

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования Витебский государственный
медицинский университет**

Л.Е. Беляева, В.И. Шебеко, С.Н. Занько

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА



**Витебск
Издательство ВГМУ
2004**

УДК 616-092.18:618.17-008.8
- ББК 52.527.5я7-
Б44

Рецензент: д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии БГМУ
Г.И. Герасимович

300224
пр. 2010

Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Занько С.Н.

Б44 Патофизиологическая характеристика нарушений менструального цикла: учебное пособие / Л.Е. Беляева, В.И. Шебеко, С.Н. Занько. Витебск, ВГМУ, 2004. – 118 с.

ISBN 985-466-066-6

Учебное пособие «Патофизиологическая характеристика нарушений менструального цикла» написано в соответствии с программами по акушерству и гинекологии для студентов 5 и 6 лечебно-профилактических факультетов высших медицинских учебных заведений, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь 24 февраля 1997 года № 08 14/1001.

Оно предназначено прежде всего для студентов старших курсов лечебно-профилактических факультетов высших медицинских учебных заведений, а также для клинических ординаторов и врачей-стажеров.

Учебное пособие рекомендовано к изданию ЦУНМС Витебского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 12 апреля 2004 года).

УДК 616-092.18:618.17-008.8
ББК 52.527.5я7

© Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Занько С.Н. 2004
© Витебский государственный медицинский университет, 2004

ISBN 985-466-066-6

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ✓ АД – артериальное давление
- ✓ АКТГ – адренокортикотропный гормон
- ✓ АФК – активные формы кислорода
- ✓ ГАМК – гаммааминомасляная кислота
- ✓ ГРГ – гонадотропинрилизинг-гормон
- ✓ ДГЭАС – дигидроэпиандростерона сульфат
- ✓ ДМК – дисфункциональные маточные кровотечения
- ✓ ИЛ – интерлейкин
- ✓ ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- ✓ ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ✓ ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ✓ ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ✓ МКСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ✓ ОПГ – остеопротегерин
- ✓ ПМС – предменструальный синдром
- ✓ РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- ✓ СОХ-2 – индуцированная изоформа циклооксигеназы
- ✓ СПКЯ – синдром поликистозных яичников
- ✓ СТГ – соматотропный гормон
- ✓ Т₃ – трийодтиронин
- ✓ Т₄ – тетраiodтиронин
- ✓ ТТГ – тиротропный гормон
- ✓ ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β
- ✓ ФНО – фактор некроза опухоли
- ✓ ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ✓ ХС – холестерин
- ✓ ЦНС – центральная нервная система
- ✓ эНОс – эндотелиальная NO-синтаза
- ✓ NF-κB – ядерный фактор транскрипции NF-каппа-B
- ✓ P_g F_{2α} – простагландин F_{2α}
- ✓ P_g I₂ – простаглицлин

Проблема нарушений менструального цикла является важной не только для практического здравоохранения, но и имеет большое социальное значение, так как подобные нарушения могут ухудшать качество жизни и приводить к бесплодию. В настоящее время эта проблема приобретает ещё большую актуальность в связи со значительным ростом таких форм патологии. Названные обстоятельства, а также необходимость дополнения и расширения ряда представлений о механизмах нарушений менструального цикла с учетом современных достижений медико-биологической науки, побудила авторов подготовить настоящее учебное пособие.

Высокая чувствительность механизмов регуляции менструального цикла к повреждающему действию самых различных патогенных факторов в существенной мере связана с исключительной сложностью и многоуровневостью его регуляции. Поэтому не удивительно, что повреждение в любом из звеньев этой регуляции может приводить к временному или перманентному нарушению менструального цикла и даже к бесплодию.

Важность глубокого понимания врачами причин и механизмов нарушений менструального цикла обусловлена тем простым обстоятельством, что вне зависимости от сферы своей врачебной деятельности все они постоянно в той или иной мере сталкиваются с различными клиническими проявлениями этих нарушений. Конечно же, эти знания, прежде всего, совершенно необходимы в практической деятельности гинекологов и эндокринологов. Без глубокого и многостороннего понимания этиологии и патогенеза нарушений менструального цикла практически невозможно осознано и целенаправленно осуществлять диагностические мероприятия, вырабатывать правильную и эффективную тактику лечения этих форм патологии, а также разрабатывать адекватные подходы к предупреждению нарушений менструального цикла.

Авторы с благодарностью примут все критические замечания, пожелания и советы.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
1. Краткие сведения о нормальном менструальном цикле	7
1.1. Характеристика фолликулярной фазы менструального цикла	7
1.2. Овуляторная фаза менструального цикла	8
1.3. Характеристика лютеиновой фазы менструального цикла	9
1.4. Изменения в эндометрии в течение менструального цикла	11
1.5. Характер изменений свойств влагалищной слизи и цервикального канала в течение менструального цикла	12
1.6. Изменения эпителия влагалища в течение менструального цикла	13
1.7. Колебания базальной температуры в течение менструального цикла	13
1.8. Изменения, происходящие в молочных железах в течение менструального цикла	13
2. Гормональная регуляция секреции половых гормонов. Эффекты, вызываемые женскими половыми стероидами	14
2.1. Роль гипоталамуса в регуляции секреции гонадотропных гормонов	14
2.2. Свойства гонадотропных гормонов	16
2.3. Образование половых стероидов в яичниках. Функции половых стероидов	17
2.3.1. Функции эстрогенов	21
2.3.2. Физиологические эффекты прогестерона	23
2.3.3. Андрогены, образующиеся в организме женщины	24
2.3.4. Краткие сведения о пептидах, участвующих в регуляции менструального цикла	24
3. Аменорея	26
3.1. Первичная аменорея	27
3.1.1. Аменорея при синдроме Шерешевского-Тернера	28
3.1.2. Аменорея при врожденном адреногенитальном синдроме	28
3.1.3. Аменорея при задержке полового созревания	28
3.1.4. Синдром тестикулярной феминизации	29
3.2. Вторичная аменорея	29
3.2.1. Вторичная гипоталамическая аменорея	29
3.2.2. Вторичная гипофизарная аменорея	31
3.2.2.1. Причины гиперпролактинемии	32
3.2.2.2. Клинические следствия гиперпролактинемии у женщин	35
3.2.3. Вторичная надпочечниковая аменорея	37
3.2.4. Аменорея при нарушениях функций щитовидной железы	38
3.2.5. Вторичная яичниковая и маточная аменорея	39
3.3. Гипер- и гипогонадотропная аменорея	41

4. Нарушения овуляции	42
4.1. Краткие сведения о механизмах овуляции	42
4.2. Причины, механизмы и следствия нарушений овуляции	44
4.2.1. Основные причины и механизмы нарушений овуляции	44
4.2.2. Следствия нарушений овуляции	49
5. Избыточное образование андрогенов в организме женщины: причины и следствия	49
5.1. Гиперандрогения яичникового происхождения	50
5.2. Гиперандрогения надпочечникового генеза	55
5.3. Проявления гиперандрогении	62
5.3.1. Патогенез гирсутизма	62
5.3.2. Патогенез аспе <i>vulgaris</i> и андрогензависимой алопеции	66
6. Дисфункциональные маточные кровотечения	67
7. Патогенез первичной дисменореи и предменструального синдрома	70
7.1. Патогенез первичной альгодисменореи	71
7.2. Предменструальный синдром	72
8. Дисгормональные доброкачественные заболевания молочной железы	74
9. Гормонально-обусловленные изменения в организме женщины в перименопаузальном периоде и постменопаузе	76
9.1. Характер изменения секреции гонадотропных и половых гормонов в перименопаузальном периоде	77
9.2. Наиболее распространенные расстройства климактерического периода и механизм возникновения этих расстройств	78
9.2.1. Нейроэндокринные расстройства в постменопаузе	79
9.2.2. Характер и механизмы изменений костной ткани в постменопаузальном периоде	82
9.2.3. Механизмы стимуляции атерогенеза и развития артериальной гипертензии в постменопаузальном периоде	84
9.2.4. Неблагоприятные последствия заместительной терапии эстроген-содержащими препаратами при коррекции постменопаузальных расстройств	88
10. Этиология и патогенез женского бесплодия	89
10.1. Нарушения овуляции как причина бесплодия	90
10.2. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла	90
10.3. Другие причины бесплодия	92
Вопросы для самоконтроля	96
Вопросы тестового контроля	99
Ситуационные задачи	107
Список основной литературы	116

1. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О НОРМАЛЬНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ

У женщин, начиная с момента наступления менархе (первой менструации) вплоть до менопаузы (прекращения менструаций) в органах репродуктивной системы наблюдаются циклические изменения структуры и функции. Продолжительность нормального менструального цикла варьирует между 20 и 36 днями, составляя в среднем 28 дней. В менструальном цикле выделяют фолликулярную (предовуляторную) фазу, фазу овуляции и лютеиновую фазу (постовуляторную фазу, или фазу желтого тела). Менструация является наиболее заметным проявлением менструального цикла, поэтому его продолжительность исчисляется от первого дня прошедшей менструации до первого дня следующей.

1.1. Характеристика фолликулярной фазы менструального цикла

Фолликулярная фаза менструального цикла начинается с первого дня менструации и продолжается до момента, непосредственно предшествующего «всплеску» секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Увеличение содержания в плазме крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), начавшееся еще в позднюю лютеиновую фазу предыдущего менструального цикла, продолжается и в ранний период фолликулярной фазы. Важная роль в регуляции менструального цикла принадлежит пептидным ауто- и паракринным регуляторам - ингибину и активину. От баланса между ними существенным образом зависит уровень образования ФСГ. Под влиянием ФСГ в яичниках начинается рост 6 - 12 первичных фолликулов. Гранулезные клетки фолликулов секретируют фолликулярную жидкость с высоким содержанием в ней эстрогенов и несколько меньшим содержанием прогестерона и андрогенов. Образование половых стероидов в фолликуле строго компартментализовано: рецепторы к ЛГ присутствуют преимущественно на клетках оболочки фолликулов, а рецепторы к ФСГ - только на поверхности гранулезных клеток. Под влиянием ЛГ, содержание которого начинает возрастать уже за 7-8 дней до предовуляторного «пика», в клетках тека фолликулов стимулируется образование андрогенов. Далее в гранулезных клетках под влиянием ФСГ андрогены подвергаются действию ароматазы и превращаются в эстрогены. Быстрый рост фолликулов обусловлен синергичным действием на клетки фолликула ФСГ и ЛГ, а также увеличением количества рецепторов к ФСГ под влиянием эстрогенов. В этих условиях один из фолликулов растет быстрее и к моменту овуляции достигает в размерах 1-1,5 см, то есть становится доминантным. Механизмы, ответственные за появление доминантного фолликула, пока еще неизвестны. Остальные фолликулы в условиях увеличения секреции андрогенов клетками тека яичника подвергаются атрезии. Атрезия фолликулов, не достигших зрелости, обеспечивается через запуск апоптоза клеток этих фолликулов.

Отметим, что на ранних стадиях развития фолликула особая роль отводится взаимодействию ооцита и гранулезных клеток фолликула. Сравнительно недавно было показано, что ооциты первичных фолликулов образуют ростовой фактор дифференцировки-9. У экспериментальных животных с поврежденным геном, ответственным за образование этого фактора роста, нарушается процесс развития фолликула и ооцит погибает.

Таким образом, характер секреции гонадотропных и половых гормонов в фолликулярную фазу менструального цикла меняется следующим образом: образование ФСГ увеличивается в раннюю стадию, а далее – снижается. Секреция ЛГ постепенно увеличивается, достигая своей максимальной величины приблизительно за 2 суток до начала овуляции. К этому же времени значительно возрастает образование эстрадиола, эстрогена, андростендиона, тестостерона, а также двух прогестинов - 17 α -гидроксипрогестерона и 20 α -дигидропрогестерона. Уровень прогестерона в фолликулярную фазу менструального цикла не возрастает, это происходит только после «пика» образования ЛГ.

Далее наступает овуляторная фаза менструального цикла.

1.2. Овуляторная фаза менструального цикла

Эта фаза начинается за сутки до «всплеска» секреции ЛГ и заканчивается спустя сутки после этого «всплеска». Образование ЛГ клетками аденогипофиза возрастает в 6-10 раз вследствие действия эстрогенов по механизму положительной обратной связи. Совместное действие ЛГ и ФСГ вызывает быстрое набухание фолликула. Образование эстрогенов в фолликулах несколько уменьшается, а образование прогестерона под влиянием ЛГ, наоборот, увеличивается. В ответ на действие ЛГ в клетках оболочки и гранулезных клетках образуются активаторы плазминогена, а количество ингибиторов этих активаторов снижается. Образующийся плазмин способствует активации металлопротеиназ соединительнотканного матрикса, в частности, активации коллагеназы. Прогестерон вызывает повышение активности протеолитических ферментов наружной оболочки фолликула. Кроме того, он увеличивает локальное образование веществ с сосудорасширяющим действием (простагландинов E и F, а также гидроксизйкозатетраноевых кислот). В этих условиях локально повышается сосудистая проницаемость и возрастает транссудация плазмы в полость фолликула. Сочетанное влияние веществ с сосудорасширяющим действием и релаксина обеспечивает набухание фолликула. Спустя 32-34 часа после начала резкого и значительного увеличения секреции ЛГ оболочка фолликула подвергается дегенерации, стенка фолликула разрывается и яйцеклетка выходит в брюшную полость - то есть происходит **овуляция**. Некоторые женщины непосредственно после овуляции ощущают кратковременную боль внизу живота справа или слева. Эта боль

носит название *mittelschmerz* (от нем. *mittel* – средний, *schmerz* – боль, т.е. боль в межменструальный период). Точный механизм возникновения боли во время овуляции или сразу же после нее не установлен, однако предполагается, что эта боль обусловлена попаданием фолликулярной жидкости в брюшную полость.

У женщин с 28-дневным менструальным циклом овуляция наблюдается на 14-й день менструального цикла. Накануне овуляции в фолликулярной жидкости и крови увеличивается концентрация андрогенов, которые продуцируются клетками оболочки фолликула или отстающими в своем росте фолликулами. Этот факт отчасти объясняет повышение либидо накануне овуляции. Следует отметить, что возможность оплодотворения яйцеклетки наиболее высока именно в перiovуляторный период.

1.3. Характеристика лютеиновой фазы менструального цикла

После овуляции начинается лютеиновая фаза менструального цикла. Длительность ее при 28-дневном менструальном цикле составляет 14 дней. Заканчивается лютеиновая фаза с началом очередной менструации. Лютеиновая фаза менструального цикла характеризуется превращением доминантного фолликула в желтое тело вследствие изменений в нем биосинтеза стероидов. Лютеиновые клетки желтого тела обладают хорошо выраженным гладким эндоплазматическим ретикулумом, где образуется прогестерон, и в меньшей степени - эстрогены. Клетки разорвавшейся наружной оболочки фолликула, составляющие около 20% общей массы желтого тела, образуют андрогенные стероиды, которые в гранулезных клетках превращаются в эстрогены. Под влиянием ЛГ желтое тело увеличивается и достигает максимального размера (1,5 см в диаметре) на 6-8-й день после овуляции. Если имплантация оплодотворенной яйцеклетки в слизистую оболочку матки не происходит, образование ЛГ уменьшается, желтое тело подвергается инволюции и регрессирует, замещаясь соединительной тканью. Важная роль в явлении регрессии желтого тела принадлежит $Pg F_{2\alpha}$. Однако лютеолиз под действием $Pg F_{2\alpha}$ возможен только тогда, когда клетки кровеносных сосудов образуют локально эндотелин-1. То есть, лютеолиз обеспечивается комбинированным действием $Pg F_{2\alpha}$ и эндотелина-1. В лютеиновую фазу эстрогены, а особенно, прогестерон, по механизму отрицательной обратной связи уменьшают образование в аденогипофизе ФСГ и ЛГ. В лютеиновых клетках образуется ингибин, который также подавляет продукцию ФСГ. Инволюция желтого тела сопровождается дальнейшим падением секреции эстрогенов, прогестерона и ингибина. Возникающие при этом изменения в матке - отторжение функционального слоя эндометрия и наступление **менструации** свидетельствуют о начале нового менструального цикла. В этих условиях по механизму обратной связи постепенно увеличивается

образование ФСГ, а вслед за ним - ЛГ в аденогипофизе, и цикл повторяется снова.

Динамика образования гонадотропных гормонов, эстрадиола и прогестерона в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла представлена на рис. 1.

