

*В.Н.Серов, В.Н.Прилепская,
Т.В.Овсянникова*

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

6-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2017

УДК 618.1:616.4

ББК 57.1

С32

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

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

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

Под общей редакцией **В.Н.Серова**

В.Н.Серов – акад. РАН, д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, президент Российского общества акушеров-гинекологов

В.Н.Прилепская – д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, зам. директора по научной работе ФГБУ НЦ АГиП им. В.И.Кулакова Минздрава РФ

Т.В.Овсянникова – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Серов В.Н.

С32 Гинекологическая эндокринология / В.Н.Серов, В.Н.Прилепская, Т.В.Овсянникова. – 6-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-405-1

В руководстве представлены основные вопросы гинекологической эндокринологии. Результаты исследований отечественных и зарубежных авторов отражают современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении нарушений репродуктивной функции женщины. Подробно представлена современная концепция нейроэндокринной регуляции менструального цикла. Отдельные главы посвящены заболеваниям молочных желез, ожирению и его влиянию на функцию репродуктивной системы женщины.

Благодаря достижениям в области биохимии гормонов, а также результатам проведенных экспериментальных и клинических исследований качественный и количественный состав гормональных контрацептивов продолжает совершенствоваться и расширяться. Это подробно изложено в главе о гормональной контрацепции.

Книга предназначена гинекологам, гинекологам-эндокринологам, эндокринологам, а также врачам других специальностей, интересующимся данной проблемой.

УДК 618.1:616.4

ББК 57.1

ISBN 978-5-00030-405-1

© Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В., 2008

© Оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕД-пресс-информ», 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Глава 1. Современная концепция нейроэндокринной регуляции менструального цикла (<i>Сперанская Н.В., Овсянникова Т.В.</i>)	8
Глава 2. Пролактин и репродуктивная функция женщины (<i>Овсянникова Т.В.</i>)	49
Глава 3. Обследование пациенток с нарушением менструальной и репродуктивной функции (<i>Овсянникова Т.В.</i>)	69
Глава 4. Диагностика и лечение гиперпролактинемии (<i>Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е.</i>)	95
Глава 5. Гиперандрогения в гинекологии (<i>Овсянникова Т.В.</i>) ...	123
Глава 6. Аменорея (<i>Серов В.Н., Прилепская В.Н.</i>)	156
Глава 7. Дисфункциональные маточные кровотечения (<i>Прилепская В.Н.</i>)	179
Глава 8. Предменструальный синдром (<i>Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А.</i>)	205
Глава 9. Дисменорея (<i>Прилепская В.Н.</i>)	232
Глава 10. Эндокринное бесплодие у женщин (<i>Овсянникова Т.В., Камилова Д.П.</i>)	247
Глава 11. Ожирение и репродуктивная система женщины (<i>Прилепская В.Н., Гогаева Е.В.</i>)	279
Глава 12. Нейрообменно-эндокринный синдром (гипоталамический синдром, метаболический синдром) (<i>Серов В.Н.</i>)	314
Глава 13. Доброкачественные заболевания молочных желез (<i>Серов В.Н., Тагиева Т.Т.</i>)	327
Глава 14. Гормональная контрацепция (<i>Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Бостанджян Л.Л.</i>)	371
Глава 15. Климактерический период (<i>Овсянникова Т.В.</i>)	455
Литература	494

Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Проблема репродуктивного здоровья человека приобретает в последние годы все большее значение и становится проблемой медико-социальной. При решении вопросов регуляции рождаемости рассматриваются две совершенно противоположные ситуации: с одной стороны – значительная часть населения планеты нуждается в надежных и современных средствах контрацепции, с другой – миллионам супружеских пар требуется медицинская помощь в связи с тяжелыми нейроэндокринными нарушениями как менструальной, так и репродуктивной функции.

Современный этап развития медико-биологической науки связан с широким проникновением эндокринологии в проблему репродуктивного здоровья человека. Для решения большинства вопросов репродуктологии необходимо иметь представление о нейроэндокринных процессах, происходящих в организме женщины с момента рождения и до менопаузы.

В данной главе будут рассмотрены современные теоретические и клинические вопросы нейроэндокринной регуляции менструальной и репродуктивной функций женщины, что в последующем позволит понять и объяснить ряд эндокринных патологических состояний, возникающих в гинекологической клинике.

