женщины от препубертата до менопаузы можно сравнить с очень точными часами. Нормальное функционирование этого механизма зависит от скоординированных взаимодействий гипоталамуса, гипофиза, яичников и эндометрия. Результат данного взаимодействия — регулярные менструации каждые 24–35 дней. Любое заболевание тканей и органов репродуктивной системы может вызвать ановуляцию и нерегулярные маточные кровотечения.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

Гонадотропин-рилизинг-гормон

Для лечения гормональнозависимых заболеваний и в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая фертилизацию *in vitro* (IVF), используют ГнРГ и его аналоги [1]. У различных позвоночных описано три изоформы ГнРГ и три

сходных рецептора с различной экспрессией. У людей ГнРГ в гипоталамусе преимущественно кодируется геном *GnRH1* типа I (GnRH-I), который регулирует секрецию гонадотропинов через рецептор ГнРГ в гипофизе I типа, сцепленный с G-белком. Связывание ГнРГ I типа со своим рецептором вначале приводит к активации G-белка. Вторая форма ГнРГ, GnRH-II, сохраняется у всех высших позвоночных, включая людей [1]. В отличие от I типа, его максимальная экспрессия определяется в тканях вне головного мозга. Сходный рецептор для GnRH-II клонирован у различных позвоночных, включая приматов [1]. Человеческий гомолог гена этого рецептора имеет сдвиг считывания и стоп-кодон, асигнальный путь GnRH-II, вероятно, связан с рецептором I типа. Различные изоформы ГнРГ, рецепторы и сигнальные пути могут крайне разнообразно использоваться при реализации разных функций [1]. С практической точки зрения GnRH-I в этой главе называется ГнРГ.

ГнРГ — пептид, содержащий 10 аминокислот, который синтезируется в специальных нейрональных тельцах аркуатных ядер медиобазального отдела гипоталамуса [1]. Аксоны от ГнРГ-нейронов достигают срединного возвышения и заканчиваются в капиллярах, которые впадают в портальные сосуды.

Портальная вена представляет собой медленную транспортную систему, соединяющую гипоталамус с передней долей гипофиза. Направление тока крови — от гипоталамуса к гипофизу. Таким образом, ГнРГ, синтезируемый в ядрах срединного возвышения гипоталамуса, секретируется в портальный кровоток, который доносит гормон к передней доле гипофиза (рис. 1.2).

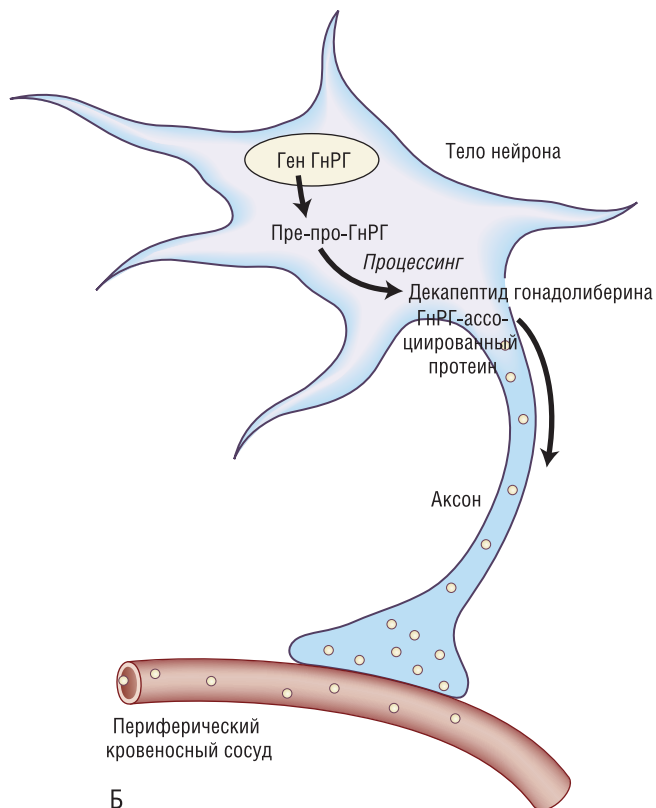
Зрелый декапептид ГнРГ получается из пре-про-ГнРГ, подвергнувшегося посттрансляционному процессингу (см. рис. 1.2) [2]. Эта молекула-предшественница является продуктом функционирования гена [1]. Пре-про-ГнРГ содержит 92 аминокислоты и состоит из четырех частей (от N-конца до C-конца): (1) — домен, состоящий из 23 аминокислот, (2) — декапептид ГнРГ, (3) — 3-аминокислотная протеолитическая процессинговая часть, (4) — домен, содержащий 56 аминокислот, называемый ГнРГ-ассоциированным пептидом [3]. Продукты расщепления этого предшественника ГнРГ и ГнРГ-ассоциированный пептид транспортируются в нервное окончание и секретируются в портальный кровоток (см. рис. 1.2) [1, 4]. Роль ГнРГ-ассоциированного пептида до конца не определена [4].

У человека нейроны ГнРГ располагаются преимущественно в аркуатных ядрах медиобазального отдела гипоталамуса и преоптической области переднего отдела гипоталамуса [5]. Количество нейронов ГнРГ относительно лимитировано и находится в пределах 1000–2000. Нейроны, продуцирующие ГнРГ, происходят из обонятельной области во время эмбриогенеза [5]. Эти клетки мигрируют вдоль черепных нервов, соединяющих нос и передний мозг с гипоталамусом. Нарушение процесса образования ГнРГ вызывает идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) с отсутствием обоняния, или синдром Каллмана [5].

У пациентов с синдромом Каллмана, как правило, отсутствует пубертатное развитие вследствие недостаточности ГнРГ и гонадотропинов гипофиза. Нейрональные белки аносмин-1 (кодируется геном *KAL1*) и рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа (кодируется геном *FGFR1*) влияют на миграцию нейронов обонятельной луковицы и ГнРГ-нейронов. Мутации этих генов вызывают синдром Каллмана [5]. По данным литературы, при этом синдроме могут также выявляться мутации генов назального эмбрионального рилизинг-фактора ЛГ (*NELF*) и гена хеликазы ДНК-связывающего белка хромодомина-7 (*CHD7*), но эта корреляция не настолько убедительно доказана, как для *KAL1* и *FGFR1* [5]. Клинические проявления синдрома Каллмана у мужчин и женщин в значительной степени связаны с генетическими мутациями. Большое значение для генетического консультирования имеют синкинезия (*KAL1*), агенезия зубов (*FGF8/FGFR1*), патология костей пальцев (*FGF8/FGFR1*) и потеря слуха (*CHD7*) [6].



А



Б

Рис. 1.2. Продукция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). А — ген ГнРГ кодирует предшественник белка (пре-про-ГнРГ) в нейрональных тельцах. Внутри нейронального тельца происходит синтез ГнРГ и ГнРГ-ассоциированного протеина путем протеолитического процессинга [2]. И ГнРГ, и ассоциированный протеин транспортируются по аксону в терминальное окончание, откуда происходит их секреция в портальный кровоток. Б — пре-про-ГнРГ — 92-компонентный аминопептид. Биологически активный декапептид (аминокислоты 1–10 расположены между 23-аминокислотным сигнальным белком и последовательностью Гли-Арг-Лиз). Стрелкой указано место протеолитического процессинга. Для синтеза ГнРГ-ассоциированного протеина С-конец 56-аминокислотного белка расщепляется. [Yen S.S.C. Endocrine regulation of the reproductive system // Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. (eds). Reproductive Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999. P. 44]