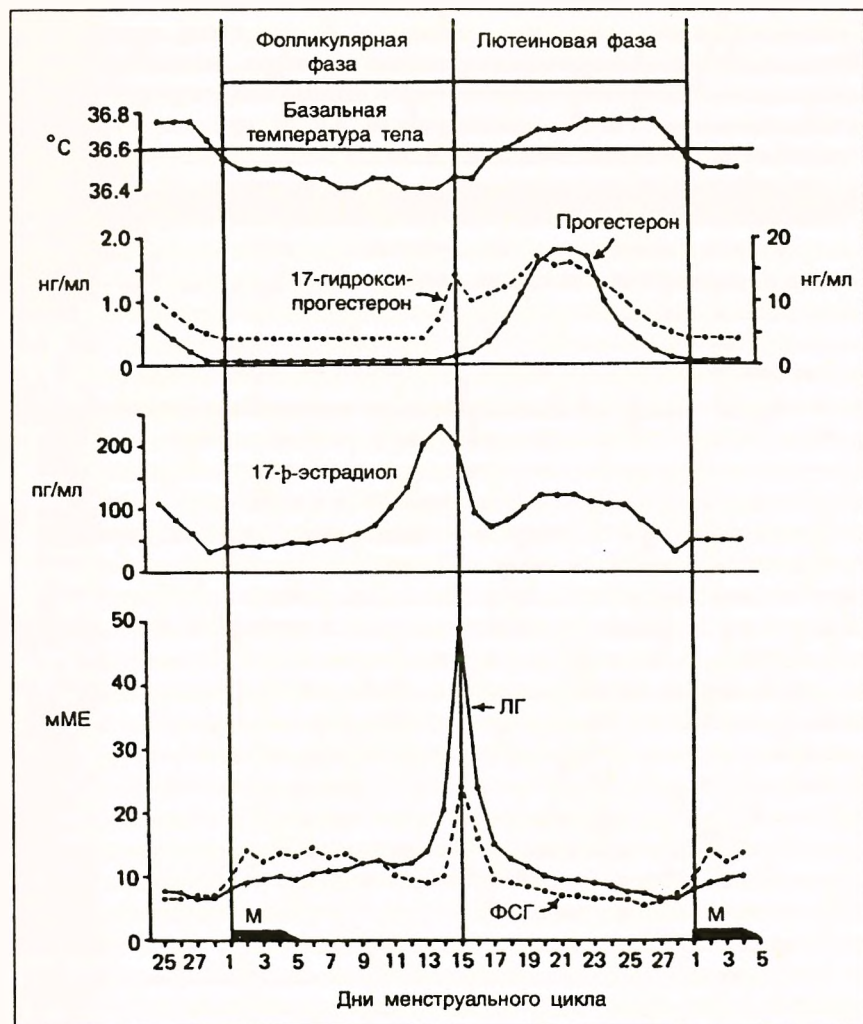


Рис. 1. Характер образования гонадотропных гормонов, эстрадиола и прогестерона, а также изменения базальной температуры тела в различные фазы менструального цикла (R.K. Murray, D.k. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell, 1993)

В течение менструального цикла в органах-мишенях под действием половых гормонов происходят циклические изменения.

1.4. Изменения в эндометрии в течение менструального цикла

В матке в фолликулярную фазу под влиянием эстрогенов наблюдается рост железистого эпителия функционального слоя эндометрия, при этом его толщина увеличивается от 0,5 до 3,5-5 мм. Происходит пролиферация желез, клеток стромы и эндотелиоцитов. В строме эндометрия увеличивается содержание лимфоцитов и макрофагов. При увеличении продолжительности фолликулярной фазы пролиферативные изменения в эндометрии прогрессируют, толщина эндометрия значительно увеличивается, что в последующем может сопровождаться обильным менструальным кровотечением (меноррагией).

После овуляции, несмотря на продолжающуюся секрецию эстрогенов и прогестерона, дальнейшего роста эндометрия не происходит, и его толщина составляет не более 5-6 мм. Это связано с действием прогестерона. Во-первых, прогестерон подавляет образование в эндометрии рецепторов к эстрогенам. Во-вторых, прогестерон активирует 17 β -гидроксистероиддегидрогеназу и сульфотрансферазу, превращающих активный эстрадиол в менее активный и быстро метаболизирующийся эстрон-сульфат. В-третьих, под влиянием прогестерона подавляется индуцируемая эстрогенами экспрессия клеточных протоонкогенов, стимулирующих рост эндометрия в фолликулярную фазу. Железы в эндометрии под воздействием прогестерона становятся извитыми и накапливают гликоген, а в секрете желез увеличивается содержание иммуноглобулинов. На 21-27-е сутки менструального цикла, что соответствует 7-13 суткам после овуляции, отмечается заметная дифференцировка эндометрия: а) базальный слой с хорошо выраженными кровеносными сосудами и стромой, б) губчатый слой с отечной стромой, спиральными сосудами и расширенными железами, в) компактный слой с большим количеством клеток стромы. Этот период времени является оптимальным для имплантации оплодотворенной яйцеклетки в полость матки. Успешность имплантации яйцеклетки, образование полноценной децидуальной оболочки, а также дальнейший рост и развитие трофобласта в определенной мере зависят от интенсивности локального образования биологически активных веществ, расширяющих кровеносные сосуды и способствующих росту новых сосудов. Такими веществами являются фактор активации тромбоцитов, брадикинин, оксид азота, сосудистый фактор роста, простагландины и др. Их образование, а также локальная продукция пролактина, релаксина, ренина, инсулиноподобного фактора роста находится под гормональным контролем.

Если оплодотворения и имплантации не происходит, функциональный слой эндометрия отторгается. В первой половине лютеиновой фазы (фазе секреции) активность лизосомальных протеолитических ферментов и металлопротеиназ подавляется прогестероном. Снижение его секреции к окончанию лютеиновой фазы существенно повышает активность протеолитических ферментов. При резком снижении образования прогестерона и эстрогенов уменьшается толщина эндометрия и нарушается кровоток в спиральных артериях, отчасти вследствие ритмичного снижения и повышения их тонуса. Это вызывает ишемию эндометрия и способствует возникновению стаза в сосудах микроциркуляторного русла эндометрия. Резкое увеличение проницаемости кровеносных сосудов способствует выходу эритроцитов из сосудов в ткань. Повышение локальной концентрации простагландинов, особенно F₂ и E₂, вызывает сокращение миометрия, что способствует отторжению функционального слоя эндометрия и наступлению менструации. В физиологических условиях ее продолжительность составляет 3-7 дней, а количество теряемой крови - 30-80 мл.

1.5. Характер изменений свойств шеечной слизи и цервикального канала в течение менструального цикла

В фолликулярную фазу менструального цикла под влиянием эстрогенов значительно возрастает кровоснабжение шейки матки. Увеличение трансудации плазмы способствует значительному (в 10-30 раз) повышению образования прозрачной шеечной слизи. В предовуляторном периоде заметно возрастают эластические свойства слизи. Если поместить образец шеечной слизи, полученной в предовуляторном периоде, на предметное стекло, то после ее высыхания под микроскопом обнаруживается картина в виде «листьев папоротника». Этот феномен обусловлен кристаллизацией хлоридов металлов, содержащихся в шеечной слизи, под воздействием эстрогенов. Далее, в лютеиновую фазу менструального цикла под влиянием возрастающей концентрации прогестерона слизь теряет воду, а ее растяжимость существенно снижается.

Диаметр наружного зева цервикального канала также претерпевает характерные циклические изменения. Максимальный диаметр наружного отверстия цервикального канала – 3 мм отмечается при овуляции. После овуляции наружный зев шейки матки постепенно закрывается. Исследование свойств цервикальной слизи, а также наблюдение за состоянием наружного отверстия цервикального канала позволяет ориентировочно определить время овуляции и косвенно оценить характер продукции эстрогенов яичниками в течение менструального цикла. Тесты функциональной диагностики, основанные на оценке циклических изменений цервикальной слизи и состояния наружного зева шейки матки, до сих пор не потеряли своей актуальности в гинекологической практике. Более того, бы-

ло обнаружено, что сходную картину «листьев папоротника» в предовуляторном периоде можно наблюдать и при микроскопии образца слюны, высохшей на предметном стекле. Исследования такого рода привели к созданию мини-микроскопов для наблюдения за характером кристаллизации солей слюны в различные периоды менструального цикла с целью выявления овуляции, а следовательно и для определения возможности зачатия в течение менструального цикла.

1.6. Изменения эпителия влагалища в течение менструального цикла

В раннюю фолликулярную фазу менструального цикла, когда секреция эстрогенов еще невелика, слой влагалищного эпителия является тонким. Далее, под влиянием возрастающей концентрации эстрогенов, увеличивается количество слоев влагалищного эпителия, а также возрастает число ороговевающих и промежуточных клеток.

1.7. Колебания базальной температуры в течение менструального цикла

Под действием прогестерона во 2-й фазе менструального цикла увеличивается базальная температура (измеряемая в прямой кишке) на 0,2-0,5°C. Это обусловлено тем, что прогестерон способствует изменению установочной точки регуляции температуры тела в центре терморегуляции гипоталамуса. При полноценной лютеиновой фазе менструального цикла базальная температура сохраняется на таком «повышенном» уровне в течение 12-14 дней. Изучение кривой базальной температуры в течение менструального цикла позволяет отличить овуляторный цикл от ановуляторного. В последнем случае базальная температура на протяжении всего цикла сохраняет монофазный характер. Кратковременный и/или ступенчатый подъем базальной температуры, незначительное ее повышение, а также периодические падения температуры ниже 37°C свидетельствуют о недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла.

1.8. Изменения, происходящие в молочных железах в течение менструального цикла

В фолликулярную фазу менструального цикла под влиянием эстрогенов наблюдается развитие стромы молочной железы, рост протоков, а также увеличиваются размеры адипоцитов. Увеличение секреции прогестерона во 2-й фазе менструального цикла способствует развитию долек и альвеол, пролиферации альвеолярных клеток и увеличению образования тканевой жидкости в молочной железе.

2. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ. ЭФФЕКТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЖЕНСКИМИ ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ

2.1. Роль гипоталамуса в регуляции секреции гонадотропных гормонов

Регуляция секреции женских половых гормонов является не только чрезвычайно сложной и многоуровневой, но и пока еще мало понятной. В этой регуляции участвуют кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз и яичники. Ключевую роль в регуляции секреции гонадотропных гормонов играет гипоталамус посредством секреции гонадотропинрилизинг-гормона (ГРГ) в портальные сосуды гипофиза. Этот гормон представляет собой декапептид, регулирующий процессы синтеза, высвобождения и депонирования как фолликулостимулирующего гормона, так и лютеинизирующего гормона.

Регуляция образования ГРГ осуществляется в соответствии с принципом обратной связи. Так, собственно уровень продукции ГРГ может регулировать дальнейшую интенсивность его образования: низкие концентрации – стимулируют, а высокие – подавляют секрецию гонадотропинрилизинг-гормона. ФСГ и ЛГ также регулируют секрецию ГРГ по механизму отрицательной обратной связи. Половые стероиды на протяжении практически всего менструального цикла оказывают ингибирующее действие на секрецию ГРГ, за исключением предовуляторного периода, когда высокие концентрации эстрадиола стимулируют высвобождение ГРГ. Существует 3 типа секреции гонадотропинрилизинг-гормона: тоническая, циклическая и пульсирующая. Тоническая секреция контролируется преимущественно половыми стероидами по механизму отрицательной обратной связи, предположительно, через изменение активности дофаминергических нейронов. Регуляция циклической секреции ГРГ осуществляется по принципу положительной обратной связи – высокие концентрации эстрадиола стимулируют секрецию ГРГ. Пульсирующая секреция ГРГ в кровеносные сосуды портальной системы гипофиза регулируется в основном нейротрансмиттерами и нейромодуляторами.

Пульсирующий режим секреции ГРГ совершенно необходим для нормальной продукции ЛГ. Если режим секреции ГРГ становится постоянным, то есть не пульсирующим, то в аденогипофизе уменьшается количество рецепторов для ГРГ и резко снижается секреция ЛГ. Выраженность влияния ГРГ на секрецию половых гормонов в течение менструального цикла зависит также от частоты и амплитуды «пульсаций» ГРГ. Частота секреции ГРГ выше в фолликулярной фазе – 1 выброс в час и ниже в лютеиновой фазе менструального цикла – 1 выброс в 2-3 часа. Частота пульсирующего высвобождения ГРГ увеличивается под действием эстрогенов и снижается под влиянием прогестерона и тестостерона. Повышение частоты пульсирующего высвобождения гонадотропинрилизинг-

гормона в конце фолликулярной фазы менструального цикла сопровождается пиком секреции ЛГ. В течение лютеиновой фазы частота пульсирующего высвобождения ГРГ уменьшается под действием прогестерона. В конце цикла, когда секреция эстрогенов и прогестерона снижается, частота пульсирующего высвобождения ГРГ вновь возрастает.

Во время пика секреции ЛГ (в середине менструального цикла) резко увеличивается чувствительность гонадотрофов аденогипофиза к ГРГ. Считается, что такой феномен обусловлен особой частотой пульсирующей секреции ГРГ в этот период времени. Таким образом сам ГРГ определяет время максимальной секреции ЛГ. Место расположения и природа генератора пульсирующей секреции ГРГ в гипоталамусе неизвестны. Установлено, что норадреналин и, вероятно, адреналин повышают частоту пульсирующей секреции ГРГ. Опиоидные пептиды (энкефалин и β -эндорфин), напротив, снижают частоту пульсирующей секреции ГРГ. Следовательно, применение психотропных лекарственных препаратов, а также активация симпатoadренальной системы при стрессе могут изменять характер пульсирующей секреции ГРГ.

Схематически характер взаимодействий в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе представлен на рис. 2.

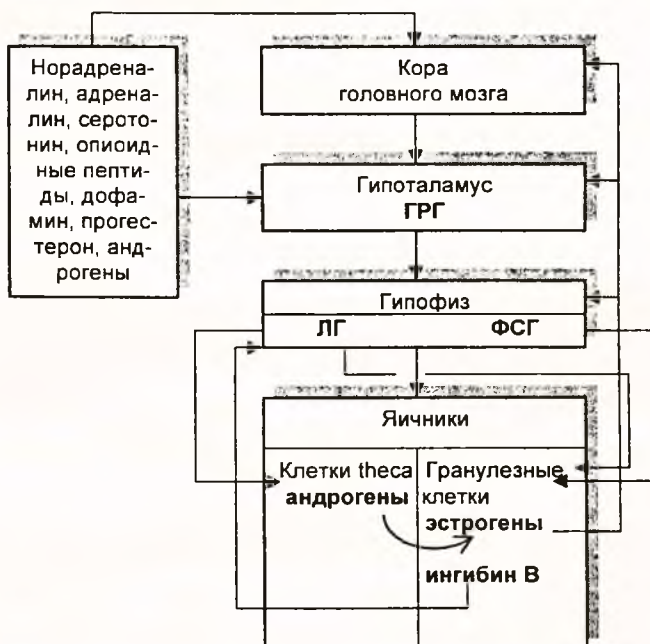


Рис. 2. Схема взаимодействий компонентов гипоталамо-гипофизарной оси в регуляции образования половых гормонов

Предполагается, что кроме ГРГ в гипоталамусе образуется пролактин-рилизинг гормон. Тиротропный рилизинг-гормон, вазоинтестинальный пептид и некоторые другие полипептиды, обнаруженные в гипоталамусе, обладают способностью стимулировать секрецию пролактина. Однако в настоящее время неизвестно, какой из пептидов может играть роль пролактин-рилизинг гормона. Недавно из ткани гипоталамуса был выделен полипептид, содержащий 31 аминокислотный остаток. Этот пептид обладает способностью действовать на рецептор орфанового типа, расположенный на клетках передней доли гипофиза и стимулировать секрецию пролактина. В гипоталамусе также вырабатывается пролактин-ингибирующий фактор, который подавляет секрецию пролактина. Установлено, что пролактин-ингибирующим фактором является дофамин.

2.2. Свойства гонадотропных гормонов

Связываясь со специфическими рецепторами клеток аденогипофиза, гонадотропинрилизинг-гормон стимулирует образование в нем ФСГ и ЛГ. **ФСГ обладает следующими основными функциями:**

- ✓ Регулирует деление гранулезных клеток фолликула
- ✓ Участвует в механизмах формирования фолликулярной полости в развивающемся фолликуле
- ✓ Стимулирует созревание Граафова фолликула
- ✓ Стимулирует образование собственных рецепторов (к ФСГ) в гранулезных клетках
- ✓ Увеличивает образование рецепторов к ЛГ в клетках покрышки фолликула (theca)
- ✓ Стимулирует образование активаторов плазминогена, что является необходимым для нормального протекания овуляции.
- ✓ Повышает активность ароматазы, конвертирующей андростендион в эстрадиол и тестостерон в эстрадиол (рис. 3).



Рис. 3. Роль фермента ароматазы в образовании эстрона и эстрадиола

Ароматаза (CYP 19) – фермент, катализирующий превращение андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол. Клетки *theca interna* имеют на своей поверхности большое количество рецепторов для ЛГ. Действие ЛГ на эти рецепторы увеличивает превращение холестерина в андростендион. Часть образовавшегося андростендиона конвертируется в клетках *theca interna* в эстрадиол, который затем поступает в кровоток. Другая часть образовавшегося в *theca interna* андростендиона поступает в гранулезные клетки. В них андростендион также превращается в эстрадиол, секретирующийся в фолликулярную жидкость. Гранулезные клетки содержат на своей поверхности много рецепторов для ФСГ. Этот гормон стимулирует секрецию эстрадиола из фолликулярных клеток через повышение активности ароматазы.

Уровень секреции ФСГ начинает увеличиваться в первые дни менструации и достигает пиковой величины примерно к 12 дню менструального цикла, а затем его секреция постепенно снижается и возвращается к базальному уровню к 18 дню менструального цикла.

ЛГ в женском организме воздействует на различные физиологические процессы. Этот гормон:

- ✓ Регулирует процессы первого мейотического деления ооцитов
- ✓ Участвует в регуляции овуляции
- ✓ Контролирует механизмы образования и развития желтого тела
- ✓ Увеличивает количество рецепторов к ЛГ в клетках *theca* и повышает активность ферментов, участвующих в синтезе андрогенов, которые в дальнейшем превращаются в эстрогены
- ✓ Вызывает «лютеинизацию» гранулезных клеток и способствует секреции ими прогестерона
- ✓ Стимулирует синтез простагландинов в матке.