Развитие представления о нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции человека началось в начале XX в. и включало два основных направления: эндокринологию и нейробиологию. Эндокринология занималась изучением секретруемых эндокринными железами гормонов, оказывающих специфическое воздействие на органы и ткани. Исследования в области нейробиологии были посвящены изучению нейронов как основы нервной системы и их способности передавать информацию с помощью нервных импульсов. В последние годы был сделан вывод о том, что передача информации нервной клеткой осуществляется с помощью следующих механизмов:

- биоэлектрического – передача импульсов происходит по отросткам (аксонам) нервных клеток;

- химического – передача химического вещества осуществляется в синапсах;
- нейросекреторного – секреция химического вещества происходит непосредственно в кровяное русло.

В результате этих открытий было положено начало развитию нового направления науки – нейроэндокринологии.

В современной мировой литературе существует четкое представление об основных составляющих репродуктивной системы, о функциональном взаимодействии между ними, а также между этой системой и другими системами организма. Отмечено, что репродуктивная система обладает высокой устойчивостью. С одной стороны, это обеспечивается способностью системы к саморегуляции, с другой – независимостью от внешних факторов. В то же время не исключается влияние экстремальных факторов на репродуктивную систему, которые в определенной ситуации могут являться причиной нарушения ее функции, так как, являясь самостоятельно функционирующей системой, она составляет компонент более сложной, сбалансированной системы – организма в целом. С нашей точки зрения, структура репродуктивной системы человека наиболее точно описана Е.М.Вихляевой и соавт. (2002), отметившими, что надежность функционирования репродуктивной системы обеспечивается строго генетически запрограммированным взаимодействием внерепродуктивных (гипоталамуса, гипофиза) и репродуктивных (яичников и органов-мишеней – матки, маточных труб и влагалища) органов.

Согласно современным представлениям, функциональное состояние репродуктивной системы у человека и приматов обусловлено взаимодействием пяти основных уровней единой нейрогуморальной цепи (Бабичев В.Н., 1984; Йен С.С.К., 1998; Blackwell R.E., Guillemin K., 1973).

Экстрагипоталамические структуры. Это первый и наиболее высокий уровень регуляции менструально-репродуктивной функции, воспринимающий импульсы внешней среды и интерорецепторов, а также передающий их через систему нейротрансмиттеров в секреторные ядра гипоталамуса. Спектр физиологически активных веществ, способных регулировать секрецию гипоталамических нейрогормонов, достаточно широк. Это классические нейромедиаторы адренергической и холинергической природы, ряд аминокислот, вещества с морфиноподобным действием – эндогенные опиоидные пептиды, способные связы-

ваться с опиоидными рецепторами мозга. Являясь основным связующим звеном между ЦНС и эндокринной системой, эти вещества обеспечивают их единство в организме (Ткачук В.А., 1994). Функциональная активность гипоталамических нейро-эндокринных клеток может опосредованно контролироваться различными отделами головного мозга с помощью нервных импульсов, поступающих по различным афферентным путям. В настоящее время важную роль неокортекса в репродукции и реализации репродуктивных процессов удалось подтвердить в экспериментах на высших обезьянах и в клинических наблюдениях.

Гипоталамус. В настоящее время доказана важнейшая роль этой структуры в регуляции эндокринной функции человека. Это очень небольшое образование, на долю которого приходится лишь 1–2% всего вещества мозга. Гипоталамус – наиболее старая и стабильная часть ЦНС, расположенная у основания мозга, над перекрестом зрительных нервов, выше и несколько сзади от гипофиза. Несмотря на малые размеры, гипоталамус участвует в регуляции полового поведения, осуществляет контроль за вегетососудистыми реакциями, температурой тела и рядом других жизненно важных функций организма.

Гипоталамус состоит из нервных структур различного типа: клеток гипоталамических нейронов с аксонами и окончаниями; аксонов и окончаний нервных клеток, расположенных за пределами гипоталамуса; аксонов экстрагипоталамических нейронов и глиальных клеток. Клеточные тела гипоталамических нейронов располагаются компактно, образуя ядра гипоталамуса.

Традиционно гипоталамус разделяют на *медиальный* и *латеральный*. В *медиальной области* выделяют 3 больших группы ядер – переднюю, туберальную и заднюю (табл. 1.1 и рис. 1.1).

В *латеральной области* находится множество нейронов латерального гипоталамического ядра, расположенных среди аксонов медиального переднемозгового пучка. Это крупный проводящий путь, посредством которого медиальные гипоталамические ядра связаны с остальными отделами мозга.