2.3. Образование половых стероидов в яичниках. Функции половых стероидов

Основными гормонами, образующимися в яичниках, являются эстрогены, прогестерон, андрогены и ингибин. К эстрогенам относят эстрадиол, продуцирующийся в яичниках в значительных количествах, эстрон и эстриол. Преимущественным местом образования эстрогенов являются гранулезные клетки фолликулов и эти же клетки желтого тела после лютеинизации. В меньшей степени эстрогены продуцируются клетками *theca* и стромы яичника. В фолликулярную фазу под влиянием ЛГ в клетках *theca* образуются андрогены, которые проникают в гранулезные клетки. В этих клетках они подвергаются действию фермента ароматазы (рис. 4).

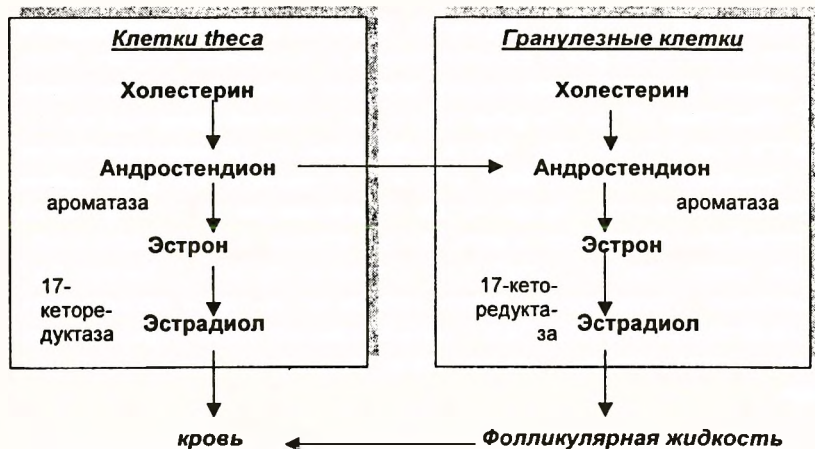


Рис. 4. Взаимодействие клеток theca и гранулезных клеток в процессе образования эстрадиола

Гранулезные клетки имеют большое количество рецепторов для ФСГ. Под влиянием ФСГ активность ароматазы повышается. Ароматаза превращает андрогены преимущественно в эстрадиол, который имеет наибольшую биологическую активность. В меньшей мере в гранулезных клетках образуется эстрон, обладающий более низкой биологической активностью, чем эстрадиол.

Скорость секреции эстрадиола зависит от фазы менструального цикла: в ранней фолликулярной фазе она составляет приблизительно 36 мкг/сут, перед овуляцией – 380 мкг/сут и в середине лютеиновой фазы – 250 мкг/сут.

Приблизительно 2% эстрадиола циркулирует в крови в свободном виде, 60% связывается с альбумином, а 36% образует комплекс с глобулином, связывающим половые стероиды. В связанном виде эстрогены транспортируются к клеткам-мишеням. Менее 10% эстрадиола связывается с ЛПВП. Связывание эстрадиола существенно замедляет скорость его инактивации. Инактивируются эстрогены, превращаясь в эстриол, который в печени конъюгируется с глюкуроновой и серной кислотами и выводится из организма с желчью и мочой. Желчная фракция поступает в кишечник, где подвергается действию микрофлоры и частично реабсорбируется в виде активных гормонов. Поэтому нарушения функций печени и дисбактериоз кишечника могут вносить определенный вклад в механизмы нарушения менструального цикла. Эстрогены также подвергаются гидроксилированию с образованием катехолэстрогенов: 2-гидроксиэстрогенов, 4-гидроксиэстрогенов и 16 α -гидроксиэстрогенов. Эти метаболиты обладают слабым эстрогеноподобным действием. Кроме то-

го, 4-гидроксиэстрогены и 16 α -гидроксиэстрогены могут быть канцерогенными, так как при их дальнейшем метаболизме образуются активные формы кислорода в высоких концентрациях, способные повреждать ДНК. Образование катехолэстрогенов особенно велико в мозге, где присутствует фермент 2-гидроксилаза. В мозге катехолэстрогены влияют на процессы образования нейромодуляторов. Именно с изменением характера продукции катехолэстрогенов связывают нарушения психоэмоциональной сферы у женщин в постменопаузе. Катехолэстрогены подвергаются дальнейшему метаболизму при участии катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) с образованием метоксилированных форм. Схематически процессы образования и метаболизма эстрогенов представлены на рис. 5.

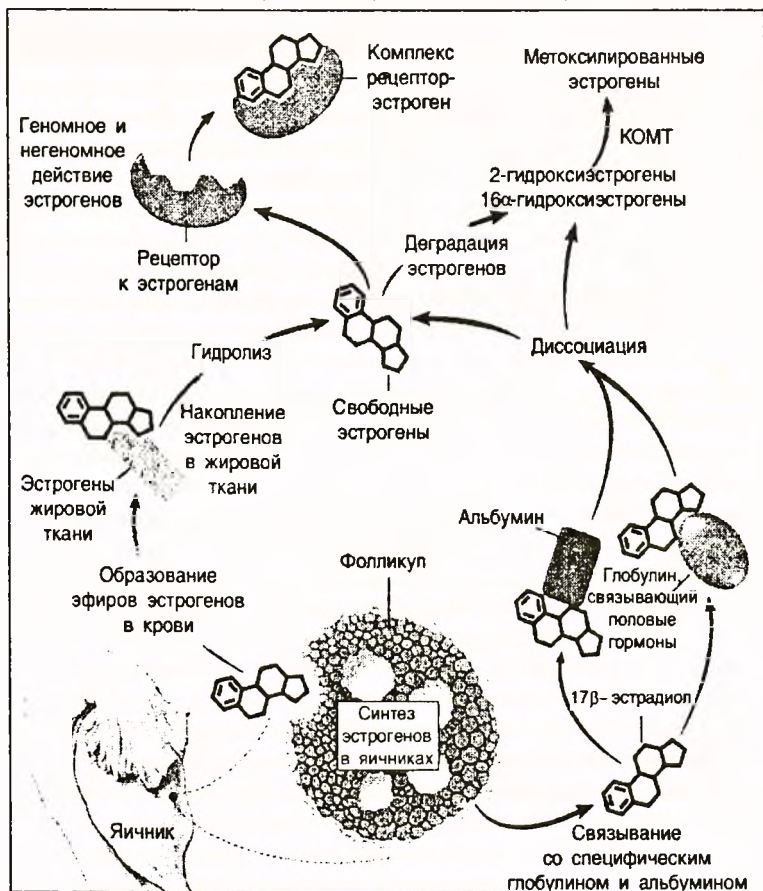


Рис. 5. Процессы образования, транспорта и метаболизма эстрогенов (Gruber С.Ј., е.а., 2002)

Хорошо известно, что действие эстрогенов на клетки во многом зависит от синтеза в них новых протеинов. Эстрогены, проникая в клетку, взаимодействуют в ядре со специфическими рецепторами. Затем образовавшийся комплекс связывается с определенными участками ДНК (Estrogen Responsive Elements) и стимулирует синтез ряда белков. Обнаружено существование двух типов рецепторов для эстрогенов в ядре клеток: (1) рецептор для эстрогенов α и (2) рецептор для эстрогенов β . Эти рецепторы кодируются генами, расположенными соответственно в 6 и 14 хромосомах. Рецептор α -типа содержится в высоких количествах в матке, яичниках, гипофизе, почках, надпочечниках и придатке яичка. Экспрессия рецепторов β -типа является высокой в яичниках, предстательной железе, легких, мочевом пузыре, мозге и костях.

Предполагается, что регуляция функции яичников через гипоталамо-гипофизарную ось обеспечивается преимущественно через рецептор для эстрогенов α -типа. Эстрогены, секретируемые в фолликулах, действуют главным образом через рецептор для эстрогенов типа β . Самцы и самки мышей с «нокаутированным» геном (делеция) рецепторов для эстрогенов α -типа являются стерильными, у них развивается остеопороз и плохо «закрываются» эпифизы. Самки мышей с «нокаутированным» геном рецепторов для эстрогенов β -типа являются бесплодными, самцы же остаются фертильными, но у них развивается гиперплазия предстательной железы и имеется дефицит жировой ткани.

Установлено также, что кроме геномного действия эстрогенов (опосредованного взаимодействием комплекса эстроген+ядерный рецептор для эстрогена с ДНК) существует еще и негеномное, быстрое их действие на клетки. По крайней мере такое действие эстрогены оказывают на нейроны и секрецию гонадотропинов. Существуют доказательства того, что быстрое действие эстрогенов на клетки зависит от их взаимодействия с рецепторами клеточной мембраны, которые структурно похожи на ядерные рецепторы для эстрогенов. Взаимодействие эстрогенов с этими мембранными рецепторами приводит к активации митогенактивируемых протеинкиназ и зависящих от них внутриклеточных сигнальных путей. Кстати, быстрые эффекты, возникающие при действии прогестерона и тестостерона также зависят от активации рецепторов для этих гормонов, расположенных на клеточных мембранах. Впервые эффект действия половых стероидов, не связанный с активацией генома, был описан Г. Селье (1942) – введение прогестерона вызывало быстрый анестезирующий эффект. В настоящее время такое действие прогестерона объясняется его взаимодействием с ГАМК-ергическими, и возможно, глутаматными рецепторами. Существуют данные о существовании «точки пересечения» геномного и негеномного действия половых стероидов. Возможно, некоторые особенности действия половых стероидов в условиях нормы и патологии, а также характер действия на организм синтетических половых

гормонов могут быть независимыми от изменения активности генов в клетках органов-мишеней.

2.3.1. Функции эстрогенов

Эстрогены имеют множество функций в женском организме. Они ответственны за:

1. Формирование вторичных женских половых признаков (телосложение по женскому типу; соответствующее социальное поведение женщины; более высокий тембр голоса, по сравнению с мужским; развитие молочных желез; отложение жира по женскому типу). Примечательно, что оволосение подмышечных впадин и лобка обеспечивается главным образом действием андрогенов надпочечникового происхождения.
2. Развитие внутренних половых органов и последующее возникновение в них циклических изменений. Эстрогены способствуют: васкуляризации влагалища, пролиферации влагалищного эпителия, росту микрофлоры (палочки Додерлейна); увеличению размеров матки и улучшению ее кровоснабжения. Циклические изменения эндометрия, секреция цервикальных желез, улучшение кровоснабжения и ритмичные сокращения маточных труб, пролиферация протоков и стромы молочной железы, увеличение кровотока в молочной железе, пигментация ареол, накопление жира в адипоцитах молочной железы также регулируются действием эстрогенов. Кроме того, эстрогены совместно с ФСГ необходимы для роста и созревания фолликула.
3. Изменение параметров гемостаза: эстрогены увеличивают коагуляционный потенциал крови вследствие повышения образования фибриногена и V, VII, IX факторов свертывания крови.
4. Регуляцию процессов ремоделирования костной ткани. Под влиянием эстрогенов увеличивается содержание кальция и фосфатов в костной ткани, а процессы образования костной ткани преобладают над ее резорбцией (см. раздел 9).
5. Задержку натрия и воды в организме вследствие повышения активности РААС. Эстрогены повышают образование ангиотензиногена.
6. Изменение липидного спектра крови (см. раздел 9).
7. Изменение функционального состояния сердечно-сосудистой системы (см. раздел 9).
8. Регуляцию образования и секреции ГРГ и ФСГ. Эстрогены по механизму отрицательной обратной связи подавляют образование ФСГ в гипофизе. Это достигается как за счет их ингибирующего влияния на чувствительность клеток аденогипофиза к действию

ГРГ, так и за счет прямого уменьшения его образования в гипоталамусе через подавление дофаминергической активности нейронов. Однако в преовуляторный период эстрогены стимулируют образование ФСГ в соответствии с принципом положительной обратной связи. Такое действие эстрогенов связано с повышением ответа клеток аденогипофиза к действию ГРГ и увеличением секреции последнего клетками гипоталамуса.

9. Повышенный синтез глобулина, связывающего кортизол, тиронидные и половые гормоны.

Наконец, эстрогены способны изменять активность ЦНС и обеспечивать сдвиг дифференцировки Т-лимфоцитов от Т-хелперов 1 типа к Т-хелперам 2 типа, то есть они способны стимулировать преимущественное образование Т-хелперов 2.

Другие важнейшие функции эстрогенов представлены на рис. 6.

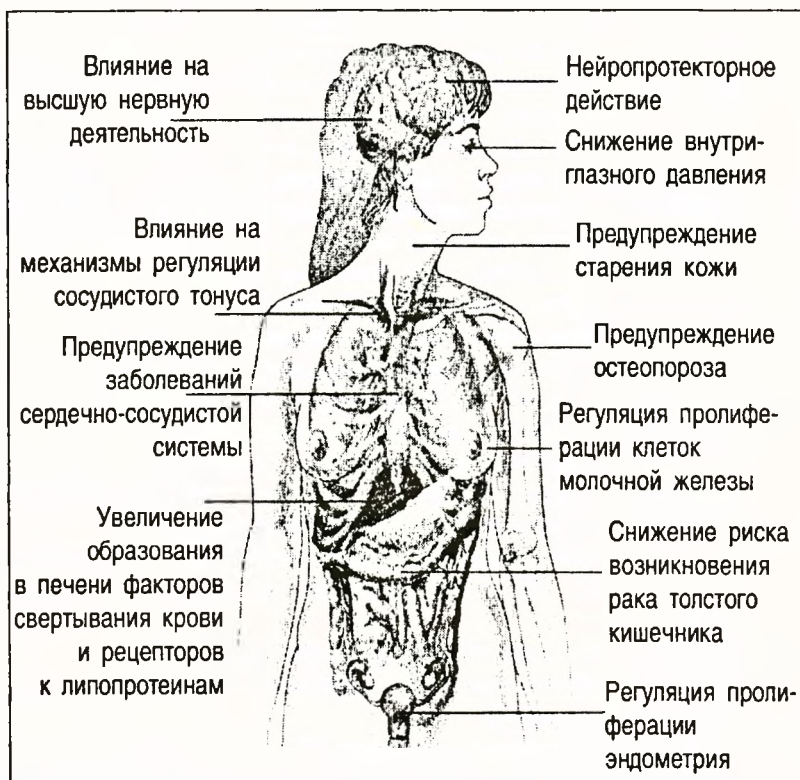


Рис. 6. Важнейшие функции эстрогенов в организме женщины (Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C., 2002)

2.3.2. Физиологические эффекты прогестерона

После овуляции в лютеиновую фазу менструального цикла в гранулезных клетках под влиянием ЛГ синтезируется прогестерон. Еще одним источником его образования, хотя и менее значимым, являются клетки стромы яичника. Около 2% прогестерона циркулирует в крови в свободном виде, 80% связано с альбумином, а оставшиеся 18% связано с белком, переносящим и другие кортикостероидные гормоны – транскортином.

Прогестерон имеет короткий период полужизни. В печени он превращается в прегнандиол, который далее связывается с глюкуроновой кислотой. Образовавшийся комплекс выводится из организма с мочой.

В течение фолликулярной фазы менструального цикла содержание прогестерона в плазме крови составляет приблизительно 0,9 нг/мл (3 нМ/л), но в конце этой фазы его содержание в крови повышается. В лютеиновой фазе желтое тело образует большие количества прогестерона и его содержание в плазме крови может достигать 18 нг/мл (60 нМ/л).

Действие прогестерона, как и других стероидных гормонов, обеспечивается его взаимодействием в клетке с рецепторами, которые затем связываются с ДНК и изменяют синтез протеинов. Существует две изоформы рецепторов для прогестерона – PR_A и PR_B. Они кодируются одним геном, но образовавшаяся м-РНК подвергается различному процессингу. Предполагается, что каждая из изоформ рецепторов прогестерона обладает своим уникальным действием.

Физиологическое действие прогестерона заключается в следующем: во-первых, он способствует «секреторной» трансформации эндометрия и подавляет сократимость миометрия, что является одним из важнейших условий нормального протекания имплантации оплодотворенной яйцеклетки, сохранения и развития беременности. Прогестерон также способствует секреции гликогена железистыми клетками и образованию густой шеечной слизи, плохо проницаемой для сперматозоидов. Эта особенность действия прогестерона использована при создании синтетических оральных контрацептивов на основе прогестинов. Во-вторых, прогестерон регулирует процессы созревания эпителиальных клеток влагалища, стимулирует образование слизи в маточных трубах и подавляет их ритмичные движения. В-третьих, он способствует гипертрофии молочных желез и росту в них долек. В-четвертых, под действием прогестерона во 2-й фазе менструального цикла увеличивается базальная температура тела (измеряемая в прямой кишке) на 0,2-0,5°C, происходит задержка жидкости в организме, несколько увеличивается толщина жировых отложений и снижается тонус гладкой мускулатуры полых органов. В-пятых, в середине менструального цикла по механизму обратной связи под влиянием прогестерона кратковременно повышается образование ЛГ. В яичниках прогестерон подавляет рост новых фолликулов. Считается, что повышенная продукция прогестерона в одном из яичников препятствует со-

зреванию фолликулов в этом же яичнике в следующем менструальном цикле. Кроме того, при образовании больших количеств прогестерона он стимулирует выведение Na^+ почками. Возможно, это связано с подавлением действия альдостерона на почку. Прогестерон также обладает способностью стимулировать дыхание. Поэтому в лютеиновой фазе менструального цикла P_{CO_2} в альвеолярном воздухе снижается. У беременных женщин по мере роста секреции прогестерона происходит снижение P_{CO_2} альвеолярного воздуха. Физиологическое значение такого влияния прогестерона не определено.

Антиэстрогенный эффект прогестерона связан с его способностью а) уменьшать количество рецепторов для эстрогенов в эндометрии и б) повышать скорость превращения эстрадиола в эстриол.

2.3.3. Андрогены, образующиеся в организме женщины

Основными андрогенными гормонами, секретирующимися в женском организме, являются дегидроэпиандростерон, андростендион и тестостерон. Андрогены образуются в яичниках тремя типами клеток: стромы, тека и гранулезными клетками. В ходе ароматазной реакции они затем превращаются в эстрогены. Продукция андрогенов в яичниках контролируется ЛГ. В надпочечниках андрогены продуцируются клетками ретикулярной зоны. Функция андрогенов надпочечникового происхождения у девочек заключается в обеспечении процессов оволосения лобка и подмышечных впадин. Метаболизируются андрогены в печени, а об интенсивности их образования в яичниках можно косвенно судить по концентрации в сыворотке крови тестостерона, а в моче – метаболитов 11-дезоксистероидов и 17-кетостероидов. Содержание последних отражает в большей степени характер продукции андрогенов надпочечниками. Подробнее о причинах и клинических следствиях повышенного образования андрогенов см. раздел 5.

2.3.4. Краткие сведения о важнейших пептидах, участвующих в регуляции менструального цикла

Ингибины – вещества белковой природы, образуются в гранулезных клетках фолликулов. Известно 2 вида ингибинов - А и В. У человека образуется преимущественно ингибин В. Образование ингибинов увеличивается под воздействием ФСГ. Ингибины: (1) подавляют секрецию ФСГ; (2) уменьшают количество рецепторов к гонадотропинрилизинг-гормону на поверхности клеток аденогипофиза; (3) стимулируют деградацию гонадотропинов (если содержание ингибинов является высоким).

Активины образуются в различных органах и тканях: м-РНК активина обнаружена в гонадах, плаценте, гипофизе, надпочечниках, селезенке, костном мозге, щитовидной железе, поджелудочной железе, печени, молочной железе. Эти вещества названы таким образом из-за их способности активировать секрецию ФСГ. Активины являются членами се-

мейства трансформирующего фактора роста- β . Существует 3 вида активинов: А, В и АВ. Эффекты активинов обусловлены их взаимодействием с соответствующими рецепторами I и II типов, причем в механизмах регуляции деятельности репродуктивной системы последним принадлежит основная роль. Эффекты активинов противоположны таковым, вызываемым ингибином. Они (1) увеличивают количество рецепторов к ФСГ в клетках фолликулов; (2) локально образующийся активин (в гипофизе) увеличивает секрецию ФСГ; (3) повышают активность фермента ароматазы; (4) подавляют образование прогестерона в гранулезных клетках непосредственно перед овуляцией; (5) увеличивают число рецепторов к гонадотропинрилизинг-гормону на поверхности клеток аденогипофиза.

Активины способны действовать как ауто-, так и паракринно, выполняя роль нейротрансмиттеров или нейромодуляторов. Ингибины и активины, как было показано, могут подавлять опухолевую прогрессию. Биологическая активность активинов существенным образом зависит от величины их свободной, то есть не связанной с белками фракции. В фолликулярной жидкости активины связываются с белком фоллистатином, а в плазме крови – с α_2 -макроглобулином. Поэтому нарушения менструального цикла при воспалительных процессах любой локализации отчасти связаны с увеличением содержания в крови α_2 -макроглобулина.

Релаксин секретируется клетками фолликула незадолго до овуляции, а также клетками желтого тела. Предположительно, его роль заключается в облегчении разрыва оболочки фолликула при овуляции.

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Характеристиками нормального менструального цикла являются: (1) продолжительность от 21 до 36 дней, с возможными отклонениями до двух дней при сохраненной овуляции; (2) отсутствие нарушений общего состояния и болезненных ощущений; (3) потеря крови в объеме 30-80 мл; (4) продолжительность менструаций – 3-7 дней. К нарушениям менструального цикла традиционно относят аменорею и гипоменструальный синдром, дисфункциональные менструальные кровотечения и нарушения самих менструаций. Однако учитывая, что последствия нарушений регуляции менструального цикла могут быть гораздо шире вышеуказанных, в этом разделе рассмотрены причины, механизмы и следствия нарушений овуляции, причины и следствия гиперандрогенемии, патогенез дисгормональных заболеваний молочной железы и некоторые аспекты гормональных нарушений в организме женщины в перименопаузальном возрасте.

Ниже приводятся наиболее часто употребляемые термины, характеризующие нарушения менструального цикла:

- ✓ **Аменорея** - отсутствие менструаций в течение 6 и более месяцев у женщин детородного возраста (16-45 лет).

- ✓ **Гипоменорея** – скудные и редкие менструации.
- ✓ **Олигоменорея** – укорочение продолжительности менструального кровотечения.
- ✓ **Опсоменорея** – урежение менструаций.

Гипоменорея, олигоменорея и опсоменорея характеризуют гипоменструальный синдром.

- ✓ **Гиперменорея** – увеличение объема менструальной кровопотери.
- ✓ **Полименорея** – увеличение продолжительности менструального кровотечения.
- ✓ **Пройоменорея** – укорочение промежутков между менструальными кровотечениями.

Гиперменорею, полименорею и пройоменорею считают проявлениями меноррагии.

- ✓ **Метроррагия** – ациклические маточные кровотечения, не связанные с менструацией.
- ✓ **Альгодисменорея** – болезненная менструация.

Причинами этих нарушений могут быть различные нейроэндокринные нарушения, гинекологические заболевания, а также различные экстрагенитальные формы патологии.

3. АМЕНОРЕЯ

Различают физиологическую и патологическую аменорею. **Физиологическая аменорея** наблюдается:

- ✓ у девочек до наступления полового созревания. Она связана с отсутствием циклического образования гонадотропинрилизинг-гормона в гипоталамусе, а также с низкой секрецией гонадотропных гормонов в гипофизе, половых стероидов в яичниках и недостаточным развитием матки;
- ✓ у кормящих женщин (лактационная аменорея). Она обусловлена угнетающим действием пролактина на синтез гонадотропных и яичниковых гормонов;
- ✓ у женщин в постменопаузе (постменопаузальная). Ее причиной является прекращение циклического выделения ФСГ и ЛГ, нарушение созревания фолликулов, истощение фолликулярного аппарата яичников и атрофия функционального слоя эндометрия.

Патологическая аменорея встречается при различных заболеваниях репродуктивной системы и при экстрагенитальной патологии. Она может быть истинной и ложной. **Истинная аменорея** обусловлена патологическими процессами на любом из уровней регуляции менструального цикла: кора головного мозга → гипоталамус → гипофиз → яичники → матка. Она возникает также при нарушении деятельности других эндокринных желез (чаще – щитовидной железы и надпочечников). **Ложная аме-**

норея характеризуется сохраненной циклической деятельностью половых желез, однако внешние проявления (менструации) отсутствуют из-за существования препятствия органического характера (атрезии цервикального канала матки, влагалища, девственной плевы).

Аменорея может быть первичной и вторичной, гипер- и гипогонадотропной.

3.1. Первичная аменорея

Первичная аменорея - это отсутствие менструаций у девушек старше 16 лет, при условии, что их не было и ранее. Она может быть следствием: (а) генетических дефектов, при которых наблюдаются пороки формирования внутренних и наружных половых органов; (б) врожденного адреногенитального синдрома; (в) генетически обусловленной задержки физического и полового развития, а также (г) следствием врожденной недостаточности секреции ФСГ и ЛГ.

ЛГ и ФСГ являются гликопротеинами. Они состоят из α -субъединицы и специфичной для каждого вида гормонов β -субъединицы. Рецепторы к ЛГ и ФСГ относятся к так называемым серпентиновым рецепторам (поскольку они пронизывают клеточную мембрану семь раз). Эти рецепторы связаны с аденилатциклазой через G_s протеины. Установлено, что мутации, изменяющие структуру как самих ЛГ и ФСГ, так и специфичных для них рецепторов, сопровождаются различными функциональными нарушениями. Описано небольшое количество мутаций гена, кодирующего α -субъединицу гонадотропных гормонов. Это объясняется тем, α -субъединица является общей для ФСГ, ЛГ, тиротропного гормона и хорионического гонадотропина, и большинство таких мутаций, по-видимому, летальны. В то же время, генетический полиморфизм β -субъединицы ЛГ характеризуется либо отсутствием видимых нарушений менструального цикла, либо значительными нарушениями менструального цикла, вплоть до бесплодия. Мутации гена β -субъединицы ФСГ также имеют различные клинические проявления. Например, отсутствие валина в 61-м положении и замена цистеина на глицин в 51-м положении аминокислотной последовательности β -цепи ФСГ характеризуется недоразвитием половых органов и первичной аменореей.

Мутации, приводящие к изменению механизмов действия гонадотропных гормонов, подразделяются на активирующие и инактивирующие. При активирующих мутациях нарушается строение цитоплазматической или трансмембранной частей рецептора к ЛГ и ФСГ. Эти мутации не вызывают изменений фенотипа в препубертатном возрасте, так как в этот период времени экспрессия рецепторов к ЛГ является очень низкой. Однако у взрослых женщин активирующие мутации могут приводить к нарушениям овуляции. Примером инактивирующей мутации может быть мутация, сопровождающаяся делецией 8 экзона гена, кодирующего образование внеклеточного домена рецептора к ЛГ. При этом полностью наруша-

ется связывание ЛГ с рецептором и блокируется передача внутриклеточного сигнала. Замена аланина на валин в 189-м положении аминокислотной последовательности рецептора к ФСГ у женщин-гомозигот проявляется дисгенезией яичников, первичной аменореей, недостаточным развитием вторичных половых признаков и высоким содержанием в сыворотке крови ФСГ и ЛГ.

3.1.1. Аменорея при синдроме Шерешевского-Тернера

Аменорея при синдроме Шерешевского-Тернера (кариотип 44 XO) обусловлена дисгенезией гонад. Вместо нормальных яичников присутствуют недоразвитые соединительнотканые тяжи. Образование половых стероидов в них резко снижено. По механизму отрицательной обратной связи увеличивается секреция ФСГ и ЛГ, поэтому этот вид аменореи относится к гипергонадотропным. Несмотря на повышенную секрецию ФСГ и ЛГ, недоразвитые яичники не отвечают на их действие. Кроме того, при синдроме Шерешевского-Тернера значительная часть ооцитов может погибать уже в процессе внутриутробного развития или в раннем постнатальном периоде. Дисгенезия гонад часто сопровождается различными аномалиями развития матки, влагалища и наружных половых органов. При смешанной форме дисгенезии гонад вместо одного из яичников может обнаруживаться недоразвитое яичко, которое секретирует андрогенные половые стероиды, способствуя вирилизации.

3.1.2. Аменорея при врожденном адреногенитальном синдроме

Этот синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлен врожденной недостаточностью ключевых ферментов стероидогенеза – 21-гидроксилазы, или, реже, – 11-гидроксилазы и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (см. раздел 5.2.). Недостаточное действие ферментов стероидогенеза приводит к уменьшению образования и секреции кортизола, что стимулирует секрецию АКТГ. Избыточно образующийся АКТГ повышает продукцию андрогенов в надпочечниках. Это проявляется вирилизацией и маскулинизацией. Если недостаточность ферментов стероидогенеза приводит к уменьшению образования альдостерона, то наблюдается потеря натрия и развивается артериальная гипотензия.

3.1.3. Аменорея при задержке полового созревания

Аменорея при задержке полового созревания является гипогонадотропной, то есть она обусловлена нарушением циклического образования гонадотропинрилизинг-гормона и последующим снижением секреции ФСГ и ЛГ. Описан ряд синдромов с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования, при которых имеет место недоразвитие центральных структур гипоталамуса. Так, при X-сцепленном синдроме Калльмана у девочек нарушено строение аркуатного ядра и обонятельных луко-

виц вследствие мутации гена, ответственного за синтез белка внеклеточного матрикса аносмина. Это сопровождается нарушением секреции ГРГ. В результате нарушена нормальная циклическая секреция гонадотропных гормонов в гипофизе, и, как следствие, страдает функция яичников и возникает аменорея. Частой находкой при этой форме патологии является аносмия.

Синдром Прадера-Вилли – генетически обусловленная форма патологии, характеризующаяся гипоталамической дисфункцией, первичной аменореей, нарушением физического развития в пубертатном периоде и выраженным ожирением. При этой форме патологии часто обнаруживают мышечную гипотонию, различные дисморфии, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипотензию и задержку психического развития.

При **синдроме Лауренса-Муна-Бидля**, помимо нарушения секреторной функции гипоталамуса и связанной с этим первичной аменореи, наблюдаются полидактилия, ожирение, задержка психического развития и пигментозный ретинит. Уменьшение стимулирующего влияния ФСГ и ЛГ на секрецию яичниковых половых стероидов является причиной отсутствия циклических процессов в эндометрии. Патогенетическим методом лечения в данном случае является заместительная гормональная терапия.

Первичная гипоталамическая аменорея также может быть следствием значительного снижения массы тела, «гипоталамической» формы ожирения и следствием чрезмерных занятий спортом в препубертатном возрасте.

3.1.4. Синдром тестикулярной феминизации

Синдром тестикулярной феминизации (мужской псевдогермафродитизм, 44 XY) является еще одной причиной первичной аменореи. Эта форма патологии связана с дефектом гена, кодирующего образование 5 α -редуктазы – фермента, превращающего тестостерон в его более активный метаболит дигидротестостерон. Наряду с недоразвитыми тестикулами часто присутствуют недоразвитые яичники, продуцирующие женские половые гормоны.

3.2. Вторичная аменорея

Вторичная патологическая аменорея характеризуется прекращением менструаций и их отсутствием вследствие различных заболеваний половой сферы и экстрагенитальной патологии. Рассмотрим некоторые примеры вторичной аменореи. Одной из ее разновидностей является вторичная гипоталамическая аменорея.

3.2.1. Вторичная гипоталамическая аменорея

Она возникает при нарушении циклической секреции гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе. Одной из форм этой аменореи является психогенная аменорея (стресс-аменорея).

Психогенная аменорея (стресс-аме́норея) обусловлена однократным действием чрезмерно сильного стрессора или часто повторяющимися стрессовыми ситуациями. Действие стрессоров вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с резким повышением активности норадренергических рецепторов в ЦНС. Это стимулирует массивный выброс гипоталамических гормонов, в том числе кортикотропинрилизинг-гормона. В результате повышается секреция АКТГ и увеличивается содержание глюкозы в крови. Активация ГАМК-ергической системы, как одного из стресс-лимитирующих механизмов, подавляет образование рилизинг-гормонов в гипоталамусе и последующую секрецию гонадотропных гормонов в гипофизе. Поэтому нарушаются циклические процессы, происходящие в яичниках и матке, что приводит к аменорее. Устранение действия стрессора, психотерапия, а также фармакологическая коррекция нарушений в психо-эмоциональной сфере являются основными направлениями патогенетической терапии стресс-аме́нореи.

Аменорея при «ложной беременности» возникает при появлении сверхценной идеи, выражающейся в страстном желании беременности, либо, наоборот, при чрезмерно выраженной боязни наступления беременности. При этом изменяется влияние корковых структур мозга на гипоталамические центры. Увеличение образования пролактина и лютеинизирующего гормона в гипофизе подавляет образование ФСГ. Итогом таких нарушений является нарушение роста и созревания фолликула, возникновение ановуляторных циклов и аменореи.

Аменорея, развивающаяся при недостаточном питании, особенно при белковом голодании. *До наших дней дошла легенда о Св. Вильгефортис, одной из дочерей короля Португалии, жившего около 1000 года. Накануне свадьбы она должна была принести обет девственности и горячо молилась. Религиозная экзальтация привела к нервной анорексии (отказу от пищи с последующим появлением отвращения к пище), аменорее и гирсутизму. Изменение облика принцессы заставило ее жениха, короля Сицилии, отказаться от женитьбы. Разгневанный отец распял Вильгефортис на кресте. Спустя 200 лет ее стали считать святой, избавившей себя от женских проблем.* Механизм возникновения аменореи в этой ситуации можно представить следующим образом. Нарушение циклической секреции гонадотропинрилизинг-гормона приводит к уменьшению секреции гонадотропных гормонов в аденогипофизе. Далее это нарушает стероидогенез в яичниках и нормальное протекание циклических процессов в яичниках, эндометрии и молочных железах. Существенная роль в обсуждаемом механизме возникновения аменореи может принадлежать (а) повышению образования в аркуатном ядре гипоталамуса нейропептида Y, который стимулирует выделение пролактина (см. раздел 3.2.2.1); (б) снижению выделения лепти-

на адипоцитами. Кроме того, при уменьшении массы жировых отложений ниже некоторого критического уровня снижается активность ароматазы в периферических тканях и нарушается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены. Конечным следствием таких процессов является гипоплазия половых органов и молочных желез. Вообще же, при нервной анорексии возникают нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия крови; развиваются гипогликемия, артериальная гипотензия и трофические расстройства. При этом также нарушаются различные функции организма, контролируемые гипоталамусом (аппетит, водный баланс, терморегуляция, секреция гипофизарных гормонов, функционирование вегетативной нервной системы). Страдает функция щитовидной железы, что характеризуется уменьшением содержания в крови T_3 и увеличением rT_3 , обладающего меньшей биологической активностью. Поэтому при нервной анорексии встречаются клинические признаки гипотироза. Тяжелые нарушения жизненно важных функций организма нередко приводят к смертельному исходу, причем летальность может составлять 10-15%.