Изучение особенностей иннервации показало наличие внутригипоталамических связей между различными ядрами и областями гипоталамуса, что стало возможным благодаря развитию в 1980-е годы нейроанатомических методик, позволивших выявлять короткие безмиелиновые волокна. В то же время ядра

Таблица 1.1

Группы ядер гипоталамуса

Передняя группа ядер	Задняя группа ядер	Туберальная группа ядер
Медиальное преоптическое Переднее гипоталамическое Супрахиазматическое Супраоптическое Паравентрикулярное	Вентромедиальное Дорсомедиальное Аркуатное	Заднее гипоталамическое Супрамамиллярное Туберомамиллярное

гипоталамуса тесно связаны со многими областями мозга и получают афферентную иннервацию от ствола мозга, ретикулярных структур и областей лимбического переднего мозга. Основные афферентные пути вступают в латеральный гипоталамус в составе медиальной проводящей системы переднего мозга; существуют и прямые афферентные пути, исходящие из указанных отделов мозга. Афферентные связи гипоталамуса бывают нисходящими и восходящими. Интерес представляют исследования, показавшие существование прямой связи между сетчаткой

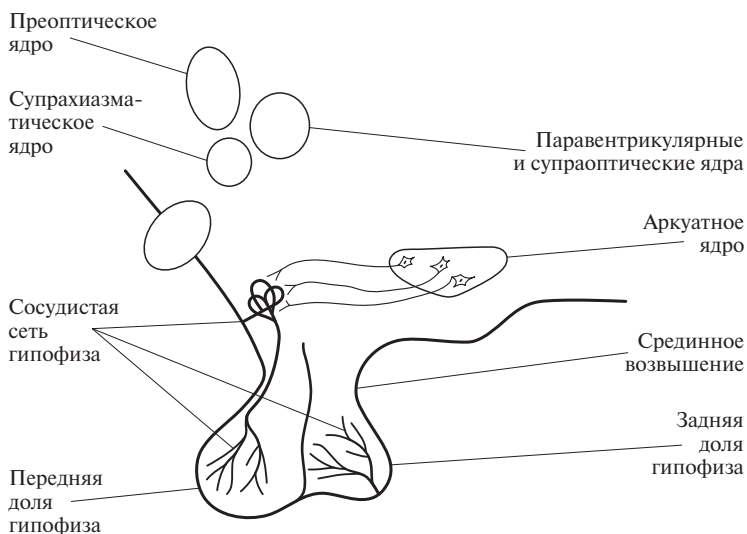


Рис. 1.1. Схема расположения ядер гипоталамуса.

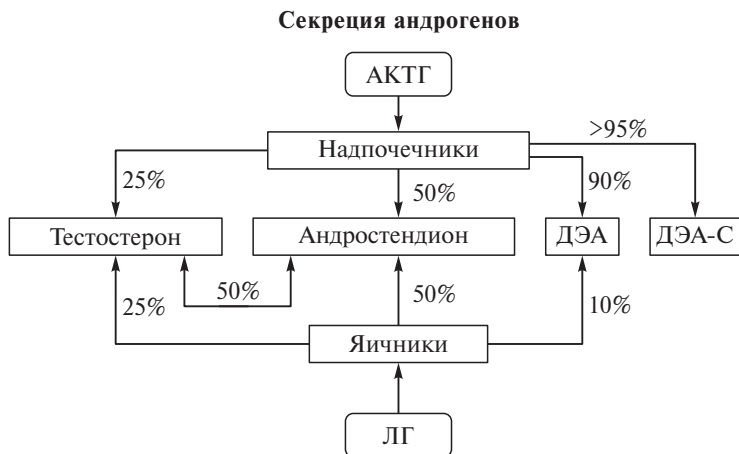


Рис. 1.2. Синтез андрогенов яичниками и корой надпочечников.

зующиеся из них эстрогены являются C_{18} -стероидами, причем надпочечники взрослой женщины продуцируют их в очень незначительном количестве.

Биологическая активность перечисленных андрогенов различна. Дегидротестостерон обладает наибольшей активностью, однако его концентрация в крови чрезвычайно мала из-за очень высокой скорости метаболизма. Относительно меньшей андрогенной активностью обладает тестостерон. Андрогенные свойства ДЭА-С проявляются только после превращения его в ДЭА.