Аменорея при чрезмерных физических нагрузках и изнурительных занятиях спортом. Показано, что не менее чем у 2/3 легкоатлетов наблюдается укорочение лютеиновой фазы менструального цикла и олигоовуляция. Интересно, что если интенсивные физические тренировки у мальчиков не оказывают отрицательного влияния на их пубертатное развитие, то у девочек, наоборот, оно страдает. Основными причинами такой аменореи являются: снижение веса; действие чрезмерных стрессоров; уменьшение выработки гонадотропных гормонов; повышение продукции пролактина, СТГ, тестостерона, АКТГ, надпочечниковых стероидов и эндогенных эндорфинов; нарушение диурнального ритма секреции мелатонина и дисфункция щитовидной железы. При уменьшении жировых отложений ниже критического уровня отмечается также повышение конверсии эстрона в биологически менее активный метаболит 2-гидроксистерон.

Другими причинами вторичной гипоталамической аменореи могут быть различные опухоли, особенно краниофарингиома, инфильтративные заболевания (саркоидоз), травмы, сосудистые заболевания, болезни обмена веществ (гемохроматоз), повреждения тканей при лучевой терапии.

3.2.2. Вторичная гипофизарная аменорея

Вторичная гипофизарная аменорея может быть обусловлена нарушением образования гонадотропных гормонов в гипофизе. Она наблюдается при:

- ✓ **Гипопитуитаризме** вследствие перенесенных черепно-мозговых травм и опухолевого поражения мозга.
- ✓ **Гиперпродукции соматотропного гормона** (гигантизм, акромегалия); **гиперпродукции АКТГ или надпочечниковых**

глюкокортикоидов (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, соответственно). При этих заболеваниях нарушается баланс между образованием гипофизарных тропных гормонов, а также уменьшается секреция ФСГ и ЛГ. В результате нарушаются циклические процессы в яичниках и матке.

✓ **Послеродовом гипопитуитаризме (синдроме Шихена).**

Этот синдром возникает в результате нарушения кровоснабжения гипофиза при родах или в раннем послеродовом периоде. Причинами нарушения кровоснабжения гипофиза могут быть: (1) спазм его кровеносных сосудов при массивной кровопотере или после использования утеротонических препаратов; (2) тромбоз кровеносных сосудов гипофиза; (3) нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции при тяжелых формах гестозов беременности, тяжелой экстрагенитальной патологии и др. Вероятность развития этого синдрома может увеличиваться при повторных беременностях и родах.

Проявления синдрома Шихена зависят от вида тропных гормонов, образование которых уменьшается в результате ишемического повреждения клеток гипофиза. Наиболее часто встречаются легкая и среднетяжелые формы этого синдрома. Легкая форма (парциальный пангипопитуитаризм) характеризуется снижением секреции ТТГ и АКТГ и соответствующими проявлениями гипофункции щитовидной железы и надпочечников. Иногда при легкой форме этого синдрома страдает секреция гонадотропных гормонов. При среднетяжелой форме синдрома Шихена уменьшается секреция гонадотропных гормонов, ТТГ и АКТГ. Тяжелые формы этого заболевания (пангипопитуитаризм) характеризуются уменьшением образования ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ, а также пролактина и, как следствие, нарушением секреции гормонов щитовидной железы, надпочечников, яичниковых стероидов. При этом появляются различные признаки гипотироза, снижается АД, возникает слабость, усиливается пигментация кожных покровов, нарушается обмен веществ, снижается масса тела, развивается гипотрофия наружных и внутренних половых органов, возникает аменорея. Заместительная гормональная терапия является важнейшим методом патогенетического лечения синдрома Шихена.

✓ **Гиперпролактинемии.** Она является наиболее частой причиной аменореи или гипоменореи.

3.2.2.1. Причины гиперпролактинемии

Гиперпролактинемия является основной нейроэндокринной причиной нарушения репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. По данным В.П. Сметник и Л.Г. Тумилович, почти у 70% женщин, страдающих бесплодием, выявляется гиперпролактинемия.

Образование пролактина регулируется главным образом дофамином, который ингибирует его синтез, а также целым рядом гипоталамических, системных и локальных факторов, стимулирующих продукцию про-

лактина. Стимуляторами образования пролактина являются эстрогены, опиоидные пептиды, холецистокинин, серотонин и γ -амино-масляная кислота. Кроме дофамина, образование пролактина способны подавлять бомбезин, нейротензин, нейропептид Y, эндотелины-1 и 2, а также оксид азота. Глюкокортикоиды и тироидные гормоны также угнетают секрецию пролактина.

Пролактотрофы – клетки аденогипофиза, синтезирующие пролактин, имеют высокую базальную секреторную активность и находятся под тоническим ингибирующим влиянием дофамина. Это обстоятельство объясняет тот факт, почему дофамин должен постоянно образовываться в адекватных количествах. Дофамин регулирует как высвобождение пролактина, так и экспрессию его гена. Уменьшение образования дофамина, обусловленное нарушением его синтеза вследствие снижения активности ключевых ферментов – тирозиновой гидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы, а также подавление механизмов транспорта и обратного захвата дофамина в нервных окончаниях приводят к повышению активности пролактотрофов и усилению выработки пролактина. Снижение количества дофаминергических рецепторов II типа на поверхности мембраны пролактотрофов и нарушение механизмов пострецепторной передачи сигнала от этих рецепторов также могут вызывать гиперпролактинемия.

Пролактин способен регулировать свое собственное образование и секрецию. Так, увеличение секреции пролактина или усиленное поступление его извне способствуют повышению активности нейронов tuberoinfundibuлярной области, возрастанию активности тирозиновой гидроксилазы и повышению образования дофамина. Активация дофаминергических рецепторов II типа на поверхности пролактотрофов вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны и приводит к закрытию потенциал-зависимых кальциевых каналов. В результате в клетках уменьшается содержание ионизированного кальция и блокируется экзоцитоз гранул, содержащих пролактин. В физиологических условиях этот механизм не срабатывает при беременности и лактации. При пролактиноме (пролактин-секретирующей опухоли гипофиза) дофаминергические нейроны приобретают рефрактерность к пролактину и не реагируют на его высокое содержание адекватным увеличением секреции дофамина. В результате может формироваться «порочный круг», приводящий к высокой гиперпролактинемии.

Важнейшими регуляторами образования пролактина являются эстрогены. Воздействуя на соответствующие рецепторы гипофиза, они способствуют снижению активности тирозиновой гидроксилазы и уменьшению образования дофамина, что увеличивает синтез пролактотрофами пролактина. Химические соединения, сходные по структуре с эстрадиолом, или так называемые «ксеногенные эстрогены» способны длительно подавлять активность тирозиновой гидроксилазы, увеличивать экспрес-

сию гена, ответственного за синтез пролактина, а также стимулировать пролиферацию пролактотрофов и приводить к развитию гиперпролактинемии. Такими веществами являются бисфенол А (мономер полиуглеводородных пластиков и эпоксидных резин) и октилфенол (основной химический компонент детергентов и гербицидов).

Причины гиперпролактинемии условно подразделяют на две группы: (1) причины гиперпролактинемии функциональной природы; (2) причины, связанные с органическими поражениями различных органов.

I. Причины гиперпролактинемии функциональной природы:

1. *Нарушения гормонального статуса* - гиперэстрогемия, гиперандрогемия. Эстрогены в избыточных количествах способны уменьшать активность дофаминергических нейронов. При гиперандрогемии увеличивается превращение андрогенов в эстрогены под действием ароматазы. Далее избыточно образующиеся эстрогены подавляют активность дофаминергических нейронов.
2. *Стрессовые ситуации, оперативные вмешательства, электротравма, чрезмерные занятия спортом, а также частые эпизоды гипогликемии* на фоне передозировки инсулина при лечении сахарного диабета способны вызывать нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы и приводить к гиперпролактинемии.
3. *Некоторые лекарственные препараты:*

- ✓ нейролептики, особенно первой генерации (хлорпромазин, галоперидол, трифлюоперазин), подавляющие нейрональный транспорт дофамина. Галоперидол также является антагонистом дофаминовых рецепторов II типа. После приема указанных препаратов у женщин возможны нарушения менструального цикла;
- ✓ агонисты рецепторов серотонина или ингибиторы его повторного захвата. Препараты этой группы используются в комплексной схеме лечения депрессивных расстройств. Они также угнетают активность гипоталамической дофаминергической системы. Особенно ярко такое действие выражено у фенфлюрамина и дезимипрамина;
- ✓ ингибиторы моноаминоксидаз, являющиеся антидепрессантами;
- ✓ морфин, метадон, аналоги метэнкефалина. Эти препараты тормозят секрецию дофамина в срединном возвышении;
- ✓ антагонисты рецепторов дофамина II типа, к которым относятся препараты, часто используемые в гастроэнтерологической практике – прокинетики метоклопрамид и домперидон. Увеличение секреции пролактина также могут вызывать блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, особенно циметидин, относящийся к группе блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов первого поколения;

- ✓ препараты, используемые в кардиологической практике – верапамил, α -метилдопа, резерпин.
 - ✓ оральные контрацептивы, используемые в течение длительного времени.
4. *Транзиторная рефлекторная гиперпролактинемия* при некоторых медицинских манипуляциях (например, венепункции), раздражении кожи сосков молочных желез во время кормления, а также при половом акте. Транзиторная гиперпролактинемия также возможна после употребления пищи с высоким содержанием в ней аминокислот фенилаланина и тирозина (по-видимому, из-за уменьшения образования дофамина в этих условиях).

II. Причины гиперпролактинемии, связанные с органическими поражениями различных органов и тканей:

1. *Пролактинсекретирующие опухоли гипофиза*. Частота их обнаружения в общей популяции (с помощью рентгенологического метода или при патологоанатомическом исследовании умерших от разных причин) составляет 15-20%, причем большинство опухолей гипофиза не проявляется какими-либо симптомами. Аденомы гипофиза составляют примерно 10% среди всех опухолей гипофиза. Около 10-15% аденом гипофиза являются резистентными к терапии агонистами дофаминергических рецепторов, вследствие снижения количества рецепторов к дофамину на поверхности опухолевых клеток.
2. *Гормональнонеактивные опухоли гипофиза и гипоталамуса, а также воспалительные процессы в гипоталамо-гипофизарной области*. При этих формах патологии может изменяться синтез, выделение и обратный захват дофамина.
3. *Опухоли эндометрия, тонкой кишки, почек и легких* могут секретировать пролактин (одно из проявлений паранеопластического синдрома).
4. *Заболевания щитовидной железы*, особенно с признаками гипотироза.
5. *Заболевания печени и почек*, в частности, хроническая почечная недостаточность и цирроз печени. При этих формах патологии нарушается метаболизм и выделение пролактина.
6. *Синдром поликистозных яичников, дефекты ферментов стероидогенеза надпочечников*.
7. *Частые механические выскабливания стенок матки, а также травмы и операции, выполненные на органах грудной клетки*.

3.2.2.2. Клинические следствия гиперпролактинемии у женщин

Расстройства менструального цикла при гиперпролактинемии обусловлены, в первую очередь, нарушением пульсирующего высвобождения

ния гонадотропинрилизинг-гормона в гипоталамусе и подавлением образования гонадотропных гормонов в гипофизе (рис. 7).

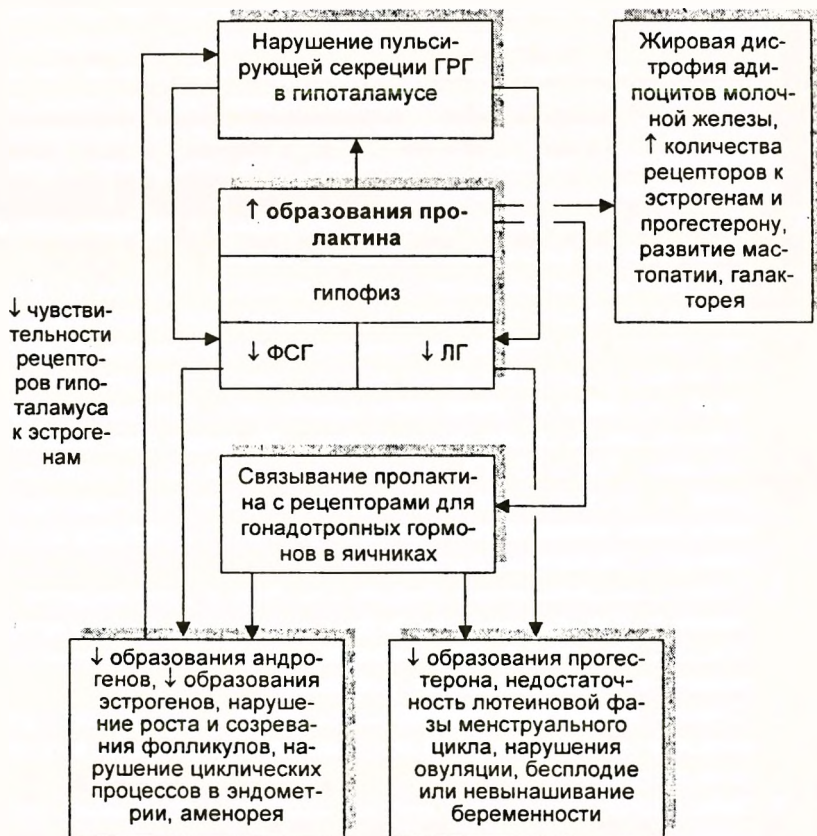


Рис. 7. Патогенез нарушений менструального цикла при гиперпролактинемии

Уменьшение образования ФСГ приводит к нарушению созревания фолликулов в яичниках и угнетению стероидогенеза. Сам пролактин также способен конкурировать с рецепторами для гонадотропных гормонов на клетках яичников. В результате создаются условия для дефицита эстрогенов, нарушений овуляции, олигоменореи или аменореи и бесплодия. При гиперпролактинемии подавляется также продукция андрогенов, что объясняет снижение либидо. Нарушение синтеза ЛГ способствует фор-

мированию недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, что крайне затрудняет протекание беременности, если даже она и возникает. Пролактин в высоких концентрациях уменьшает чувствительность эстрогеновых рецепторов гипоталамуса, что усугубляет выраженность гормональных расстройств. Также снижается активность дофаминергических нейронов туберо-инфундибулярной зоны. Характерные изменения происходят в молочной железе: наблюдается галакторея (выделение молока) различной степени выраженности и развиваются мастопатии. Однако галакторея наблюдается далеко не у всех пациентов с гиперпролактинемией.

Патогенетическим методом коррекции гиперпролактинемии является использование агонистов дофаминергических рецепторов II типа (бромкриптин, перголида, каберголида). Эти лекарственные препараты подавляют высвобождение пролактина из секреторных гранул пролактотрофов (для этого необходимо всего несколько минут), блокируют экспрессию гена, кодирующего образование пролактина (требуется время до нескольких часов), а также угнетают пролиферацию пролактотрофов и способствуют уменьшению размеров гипертрофированных пролактотрофов (дни).

3.2.3. Вторичная надпочечниковая аменорея

Аменорея может возникать также вследствие повышенной продукции андрогенов в сетчатой зоне коры надпочечников (надпочечниковая форма аменореи). Причинами гиперандрогенемии надпочечникового генеза являются: а) опухоли сетчатой зоны коры надпочечников, продуцирующие андрогены, б) врожденный дефицит ключевых ферментов стероидогенеза – 21-гидроксилазы (наиболее часто встречающаяся форма дефицита ферментов стероидогенеза), а также дефицит 11 β -гидроксилазы или 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы. Дефицит ферментов стероидогенеза приводит к снижению образования и секреции кортизола, что в соответствии с принципом отрицательной обратной связи стимулирует образование АКТГ. Затем АКТГ повышает образование андрогенных гормонов. Нарушение баланса между содержанием эстрогенов и андрогенов вызывает развитие гирсутизма, а также нарушает циклические процессы в яичниках и эндометрии, приводя к расстройствам овуляции, аменорее и бесплодию. При значительном подавлении продукции альдостерона, возникает выраженная потеря ионов натрия, что сопровождается обезвоживанием и снижением артериального давления. Подробнее о механизмах нарушений, возникающих в организме женщины при гиперандрогенемии надпочечникового генеза, см. раздел 5.2.

3.2.4. Аменорея при нарушениях функций щитовидной железы

Аменорея может наблюдаться при нарушении функции щитовидной железы, чаще при гипотирозе. Снижение функции щитовидной железы также ассоциируется с различными нарушениями овуляции, меноррагиями, недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, бесплодием или осложненным течением беременности. Нарушения репродуктивной системы при гипотирозе обусловлено тем, что, во-первых, уровень тироидных гормонов во многом определяет характер синтеза гормонов гипоталамуса, гипофиза, яичников. Во-вторых, тироидные гормоны оказывают «пермиссивное» влияние на механизмы действия женских половых стероидов. В-третьих, тироидные гормоны регулируют метаболизм половых стероидов в периферических органах и тканях.

При снижении уровня тироксина и трийодтиронина по механизму обратной связи в гипофизе увеличивается образование ТТГ и вазоинтестинального пептида. В гипоталамусе существенно возрастает выработка тиротропин-релизинг-гормона и кортикотропин-релизинг гормона. В свою очередь, это приводит к повышению образования пролактина в гипофизе. Пролактин ингибирует пульсирующую секрецию гонадотропин-релизинг гормона и образование ФСГ в гипофизе, что может вызывать нарушения овуляции и/или аменорею. В условиях дефицита тироидных гормонов также увеличивается образование эстрадиола. Относительная гиперэстрогемия связана с нарушением конверсии эстрадиола в менее активный эстрон, а также со снижением образования в печени глобулина, связывающего половые стероиды. Кроме того, может снижаться уровень ГРГ и количество рецепторов к нему в гипофизе. Как следствие, нарушается характер пульсирующей секреции ЛГ клетками аденогипофиза, а значит, создаются условия для недостаточного образования прогестерона и нарушения лютеиновой фазы менструального цикла. На фоне снижения образования тироидных гормонов также увеличивается секреция яичниками ингибина. Это способствует уменьшению высвобождения ФСГ и нарушению действия ГРГ, что в еще большей степени нарушает циклическое образование гонадотропных и половых гормонов. Важная роль в патогенезе нарушений менструального цикла при заболеваниях щитовидной железы с признаками гипотироза отводится также уменьшению синтеза и секреции соматотропного гормона. Известно, что в физиологических условиях СТГ стимулирует образование в гранулезных клетках рецепторов к ЛГ, а также оказывает паракринное действие за счет повышения активности тканевого активатора плазминогена в гранулезных клетках. Подавление этих процессов способствует нарушению овуляции и ведет к недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Схематически патогенез расстройств менструального цикла при гипотирозе представлен на рис. 8.