Определяющим моментом в биосинтезе всех стероидных гормонов является строгая последовательность реакций гидроксирования, специфичность которых определяется наличием цитохрома P450. В реакциях гидроксирования цитохром P450 выполняет одну и ту же функцию, однако его ферментная часть строго специфична для каждого субстрата: P450c17 α (17 α -гидроксилаза), P450c11 β (11 β -гидроксилаза), P450c21 (21-гидроксилаза) и P450c18 (18-гидроксилаза). В связи с тем что образование каждого фермента контролируется отдельным геном, качественные различия в образовании стероидов проявляются еще на стадии дифференцировки желез, когда в них начинает синтезироваться в определенном соотношении весь набор ферментов цитохрома P450.

Глава 2. ПРОЛАКТИН И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИНЫ

Одним из наиболее значимых открытий нейроэндокринологии 1970-х годов является идентификация и выделение из ткани гипофиза в чистом виде гормона пролактина, а затем и его полный химический синтез. Все последующие экспериментальные и клинические данные отечественных и зарубежных ученых, посвященные роли пролактина в организме человека и его участию в процессах физиологии и патологии менструально-репродуктивной функции, чрезвычайно разноречивы. Сложности, которые возникли при изучении свойств и особенностей биологического действия пролактина, обусловлены как общностью его молекулы с молекулой гормона роста (СТГ), так и значительно бóльшим содержанием СТГ в ткани гипофиза (Илловайская И.А., Марова Е.И., 2000).

В настоящее время установлено, что биологическая роль пролактина заключается в поддержании роста молочных желез, обеспечении секреции молока и трофическом влиянии на яичники. Пролактин не только участвует в процессах репродукции, но и оказывает влияние на метаболические процессы и водно-солевой обмен. Считают, что этот гормон обладает бóльшим метаболическим влиянием, чем СТГ.

Синтез и секреция пролактина в основном осуществляется лактотрофами, которые составляют от 20 до 50% всех клеток передней доли гипофиза. Небольшое количество гормона также могут секретировать другие отделы мозга, а также молочные железы, Т-лимфоциты, децидуальная оболочка матки и миометрий. Считают, что в этих клетках одновременно может осуществляться синтез пролактина и соматотропина. Число этих клеток с возрастом не меняется, в то время как увеличение объема гипофиза практически вдвое к концу беременности обусловлено увеличением размеров и количества лактотрофов. Так называемые «клетки беременности» являются гипертрофированными и гиперплазированными лактотрофами, обладающими высокой секреторной активностью.

Экспериментальные данные, касающиеся возможности гонадотрофов в определенных условиях синтезировать пролактин, требуют проверки. Однако сведения о паракринном, т.е. внутригипофизарном, влиянии других тропных гормонов на секреторную активность лактотрофов представляются достаточно убедительными (Fluckiger E. et al., 1982).

Структура и функция пролактина. Молекула пролактина представляет собой полипептид, состоящий из 198 аминокислот. Установлено, что по химическому строению и биологическим свойствам пролактина наиболее близок к соматотропину и плацентарному лактогену. Генетические особенности гормона были впервые описаны в 1981 г. Cook и соавт. Ген пролактина у человека расположен на 6-й хромосоме, являющейся местом воздействия лейкоцитарного антигена.

Высокая гетерогенность молекулы пролактина была продемонстрирована при сравнительном изучении содержания гормона в плазме крови и ткани гипофиза. Мономер пролактина существует в виде 2 форм: *гликозилированной* и *негликозилированной*. Гликозилированный пролактин отличается от своей второй формы наличием дополнительной олигосахаридной цепи и, соответственно, более высокой молекулярной массой. В результате экспериментальных исследований было высказано предположение, что гликозилированный пролактин секретируется непосредственно после формирования молекулы, в то время как вновь синтезированный негликозилированный проходит стадию накопления. Считают, что гликозилированный пролактин является наиболее распространенной формой гормона, циркулирующей у женщин с нормопролактинемией, и составляет около 72% от содержания всех низкомолекулярных форм гормона. При физиологической и патологической гиперпролактинемии было отмечено снижение гликозилированного пролактина в сыворотке крови, что пытаются объяснить истощением механизмов гликозилирования в условиях повышенного уровня гормона. Обследование больных с нормо- и гиперпролактинемией позволило выявить преобладание негликозилированного пролактина.