Рис. 8. Предполагаемые механизмы нарушения менструального цикла при заболеваниях щитовидной железы с признаками гипотироза

Различные формы нарушения менструального цикла нередко возникают и при гипертирозе. Частично этот факт можно объяснить способностью T_3 увеличивать экспрессию эстрогеновых рецепторов в яичниках, стимулировать выработку эстрадиола и ускорять его периферический метаболизм, а также изменять характер образования прогестерона как в сторону повышения, так и снижения.

3.2.5. Вторичная яичниковая и маточная аменорея

Яичниковая форма вторичной аменореи обусловлена недостаточной эндокринной функцией яичников. Снижение продукции половых гормонов в яичниках в соответствии с принципом положительной обрат-

ной связи приводит к увеличению образования гонадотропных гормонов в гипофизе. Значит, яичниковая аменорея относится к гипергонадотропной.

Яичниковая аменорея развивается при синдроме истощения яичников, синдроме резистентных яичников и синдроме поликистозных яичников. Синдром истощения яичников возникает при действии экзогенных патогенных факторов (некоторых химических веществ, ионизирующей радиации), частых инфекционных заболеваний и при частых стрессах. Все эти воздействия приводят к нарушению образования эстрогенов в яичниках, прекращению созревания фолликулов, к вторичной гипотрофии матки и яичников, и далее к аменорее. Патогенетическим методом лечения является циклическая гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами.

Для синдрома резистентных яичников характерно нарушение их чувствительности к действию гонадотропных гормонов. Предполагают, что оно обусловлено уменьшением количества рецепторов на клетках фолликулов к гонадотропным гормонам, а также блокадой этих рецепторов аутоантителами (например, при аутоиммунном полиэндокринологическом синдроме), и нарушением механизмов пострецепторной передачи гормонального сигнала. Аменорея яичникового генеза возникает также при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), или синдроме Штейна-Левенталя (см. раздел 5.1).

Выделяют также маточную форму аменореи, возникающую вследствие поражения эндометрия. Такое поражение может наблюдаться при инфекционных процессах, например, при туберкулезе, шистосомозе и др., а также при частых выскабливаниях полости матки. В результате повреждения эндометрия может нарушаться, в частности, функция рецепторов и пострецепторные механизмы действия половых стероидов. Поэтому уменьшается стимулирующее действие этих гормонов на эндометрий.

Аменорея, обусловленная образованием синехий в полости матки, получила название синдрома Ашермана. Его основными клиническими признаками являются: гипо- или аменорея, бесплодие, а также самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки. Предполагается, что развитие внутриматочных синехий является итогом пролиферативных изменений при локальном воспалении, протекающем в условиях низкого содержания эстрогенов. Такие условия возникают при выскабливании полости матки с целью остановки маточных кровотечений в послеродовом периоде. При разрастании соединительной ткани могут облитерироваться полость матки, ее внутренний зев и цервикальный канал. Стимулирующее действие половых гормонов не вызывает адекватного ответа со стороны эндометрия, который становится рефрактерным к гормональным влияниям, возможно, в результате повреждения рецепторного аппарата эндометрия в условиях повышенного внутриматочного давления.

3.3. Гипер- и гипогонадотропная аменорея

Существует классификация аменореи, в соответствии с которой ее подразделяют на гипер- и гипогонадотропную, в зависимости от повышения или уменьшения образования гонадотропных гормонов в гипофизе.

Гипергонадотропная аменорея, в соответствии с классификацией Rebar R.W., Cedars M.I., (1992) наблюдается при:

- 1) *цитогенетических нарушениях вследствие:*
 - ✓ уменьшения количества герминативных клеток
 - ✓ ускоренной атрезии фолликулов
 - ✓ отсутствия X-хромосомы или ее структурных изменений
 - ✓ трисомии по X-хромосоме с наличием мозаицизма или без него
 - ✓ при дистрофической миотонии
- 2) *дефектах ферментных систем:*
 - ✓ 17 α -гидроксилазы
 - ✓ при галактоземии
- 3) *воздействии экзогенных патогенных факторов:*
 - ✓ после применения химиотерапевтических препаратов (преимущественно с алкилирующим действием)
 - ✓ после воздействия ионизирующей радиации
 - ✓ после перенесенных вирусных инфекций
 - ✓ при курении
 - ✓ после удаления матки с придатками
- 4) *иммунопатологии:*
 - ✓ при аутоиммунных заболеваниях
 - ✓ изолированном иммунном воспалительном поражении яичников
 - ✓ при наследственной аплазии тимуса
- 5) *нарушении секреции и механизмов действия гонадотропных гормонов:*
 - ✓ секреция гонадотропинов со сниженной биологической активностью
 - ✓ структурные дефекты α - или β - субъединиц гонадотропинов
 - ✓ уменьшение количества рецепторов к гонадотропинам, нарушение их структуры или дефекты пострецепторной передачи сигнала
- 6) *идиопатической гипергонадотропной аменорее*
- 7) *гормонально-активных опухолях различной локализации, продуцирующих большие количества гонадотропинов.*

Необходимо отметить, что гипергонадотропный гипогонадизм у женщин и связанная с ним аменорея могут наблюдаться в тех случаях, когда секреция гонадотропных гормонов повышена, а биологическое дей-

ствии этих гормонов снижено. Например, такая форма аменореи может наблюдаться при «углеводно-дефицитном гликопротеиновом синдроме», наследуемом по аутосомно-рецессивному типу. Этот синдром характеризуется недостаточным гликозилированием различных белков плазмы крови. Одним из проявлений синдрома является повышенное содержание в крови ФСГ с низкой биологической активностью.

Гипогонадотропная аменорея имеет место при мутациях генов, кодирующих образование гонадотропных гормонов, при некоторых формах задержки полового созревания, при действии чрезмерно сильных стрессоров, при недостаточном питании, а также при гипопитуитаризме и гиперпролактинемии.

4. НАРУШЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ

Овуляция – это процесс, характеризующийся разрывом оболочки фолликула и выходом яйцеклетки в брюшную полость. Нормально протекающая овуляция является совершенно необходимым условием для оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом. Для обсуждения причин и механизмов нарушений овуляции необходимо кратко рассмотреть физиологические механизмы этого явления.

4.1. Краткие сведения о механизмах овуляции

Регуляция процесса овуляции обеспечивается четким взаимодействием гипоталамо-гипофизарной оси, надпочечников и яичников. Не менее важная роль в регуляции процесса овуляции принадлежит и локально ауто- и паракринно действующим факторам роста и другим биологически активным веществам. За несколько дней до начала очередной менструации и в ее первые дни секреция ФСГ не подчиняется принципу отрицательной обратной связи и «ускользает» от влияния эстрогенов, прогестерона и ингибина. Увеличение образования ФСГ в этот период времени способствует росту нескольких фолликулов в яичнике и увеличению синтеза в них половых стероидов. Локально образующиеся гуморальные факторы повышают чувствительность клеток фолликула к действию ФСГ. Уже на 5-7-й день менструального цикла один из фолликулов начинает опережать в росте остальные фолликулы, а к 7-му дню секреция эстрадиола клетками этого фолликула значительно возрастает. Эстрадиол, в свою очередь, также стимулирует процессы роста и созревания фолликула. В результате совместного действия ФСГ и активина повышается активность ароматазы в яичниках, уменьшается синтез андрогенов в клетках theca, а также увеличивается экспрессия рецепторов к ЛГ на поверхности гранулезных клеток.

ЛГ не только стимулирует образование прогестерона, но также, взаимодействуя с рецепторами клеток кумулюса (яйценосного холмика), способствует росту этих клеток и образованию фолликулярного матрикса, окружающего яйцеклетку. Важно, что рост клеток яйценосного холмика во многом зависит от экспрессии генов, контролирующей образование СОХ-2, синтазы гиалуроновой кислоты и фактора, связывающего гиалуроновую кислоту. Было показано, что у мышей-самок с мутацией этих генов процессы овуляции нарушены. В состав фолликулярного матрикса входят гиалуроновая кислота, белки, связывающие гиалуроновую кислоту, а также протеогликаны бревикан и версикан. Клетки яйценосного холмика, фолликулярный матрикс и яйцеклетка образуют функциональный комплекс, в котором взаимные гуморальные влияния (ИФР-1, 2; факторы, относящиеся к семейству трансформирующего фактора роста- β ; ингибин, активин и др.) обеспечивают четкий контроль над процессами роста и созревания яйцеклетки. Существенная роль принадлежит, в частности, взаимодействию ЛГ и факторов роста. Факторы роста могут модифицировать активность рецепторного аппарата фолликулов. Важность влияния факторов роста на механизмы овуляции подтверждается, в частности, тем фактом, что при нарушении образования и/или действия ростового фактора дифференцировки-9 яйцеклетка погибает.

В зрелых гранулезных клетках активин предупреждает преждевременную их лютеинизацию и ингибирует образование в них прогестерона. Далее, высокие концентрации эстрадиола начинают подавлять высвобождение ФСГ. В поздней фолликулярной фазе образование активина снижается, а ингибина – увеличивается. Это стимулирует образование андрогенов клетками тека в ответ на действие ЛГ и ИФР-1. Таким образом, фолликулом “счастливчиком” становится фолликул с наиболее высоким уровнем ароматазной активности и большим количеством рецепторов к ЛГ. В таком фолликуле отмечается более высокий уровень продукции эстрогенов и ингибина.

Практически одновременно с увеличением концентрации в крови эстрадиола по механизму положительной обратной связи приблизительно в середине менструального цикла происходит резкое увеличение образования ЛГ. Пик повышения концентрации ЛГ в это время зависит от продукции окситоцина, который способствует увеличению синтеза и секреции ЛГ клетками аденогипофиза. Для успешной овуляции также необходимо, чтобы в предовуляторный период уровень ингибина достиг определенной величины, способной подавлять продукцию ФСГ и поддерживать увеличение синтеза ЛГ. ЛГ способствует набуханию фолликула и вызывает активацию плазминогена. В этих условиях возрастает активность коллагеназы, которая расщепляет компоненты фолликулярного матрикса и способствует нарушению целостности фолликула. Прогестерон, образование которого начинает значительно увеличиваться, активирует дизинтегрин

(белок с металлопротеиназной активностью) и катепсин-L. Активированные металлопротеиназы расщепляют α_2 -макроглобулин, компоненты фолликулярного матрикса агрекан и бревикан, а также изменяют активность целого ряда факторов роста и функцию гранулезных клеток. Под влиянием прогестерона повышается сосудистая проницаемость, и возрастает трансудация плазмы в полость фолликула. Итогом этих событий является дегенерация оболочки фолликула, повышение давления в фолликулярной полости, разрыв оболочки фолликула и выход яйцеклетки в брюшную полость.

Таким образом, созревание фолликула и овуляция зависят от действия гормонов гипоталамуса и гипофиза, образования яичниковых половых стероидов и от влияния на клетки фолликула ауто- и паракринно действующих факторов. Нарушения на любом из этих уровней могут вызывать расстройства овуляции.

4.2. Причины, механизмы и следствия нарушений овуляции

4.2.1. Основные причины и механизмы нарушений овуляции

Рассмотрим основные типы нарушений овуляции. Прежде всего, к этим нарушениям относят ановуляцию – то есть отсутствие овуляции. Ановуляция может быть физиологической и патологической. В физиологических условиях отсутствие овуляции наблюдается у девочек пре- и пубертатного возраста, беременных и женщин, кормящих грудью (у последних овуляция все-таки может происходить), а также у женщин с естественно наступившей или искусственно вызванной (при удалении придатков матки) менопаузой. Патологическая ановуляция часто сопровождается аменореей различного генеза, гирсутизм, гиперплазию и рак эндометрия. Она также является важнейшим клиническим проявлением синдрома поликистозных яичников (см. раздел 5.1), гиперпролактинемии, гиперплазии и опухолей надпочечников, а также встречается при заболеваниях щитовидной железы, сахарном диабете и ожирении. «Пермиссивными» факторами патологической ановуляции часто служат инфекционные заболевания, действие вредных условий окружающей среды, а также различные заболевания половых органов и экстрагенитальная патология.

Следует отметить, что даже у здоровых женщин репродуктивного возраста не все менструальные циклы являются овуляторными. В физиологических условиях около 10% всех менструальных циклов не сопровождаются овуляцией. В том случае, если частота ановуляторных циклов возрастает, говорят об олигоовуляции.

Причины, вызывающие олигоовуляцию или хроническую ановуляцию, весьма многочисленны:

1. *Нарушение ритма и амплитуды секреции ГРГ.*

Эта причина лежит в основе физиологической ановуляции или олигоовуляции после наступления менархе у девочек-подростков.

Нарушение секреции ГРГ также наблюдается при частых стрессовых ситуациях, нервной анорексии, резком и выраженном похудании, приеме психотропных препаратов и транквилизаторов, чрезмерной физической, социальной и психоэмоциональной активности у женщин (нарушение овуляции и связанное с этим бесплодие у деловых женщин, чрезмерно заботящихся о своей карьере), и др. Нарушение овуляции, связанное с изменением характера секреции ГРГ, а значит – ФСГ и ЛГ, может наблюдаться при гиперпролактинемии.

2. *Нарушение секреции гонадотропинов и их взаимодействия с соответствующими рецепторами, а также нарушение механизмов пострецепторной передачи сигнала.*

Основной механизм расстройств овуляции в этом случае – нарушение процессов роста и созревания фолликулов.

3. *Расстройства секреции эстрогенов, нарушение их взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами и нарушения метаболизма эстрогенов.* При этом образование эстрогенов может как увеличиваться, так и снижаться.

А) *Увеличенное образование эстрогенов* в физиологических условиях имеет место при беременности. Повышенная продукция эстрогенов наблюдается при синдроме поликистозных яичников (см. раздел 5.1) и ожирении.

Повышенная секреция эстрогенов имеет место и при гормонально-активных опухолях яичников и надпочечников. В последнем случае в надпочечниках происходит конверсия C_{19} -андрогенных предшественников, особенно андростендиона, в эстрогены, причем интенсивность этой конверсии существенно возрастает при стрессовых ситуациях.

Заболевания щитовидной железы с признаками гипотироза и заболевания печени могут приводить к относительной гиперэстрогемии вследствие нарушения процессов метаболизма эстрогенов.

Механизм нарушения овуляции при гиперэстрогемии можно представить следующим образом: более высокий, чем в норме, уровень эстрадиола к концу менструального цикла препятствует адекватной секреции ФСГ. Снижение секреции ФСГ нарушает процессы роста и созревания фолликулов.

Б) *Уменьшение секреции эстрогенов* отмечается при нарушении ритма и амплитуды секреции ГРГ, уменьшении секреции ФСГ и/или нарушении его действия. Повышение клиренса эстрогенов при заболеваниях щитовидной железы с признаками гипертириоза также приводит к относительной гипозэстрогемии. Если содержание эст-

радиола в крови в фолликулярной фазе менструального цикла недостаточно высоко для того, чтобы стимулировать секрецию гонадотропинов, нарушаются процессы фолликулогенеза в яичниках. При этом доминантный фолликул часто отсутствует, и несколько фолликулов, не достигших зрелости, подвергаются атрезии.

4. Уменьшение секреции прогестерона и нарушение его действия.
Роль прогестерона в механизмах овуляции заключается в том, что он повышает активность металлопротеиназ, способствуя тем самым деградации фолликулярного матрикса, а также вызывает транссудацию плазмы в полость фолликула. Уменьшение образования прогестерона обусловлено недостаточностью влияния гонадотропинов, особенно ЛГ, а также дефектом ключевых ферментов стероидогенеза. При этом возникает недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. Установлено также, что нарушения овуляции могут быть связаны с мутациями генов, кодирующих образование прогестероновых рецепторов А- и В-типа. Считается, что для обеспечения нормальной овуляции необходимо по крайней мере наличие адекватного количества PR_A. У женщин с мутациями генов, кодирующих образование прогестероновых рецепторов А- и В-типа, помимо хронической ановуляции, отмечаются также нарушения полового поведения, нарушения синтеза гонадотропинов, а также различные нарушения развития молочных желез. Сходные данные были получены и у генетической линии мышей-самок с «нокаутированным» геном, кодирующим образование прогестероновых рецепторов типа А и В.

5. Повышение секреции андрогенов.

В физиологических условиях андрогены, образующиеся в невысоких концентрациях в организме женщины, являются основным субстратом для ароматазной реакции, в ходе которой они превращаются в эстрогены. Эта реакция ускоряется под влиянием ФСГ. Андрогены образуются в высоких концентрациях у женщин при наличии у них андроген-продуцирующих опухолей надпочечников и яичников, при дефектах ферментных систем стероидогенеза (см. раздел 5), а также при гиперинсулинемии.

Ожирение по андроидному типу, характеризующееся увеличением жировых отложений в передней брюшной стенке и висцеральной брюшине, также может сопровождаться нарушениями овуляции. «Андроидный» жир весьма чувствителен к действию катехоламинов и инсулина. Андроидное ожирение ассоциируется с гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом. Увеличение жировых отложений способствует повышению активности ароматазы в адипоцитах, конвертирующей андрогены в эстрогены. При ожирении также уменьшается образование

глобулина, связывающего половые стероиды. В результате в крови повышается содержание свободных фракций эстрадиола и тестостерона. Кроме того, при ожирении очень часто развивается гиперинсулинемия. Существует несколько механизмов, объясняющих связь между гиперандрогемией и гиперинсулинемией. Во-первых, существенно большая метаболическая активность «андроидного» жира способствует увеличению содержания в крови свободных жирных кислот и глюкозы. Это сопровождается повышением образования инсулина β -клетками поджелудочной железы. Во-вторых, андрогены могут непосредственно ингибировать действие инсулина в печени и периферических тканях. В-третьих, увеличение образования андрогенов, наряду с повышением концентрации свободных жирных кислот, подавляет захват инсулина гепатоцитами. В свою очередь, повышенное содержание инсулина в крови стимулирует продукцию андрогенов клетками стромы яичников. Однако заметим, что до сих пор окончательно не решен вопрос – что первично: гиперинсулинемия или гиперандрогемия?

Механизмы повышения секреции андрогенов при гиперинсулинемии следующие:

- ✓ В том случае, когда содержание инсулина в крови является высоким, он способен связываться с рецепторами для ИФР-1, находящимися на поверхности клеток яичников. Это происходит благодаря тому, что по структуре ИФР-1 и инсулин весьма схожи. Связывание инсулина с рецепторами для ИФР-1 способствует повышению продукции андрогенов в клетках тека яичников. Кроме того, избыток инсулина подавляет синтез в печени глобулинов, связывающих половые гормоны – в результате увеличивается концентрация метаболически активных андрогенов в крови.
- ✓ Инсулин в высоких концентрациях подавляет образование в печени белка, связывающего ИФР-1. Содержание последнего существенно возрастает, и он стимулирует продукцию андрогенов в яичниках, а также способствует пролиферации эндометрия. Это существенным образом увеличивает риск возникновения рака эндометрия при гиперинсулинемии.

Андрогены, образующиеся в высоких концентрациях, превращаются в более метаболически активные 5α -восстановленные андрогены. 5α -восстановленные андрогены подавляют активность ароматазы, уменьшают количество рецепторов к ЛГ на поверхности гранулезных клеток, а также замедляют рост и созревание доминантного фолликула и вызывают его преждевременную атрезию. Таким образом, избыточное образование андрогенов может приводить к хронической ановуляции. Патогенез

расстройств менструального цикла при гиперинсулинемии и гиперандрогенемии представлен на рис. 9.



Рис. 9. Характер нарушений менструального цикла при гиперинсулинемии

Еще одним нередко встречающимся нарушением овуляции является **внутрифолликулярное перезревание яйцеклетки**. В физиологических условиях яйцеклетка при ее выходе из фолликула находится в фазе 2-го мейотического деления. Однако возможны ситуации, когда процесс второго мейоза в яйцеклетке уже произошел, а по различным причинам

овуляция задерживается. Согласно теории Jongbloet P.H. (1975), внутрифолликулярное перезревание яйцеклетки чаще всего возникает при переходе от предыдущего ановуляторного цикла к последующему овуляторному, когда процесс секреции ЛГ более «растянут» во времени. Такие ситуации – нередкое явление при смене сезонов года, после отмены оральных контрацептивов, а также при стрессовых ситуациях. Внутрифолликулярное перезревание яйцеклетки чаще встречается у девочек-подростков и у женщин старше 36 лет. Морфологически «старение» яйцеклетки характеризуется изменением ее кортикального слоя и нарушением образования аппарата веретена деления. Если такая гамета не погибнет, возможно формирование зиготы с aberrантным хромосомным набором.

3.2.2. Следствия нарушений овуляции

Важнейшим клиническим следствием ановуляции и олигоовуляции является бесплодие. Кроме того, сопутствующие нарушения гормонального статуса часто вызывают расстройства менструаций – от олиго- и аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений (см. раздел 6). В условиях абсолютной или относительной гиперэстрогемии у женщин существенно возрастает риск возникновения рака эндометрия и молочной железы. Наоборот, при гипозэстрогемии увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гирсутизм и *acne vulgaris* ассоциированы с нарушениями овуляции у женщин с гиперандрогемией (см. раздел 5.3). В том случае, когда основной причиной нарушений овуляции является гиперинсулинемия, возрастает риск развития инсулиннезависимого сахарного диабета. При внутрифолликулярном перезревании яйцеклетки она может погибнуть (что в данной ситуации является более предпочтительным), либо ее оплодотворение сперматозоидом может приводить к возникновению наследственной патологии.

5. ИЗБЫТОЧНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ АНДРОГЕНОВ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ

Андрогены постоянно образуются в организме женщины в небольших, физиологических количествах. Суточная секреция андрогенов в организме женщины в среднем составляет от 0,2 до 0,3 мг. Обнаруживаемый в крови тестостерон примерно в одинаковых количествах образуется в надпочечниках и яичниках. Однако к середине менструального цикла возрастает образование тестостерона в яичниках. Исключительно только в надпочечниках образуется дегидроэпиандростерона сульфат. Также в надпочечниках образуется до 90% дегидроэпиандростерона, а оставшиеся 10% образуются в яичниках. Эти сведения исключительно важны для определения источника гиперпродукции андрогенов. Так, повышенное со-

держание в крови женщины дегидроэпиандростерона сульфата скорее всего свидетельствует о надпочечниковой гиперандрогенемии.

Около 80% циркулирующего тестостерона образует комплекс с глобулином, связывающим половые стероиды, а 19% - с альбумином. Таким образом, в нормальном женском организме только 1% тестостерона находится в свободном состоянии и проявляет свою биологическую активность. У женщин с гиперандрогемией андрогены подавляют образование в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что способствует увеличению свободной фракции тестостерона. Это может формировать «порочный круг». Обратим внимание на то, что при гиперинсулинемии также уменьшается образование глобулина, связывающего половые стероиды.

Повышение образования и секреции мужских половых гормонов приводит к гиперандрогенемии. Различают следующие виды гиперандрогенемии:

1. *Гиперандрогенемия яичникового генеза.* Она наблюдается при:
 - ✓ Синдроме поликистозных яичников
 - ✓ Гиперплазии и/или усилении функции клеток theca яичников (гипертекозе яичников)
 - ✓ Ожирении, инсулинорезистентности, черном акантозе (см. далее в разделе 5.1)
 - ✓ Доброкачественных и злокачественных опухолях яичников.
2. *Гиперандрогенемия надпочечникового генеза.* Этот вид гиперандрогенемии имеет место при
 - ✓ Наследственной гиперплазии надпочечников
 - ✓ Гиперплазии надпочечников приобретенного характера
 - ✓ Доброкачественных и злокачественных опухолях надпочечников
 - ✓ Болезни Иценко-Кушинга
3. *Гиперандрогенемия смешанного генеза (яичникового и надпочечникового).*
4. *Гиперандрогенемия при других формах патологии:*
 - ✓ Дисгенезии гонад
 - ✓ Длительном приеме некоторых лекарственных препаратов (например, оральных контрацептивов – производных 19-нортестостерона, а также даназола).
 - ✓ Избыточном периферическом образовании андрогенов.

5.1. Гиперандрогенемия яичникового происхождения

Классическим примером гиперандрогенемии яичникового генеза является синдром поликистозных яичников (СПКЯ, синдром Штейна-Левенталя, синдром овариальной гиперандрогении неопухолового гене-

за). Название этого синдрома отражает морфологическую картину изменений в яичниках, которые увеличены в размерах, содержат множественные кисты размером около 5 мм в диаметре и разросшую строму. До сих пор идет спор о корректности использования термина «болезнь поликистозных яичников». Считается, что это название не вполне удачно, так как поликистозные изменения в яичниках и связанные с этим расстройства встречаются при различных гормональных нарушениях и характеризуется разнообразными клиническими признаками. Важно отметить, что многие формы патологии (например, гиперандрогемия надпочечникового генеза, центральное ожирение и др.) могут приводить к возникновению вторичных кистозных изменений в яичниках.

Основными проявлениями СПКЯ являются ожирение, олиго- либо аменорея, бесплодие и гирсутизм, а также инсулинорезистентность. Часто СПКЯ ассоциируется с инсулиннезависимым сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом беременных, раком эндометрия, молочной железы и яичников.

Этиология и патогенез СПКЯ окончательно не выяснены. Предполагается, что наследственная предрасположенность может играть существенную роль в развитии СПКЯ, однако тип наследования до сих пор не установлен. В качестве возможных генов-кандидатов, нарушение функции которых может привести к СПКЯ, называются гены, кодирующие образование основных ферментов стероидогенеза; гены, ответственные за секрецию и действие инсулина; гены, контролирующие образование и функционирование рецепторов для андрогенов, активина, ФСГ, ЛГ, лептина; а также гены, кодирующие синтез фоллистатина, ингибинов, лептина.

Считается, что под действием различных экзогенных или эндогенных факторов нарушается пульсирующее образование гонадотропинрилизинг-гормона в гипоталамусе, что приводит к повышению образования лютеинизирующего гормона. В свою очередь, ЛГ стимулирует увеличение продукции андрогенов в клетках theca и стромы, а также образование эстрогена в яичниках. При этом может возрастать и продукция андрогенов в надпочечниках, так как клетки сетчатой зоны коры надпочечников имеют рецепторы к ЛГ. Избыточная продукция андрогенов подавляет образование в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что увеличивает свободную фракцию эстрогена и андрогенов. По механизму отрицательной обратной связи эстроген и ингибин подавляют образование ФСГ. В результате нарушается фолликулогенез и снижается активность ароматазы в яичниках. Таким образом, создаются условия для возникновения гиперандрогемии. «Антиэстрогенное» действие андрогенов в высоких концентрациях приводит к аменорее. Патогенез хронической ановуляции при СПКЯ и поликистозных изменениях в яичниках вторичного характера (например, при ожирении и надпочечниковой гиперандрогемии) схематически представлен на рис. 10.



Рис. 10. Предполагаемый механизм хронической ановуляции при поликистозных изменениях в яичниках (S.S.C. Genet et al., 1999).

Возникновение представленного выше «порочного круга» может быть инициировано избытком надпочечниковых андрогенов или ожирением. При этом повышается внеяичниковое образование эстрогенов, которые стимулируют секрецию ЛГ и подавляют секрецию ФСГ. В результате соотношение между уровнем ЛГ и ФСГ в плазме крови превышает 2. Увеличение секреции ЛГ приводит к гиперплазии стромы яичников и клеток theca, а также - к повышению продукции андрогенов. Андрогены подвергаются ароматизации с образованием эстрогенов. Гиперэстрогения поддерживает хроническую ановуляцию. Накопление жировой ткани повышает скорость ароматизации яичниковых андрогенов, так как в этой ткани содержится фермент ароматаза. Инсулин может взаимодействовать с рецепторами для инсулиноподобного фактора роста и повышать синтез андрогенов при развитии инсулинорезистентности.

Ожирение также вносит существенный вклад в нарушения гормонального статуса больных СПКЯ. Само по себе оно сопровождается повышением продукции андрогенов в жировой ткани и уменьшением количества глобулинов, связывающих половые стероиды. Более того, при ожирении возникает инсулинорезистентность и гиперинсулинемия (см. раздел 4.2.1), что стимулирует процессы образования андрогенов в яичниках. Различают несколько типов гиперинсулинемии:

- ✓ тип А – гиперинсулинемия, вызванная снижением функциональной активности рецептора инсулина и/или уменьшение количества инсулиновых рецепторов в результате точковых мутаций гена, кодирующего образование инсулиновых рецепторов;
- ✓ тип В – гиперинсулинемия, возникающая в результате блокады инсулиновых рецепторов антителами на фоне аутоиммунных заболеваний (II тип аллергических реакций, связанных с образованием антирецепторных антител);
- ✓ тип С – нарушение механизмов пострецепторной передачи сигнала после связывания инсулина с рецептором.

Частым, но не обязательным кожным проявлением инсулинорезистентности и гиперинсулинемии является черный акантоз (*acantosis nigricans*). Он характеризуется гиперкератозом и серо-коричневой пигментацией кожи подмышечных впадин, шеи, сгибательных поверхностей конечностей, аногенитальной области. Гистологически черный акантоз характеризуется гиперкератозом и папилломатозом. Механизм его возникновения окончательно не выяснен, предполагается, что воздействие инсулина, ИФР-1 и других факторов роста на клетки кожи изменяет их функции и стимулирует пролиферацию.

Доказано также, что увеличение секреции лептина адипоцитами при СПКЯ нарушает созревание доминирующего фолликула и подавляет овуляцию. В некоторых случаях в результате нарушения пульсирующей секреции ГРГ и/или снижения содержания дофамина в крови возникает гиперпролактинемия. Прولاктин стимулирует продукцию андрогенов в надпочечниках и усиливает выраженность гиперандрогенемии.

Избыток андрогенов как яичникового, так и надпочечникового происхождения под действием ароматазы может конвертироваться в эстрон в периферических тканях. Повышенной образования эстрогена приводит к подавлению продукции глобулина, связывающего половые гормоны. Увеличение свободной фракции эстрогенов ведет к развитию гиперэстрогенного статуса и к усилению пролиферативных процессов в эндометрии. Патогенез СПКЯ упрощенно представлен на схеме (рис. 11).

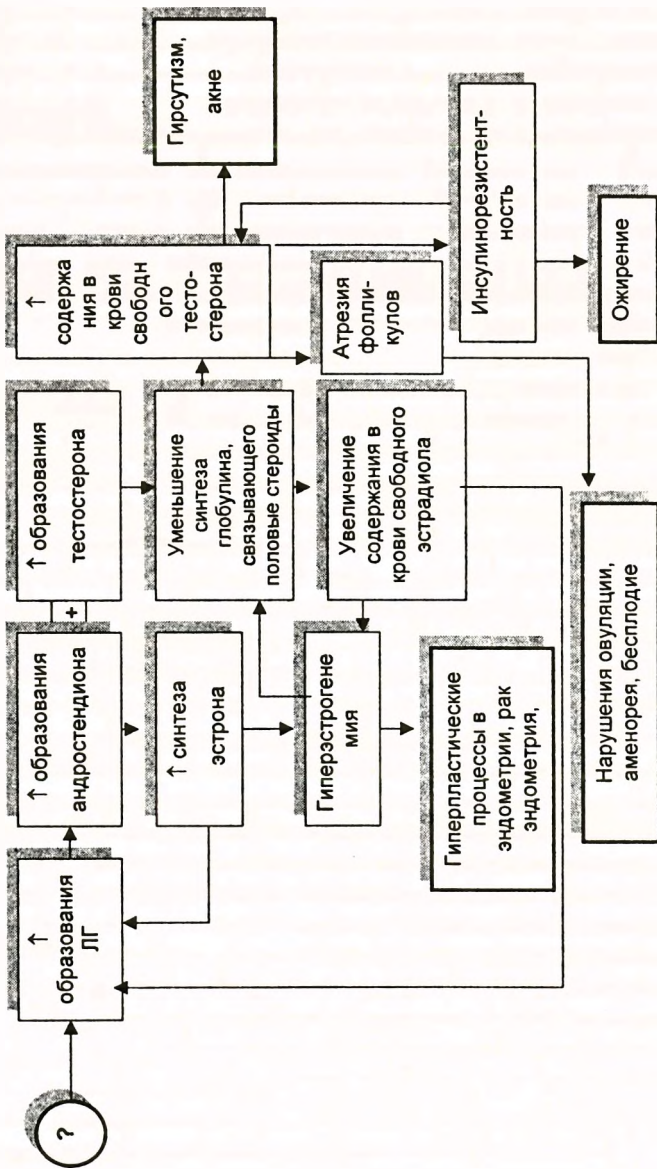


Рис. 11. Патогенез синдрома Штейна-Левенталля (Spreffo L., Glass R.H., R. Kase N.G., 1994, с дополнениями)

Яичниковая гиперандрогенемия опухолевого генеза наблюдается при гормонально-активных опухолях яичников: текоме яичников, андробластоме, а также липидоклеточных опухолях яичников (лютеоме, стромальной лютеоме, опухоли клеток Лейдига и дистопии клеток коры надпочечников). Это гормонально-зависимые опухоли, рост которых происходит автономно, а секреция андрогенных стероидов не подчиняется регуляции в соответствии с принципом обратной связи.

5.2. Гиперандрогенемия надпочечникового генеза

Наиболее частой причиной гиперандрогенемии надпочечникового происхождения является врожденная либо приобретенная гиперплазия надпочечников. Ниже представлена схема образования стероидных гормонов в надпочечниках (рис. 12).

Врожденная гиперплазия надпочечников (врожденный аденогенитальный синдром) обусловлена снижением активности ключевых ферментов стероидогенеза надпочечников, относящихся к классу P-450 оксидаз: 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. При этом нарушается образование стероидных гормонов в надпочечниках на различных стадиях. В той или иной степени уменьшается образование кортизола. В соответствии с механизмами обратной связи, это приводит к увеличению продукции и секреции АКТГ, действие которого вызывает гиперплазию коры надпочечников и увеличение образования в них стероидов. Поскольку синтез кортизола и/или минералокортикоидов нарушен из-за дефектов соответствующих ферментов стероидогенеза, то под действием АКТГ значительно возрастает образование мужских половых гормонов в надпочечниках. Клинические проявления наследственной гиперплазии надпочечников зависят от степени снижения активности указанных ферментов и времени возникновения этого нарушения. Наследственная гиперплазия надпочечников может развиваться внутриутробно или в раннем постнатальном периоде.