Кроме того, выделены формы, имеющие различную молекулярную массу, – так называемый низкомолекулярный и высокомолекулярный пролактин, которые отличаются как размерами молекулы, так и биологической активностью. Так, низкомолекулярный пролактин (little) с молекулярной массой менее 23 кДа

является наиболее распространенной формой гормона и обладает самостоятельными биологическими свойствами. Именно этой молекулярной форме пролактина отводят основную роль в биологическом действии, связанном с участием в регуляции репродуктивной функции. Низкомолекулярный пролактин дает быструю и выраженную ответную реакцию на различные фармакологические и физиологические воздействия. Содержание этой фракции повышается более чем в 30 раз в III триместре беременности и к родам, а также в 10 раз – при кормлении грудью. При проведении стимулирующих тестов с метоклопрамидом или ТРГ уровень низкомолекулярного пролактина увеличивается в 8–10 раз уже через 15 мин после введения стимуляторов. Применение блокаторов дофамина вызывает снижение уровня этой фракции при нормо- и гиперпролактинемии.

Происхождение высокомолекулярных форм пролактина окончательно не выяснено. Предполагают, что эти формы гормона являются результатом посттрансляционных изменений полипептидной цепи, что приводит к образованию комплексного полимера, образующегося вследствие нековалентной или ковалентной агрегации мономерного гликозилированного и негликозилированного пролактина. Высокомолекулярные формы пролактина (big и big-big) имеют соответственно молекулярную массу 50 кДа и более 100 кДа. Предполагают, что высокомолекулярный пролактин гетерогенен и может включать в себя различные по своей биохимической структуре соединения. Биологическая активность данной формы пролактина менее выражена по сравнению с низкомолекулярным пролактином. Также отмечены более низкий уровень высокомолекулярного пролактина к 38–40-й неделе беременности (лишь в 2–7 раз) и отсутствие изменения его содержания при кормлении. Изменение уровня пролактина при проведении стимулирующих и подавляющих функциональных проб с метоклопрамидом, ТРГ и агонистами дофамина выражено незначительно и отсрочено по времени появления пика.

Циркулирующий в сыворотке крови пролактин представлен основными формами с молекулярной массой 23, 50 и более 100 кДа с небольшим содержанием остальных форм гормона. У пациенток с нормо- и гиперпролактинемией преобладает низкомолекулярный пролактин, составляющий 40–95% от общего количества иммунореактивного пролактина. Содержание высокомолекулярного пролактина не превышает 10–30%.

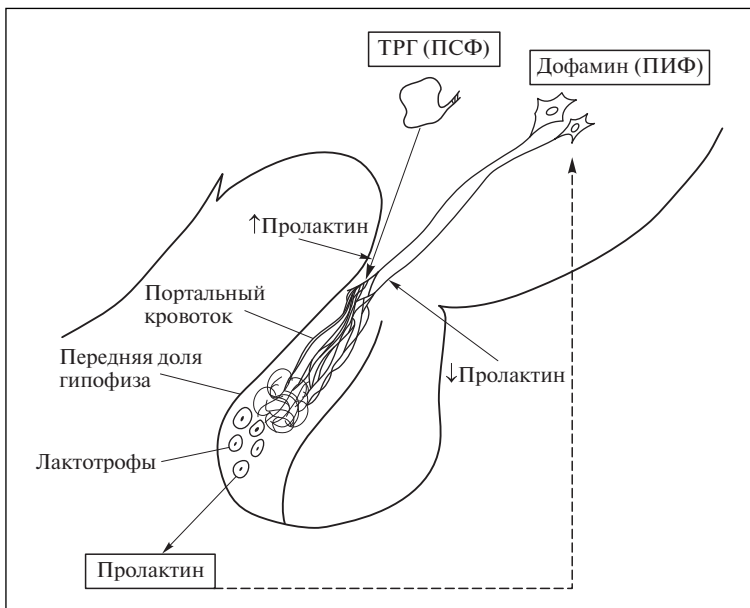


Рис. 2.1. Регуляция секреции пролактина. ПСФ – пролактинстимулирующий фактор, ПИФ – пролактин-ингибирующий фактор.

В исследованиях И.А.Илловойской (1994) описан так называемый синдром макропролактинемии, или высокомолекулярного пролактина, – клиническая ситуация, диагностируемая в 25% случаев, при которой превалирует высокомолекулярный пролактин. Для клиники наибольший интерес представляют данные о том, что при сходном уровне общего иммунореактивного пролактина биологические свойства сыворотки зависят от преобладания пролактина с той или иной молекулярной массой, что обуславливает особенности течения гиперпролактинемии.

Неоднократно высказывались предположения, что сохранение у группы женщин с гиперпролактинемией репродуктивной функции обусловлено перестройкой биологически малоактивных изоформ пролактина (big-big) в высокоактивные (little). В частности, считают, что у пациенток с бесплодием неясной этиологии при наличии галактореи происходит накопление более активных форм пролактина, которые не определяются традиционными методами.