В первом случае ребенок рождается с признаками женского псевдогермафродитизма: половые губы внешне напоминают мошонку, отмечается гипоспадия и клиторомегалия. Создается впечатление наличия у девочки полового члена. При этом, как правило, верхняя часть влагалища, матка и маточные трубы сформированы нормально (в этих условиях секреция «антимюллерова» гормона, отвечающего за формирование внутренних половых органов, не нарушена). Истинный пол ребенка удастся правильно установить лишь после исследования кариотипа, который соответствует нормальному женскому - 44XX. Во втором случае, когда признаки вирилизации появляются вскоре после рождения, у девочки уже к 2-4-м годам начинается рост волос на лобке, в подмышечных впадинах, на теле и лице. Могут возникать *аспе vulgaris*, изменяется тембр голоса, а из-за раннего окостенения точек роста длинных трубчатых костей уменьшается их длина. В большинстве случаев меняется социальное поведение.

ние, что в целом характеризуется как маскулинизация девочки. Затем у таких женщин очень часто отмечаются первичная аменорея и бесплодие.

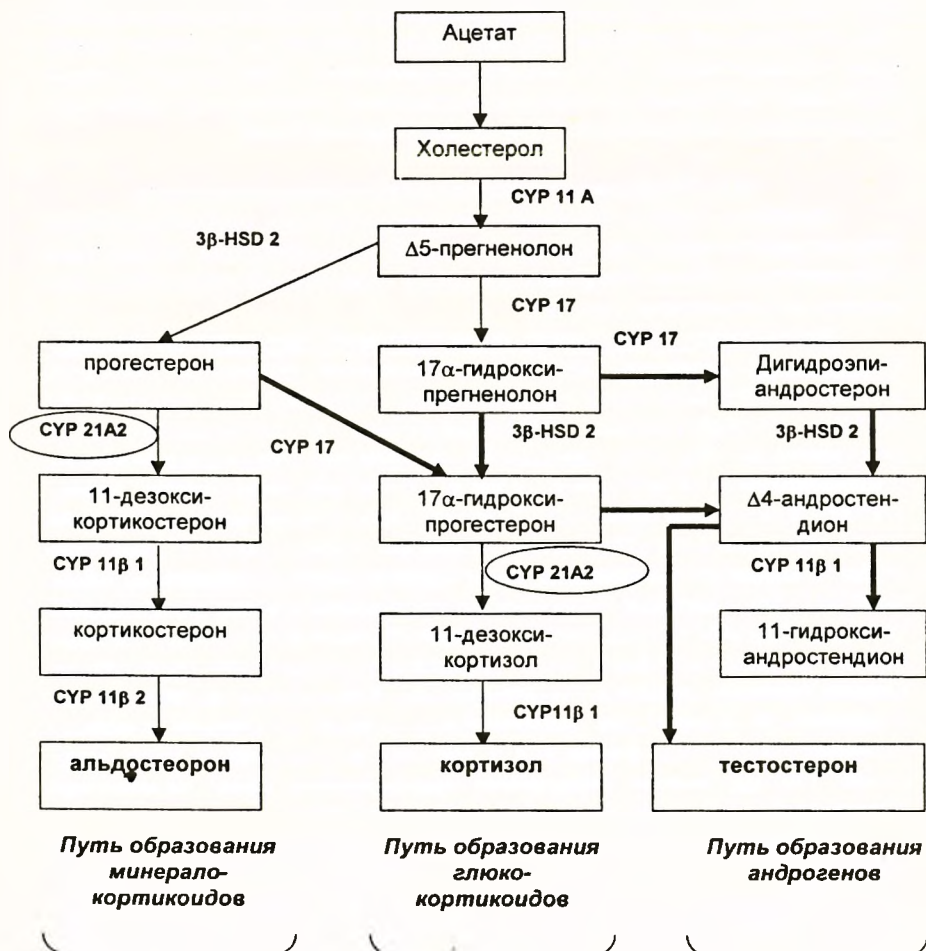


Рис. 12. Биосинтез стероидных гормонов в надпочечниках
(G.H. Williams, R.G. Dluhy, 2001)

Условные обозначения: CYP 11A – десмолаза, 3β-HSD 2 – 3β-гидроксистероиддегидрогеназа, CYP 21 A2 – 21-гидроксилаза, CYP 11β 1 – 11β-гидроксилаза, CYP 11β 2 – альдостеронсинтаза, CYP 17 – 17α-гидроксилаза в реакции синтеза 17α-гидроксипрегненолона и 17α-гидроксипрогестерона; а также 17,20-лиаза в реакции образования дигидроэпиандростерона. Жирными стрелками показано преобладание синтеза 17-кетостероидов при наиболее часто встречающемся дефекте

ферментов стероидогенеза в надпочечниках – дефиците 21-гидроксилазы.

Наиболее частой причиной врожденной гиперплазии надпочечников является **дефицит 21-гидроксилазы (CYP 21 A2)**. Эта форма патологии наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена различными мутациями гена CYP 21, расположенного в 6-й хромосоме и кодирующего образование 21-гидроксилазы. Большинство мутаций, приводящих к дефициту 21-гидроксилазы, обусловлено рекомбинациями между геном с нормальной активностью CYP 21 и псевдогеном CYP 21P. Причиной таких рекомбинаций чаще всего является нарушение процессов кроссинговера во время мейоза. Характер нарушения активности 21-гидроксилазы определяется количеством мутировавших аллелей гена. Выраженность снижения активности этого фермента может быть значительной, умеренной и небольшой (табл. 1). Следует отметить, что гетерозиготы с умеренным или незначительным дефицитом активности 21-гидроксилазы могут не иметь никаких клинических проявлений гормонального дисбаланса и связанных с этим расстройств.

Таблица 1. Примеры мутаций, приводящих к дефициту 21-гидроксилазы (в соответствии с White P.C., и Speiser P.W., 2000).

Мутация или ее следствие	Активность 21-гидроксилазы	Наиболее характерная клиническая форма
Делеция гена CYP 21	Полное отсутствие фермента	Сольтеряющая
Миссенс-мутация в 318-м кодоне нуклеотидной последовательности гена CYP 21	Полное отсутствие фермента	Сольтеряющая
Замена аденина или цитозина в 656-м положении 2-го интрона на гуанин	Дефицит 21-гидроксилазы	Простая вирулизирующая, сольтеряющая
Замена пролина на лейцин в 30-м положении аминокислотной последовательности молекулы 21-гидроксилазы	Снижение активности 21-гидроксилазы на 30-60% от нормального уровня	Простая вирулизирующая
Замена изолейцина на аспарагин в 172-м положении аминокислотной последовательности молекулы 21-гидроксилазы	Нарушение вторичной структуры фермента, активность его составляет около 1% от нормы	Простая вирулизирующая
Замена валина на лейцин в 281-м положении аминокислотной последовательности молекулы 21-гидроксилазы	Активность 21-гидроксилазы снижена примерно на 50% от нормального уровня	Проявления неклассического варианта дефекта 21-гидроксилазы

При снижении активности 21-гидроксилазы в различной степени нарушается реакция превращения прогестерона в 11-дезоксикортикостерон и 17- α -гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол. Если имеется выраженный дефицит этого фермента, нарушается образование не только кортизола, но и альдостерона. В плазме крови увеличивается содержание предшественника кортизола - 17 α -гидроксипрогестерона, а также дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона-сульфата (см. рис. 12). Существует три клинические формы дефицита 21-гидроксилазы:

- ✓ Сольтеряющая (синдром Дебре-Фибигера)
- ✓ Простая вирилизующая
- ✓ Неклассический вариант («приобретенная» гиперплазия надпочечников).

Сольтеряющая форма дефицита 21-гидроксилазы возникает при выраженном снижении ее активности. При этом уменьшается образование кортизола и альдостерона, что способно приводить к гипонатриемии, гиперкалиемии, нарушениям водного обмена и к артериальной гипотензии. У новорожденных детей может развиваться обезвоживание, дегидратационный шок, а также острая надпочечниковая недостаточность. Отсутствие адекватного лечения приводит к гибели ребенка. При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы наблюдаются и признаки вирилизации, что связано с сопутствующим нарушением активности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы.

Простая вирилизующая форма дефицита 21-гидроксилазы при рождении проявляется в форме женского псевдогермафродитизма.

Частота встречаемости **неклассического варианта** дефицита 21-гидроксилазы в общей популяции составляет 1:100 (1:50 у славян). Фактически, это наиболее часто встречающаяся форма наследственной аутомно-рецессивной патологии у человека. Нередко неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы ассоциируется с наличием определенных антигенов системы гистосовместимости HLA – B14 и DR1. Неклассический вариант относят к наиболее легким проявлениям дефицита 21-гидроксилазы. Клинические проявления развиваются в постнатальном периоде, в детском возрасте, а иногда и у взрослых женщин 20-30 лет. Неклассический (или «late-onset» – поздно начинающийся, англ.) дефицит 21-гидроксилазы характеризуется признаками вирилизации, различными нарушениями менструального цикла и снижением фертильности.

Дефицит 11 β -гидроксилазы (CYP 11 β 1) встречается реже и потому несколько хуже изучен. Дефицит этого фермента обусловлен мутацией соответствующего гена, расположенного в длинном плече 8-й хромосомы. Тип наследования – аутомно-рецессивный. Степень снижения активности 11 β -гидроксилазы может быть различной: от незначительной до резко выраженной. При классической форме этого заболевания может нарушаться реакция превращения 11-дезоксикортизола в кортизол. Возможно

также нарушение синтеза кортикостерона из 11-дезоксикортикостерона (см. рис. 12). Последняя реакция обычно протекает в гранулезной зоне надпочечников, где происходит синтез альдостерона. Дефицит 11 β -гидроксилазы сопровождается увеличением содержания 11-дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, снижением активности ренина, а также уменьшением содержания альдостерона в плазме крови. Увеличение концентрации ионов натрия и хлора в плазме крови сочетается с гипокалиемическим алкалозом. Не менее чем у 2/3 больных развивается симптоматическая артериальная гипертензия. Указанные клинические признаки сочетаются с вирилизацией различной степени выраженности.

При дефиците ключевого фермента стероидогенеза – десмолазы (СYP 11 A) блокируется реакция превращения холестерина в прегненолон (см. рис. 12). Морфологически надпочечники гиперплазированы, все зоны коркового вещества переполнены включениями холестерина и его эфиров (врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера). Полагают также, что причиной липоидной гиперплазии может быть дефект белка STAR (**S**teroidogenic **A**cute **R**egulatory **P**rotein), который регулирует транспорт холестерина к внутренней поверхности мембраны митохондрий). Следствием нарушения реакции превращения холестерина в прегненолон является подавление образования альдостерона, кортизола и андрогенов. Такие больные обычно погибают в раннем детском возрасте от проявлений острой надпочечниковой недостаточности.

Нарушение активности альдостеронсинтазы (СYP 11 β 2), необходимой для синтеза альдостерона, сопровождается дефицитом последнего. При этом образование кортизола, прогестерона и андрогенов не нарушается, поэтому признаки вирилизации отсутствуют, а клиническая картина характеризуется проявлениями гипоальдостеронизма. Потеря солей натрия приводит к нарушениям водно-электролитного баланса, что и является основной причиной смерти больных детей в раннем детском возрасте при этом варианте патологии.

Существуют также дефекты ферментов стероидогенеза, присутствующих как в надпочечниках, так и в яичниках. При дефиците 17 α -гидроксилазы (СYP 17) нарушается синтез кортизола, андрогенов и эстрогенов. Образуются исключительно негидроксилированные в 17-м положении кортикостероиды, дезоксикортикостерон и кортикостерон. Причиной дефицита 17 α -гидроксилазы являются различные мутации гена, локализованного в 10-й хромосоме. Проявляется этот синдром признаками полового недоразвития, первичной гипергонадотропной аменореей, артериальной гипертензией, нарушениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия (гипернатриемия, гиперволемия, гипокалиемический алкалоз).

Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD2) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется нарушением синтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и эстрогенов (см. рис. 12). Это тяжелая форма патологии, и после рождения дети вскоре погибают из-за глубокого нарушения водно-электролитного обмена. Если снижение активности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы незначительное, то у девочек, помимо потери натрия и хлоридов, обнаруживаются некоторые признаки вирилизации, поскольку дегидроэпиандростерон все же образуется.

Характеристика различных форм врожденной гиперплазии надпочечников представлена в табл. 2.

Таблица 2. Патофизиологическая характеристика различных форм гиперплазии надпочечников (White P.C. & Speiser P.W., 2000, с изменениями)

Признак	Дефицит 21-гидроксилазы	Дефицит 11 β -гидроксилазы	Дефицит альдостеронсинтазы	Дефицит 17 α -оксидазы	Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы	Липоидная гиперплазия надпочечников
Дефектный ген	CYP 21	CYP11B1	CYP11B2	CYP 17	HSD3B2	STAR
Локализация в хромосоме	6p21.3	8q24.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	8p11.2
Частота встречаемости в популяции	1:10-18000	1:100000	Редко	Редко	Редко	Редко
Образование глюкокортикоидов	↓	↓	В норме	В норме кортикостерон	↓	↓
Образование минералокортикоидов	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Продукция андрогенов	↑	↑	В норме	↓	↑	↓
Образование эстрогенов	Относительно ↓	Относительно ↓	В норме	↓	↓	↓
Артериальное давление	↓	↑	↓	↑	↓	↓

Признак	Дефицит 21-гидроксилазы	Дефицит 11β-гидроксилазы	Дефицит альдостеронсинтазы	Дефицит 17α-оксидазы	Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы	Липоидная гиперплазия надпочечников
Содержание натрия в сыворотке крови	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Содержание калия в сыворотке крови	↑	↓	↑	↓	↑	↑
Нарушения кислотно-основного равновесия крови	Ацидоз	Ацидоз, алкалоз	Ацидоз	Ацидоз, алкалоз	Ацидоз	Ацидоз
В сыворотке крови увеличено содержание:	17α-гидроксипрогестерона	Дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола	Кортикостерона, 18-гидрокортикостерона	Дезоксикортикостерона, кортикостерона	Дегидроэпиандростерона, 17-гидроксипрегненолона	-
Надпочечниковые кризы	Характерны	Редко	Только сольтеряющая форма	Не характерны	Характерны	Часто возникают

Условные обозначения: ↑ - увеличение, ↓ - уменьшение.

Гиперплазия надпочечников «приобретенного» характера

обычно развивается у взрослых женщин под действием различных экзогенных и эндогенных факторов. Таким фактором может быть, в частности, изменение гормонального статуса женщины, связанное с началом половой жизни или прерыванием беременности. Хотя, следует отметить, что действие этих факторов фактически выявляет слабо выраженный наследственный дефицит ферментных систем стероидогенеза (чаще всего 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы). В этом смысле говорить о гиперплазии надпочечников «приобретенного» характера не совсем корректно. Часто внешние признаки избыточного образования андрогенов могут отсутствовать, и заподозрить гиперандрогенемию надпочечникового генеза возможно лишь после исследования уровня гормонов в сыворотке крови и после проведения соответствующих гормональных проб.

Опухоли надпочечников также могут приводить к гиперандрогенемии. Одна из таких опухолей – андростерома, проявляющаяся у женщин внезапной и прогрессирующей вирилизацией. Рост такой опухоли мало зависит от влияния АКТГ. Поэтому проба с дексаметазоном при андростероме отрицательная – в ответ на введение дексаметазона содержание 17-кетостероидов в моче практически не изменяется (при дефекте ферментных систем надпочечников проба с дексаметазоном положительная).

Примечательно, что андрогены в низких концентрациях способны повышать ароматазную активность, а в высоких - уменьшать ее. Чрезмерное образование андрогенов подавляет образование рецепторов к ЛГ, создавая тем самым условия для развития недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Следует отметить, что при гиперандрогенемии надпочечникового генеза может существенно нарушаться образование половых стероидов в яичниках. Нарушение конверсии андрогенов в эстрогены сопровождается повышением секреции ЛГ, который, в свою очередь, может стимулировать образование андрогенов в яичниках. Он также способен непосредственно ингибировать активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и ароматазы. Поэтому в яичниках увеличивается соотношение андрогены/эстрадиол.

5.3. Проявления гиперандрогенемии

Независимо от источника повышенного образования андрогенов, клинические проявления гиперандрогенемии схожи и в зависимости от степени ее выраженности могут проявляться вирилизацией или маскулинизацией, а также нарушениями менструального цикла (аменореей либо гипоменореей), нарушениями овуляции, а также бесплодием либо самопроизвольным прерыванием беременности в ранние сроки вследствие нарушения образования прогестерона и недостаточной функции желтого тела беременности. Важнейшими «кожными» признаками гиперандрогенемии являются гирсутизм, излишняя жирность кожи головы, acne vulgaris и андрогензависимая алопеция.

5.3.1. Патогенез гирсутизма

Гирсутизмом, или распределением терминальных волос на теле по мужскому типу, страдает от 5 до 10% женщин. Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза, характеризующегося усиленным ростом пушковых волос, причем в этом случае сохраняется оволосение по женскому типу. Гипертрихоз может быть наследственным, либо он возникает под действием различных неблагоприятных факторов, например, после длительного приема некоторых лекарственных препаратов (дифенилгидантоина, D-пеницилламина, миноксидила, diazоксида).

На поверхности тела человека располагается около 50 миллионов волосяных фолликулов, из которых от 100 до 150 тысяч образуют волосяной покров головы, остальные фолликулы располагаются на других уча-

стках поверхности тела. Свободной от волосяных фолликулов является кожа ладоней, подошв и губ. В соответствии со структурой волос, различают три их типа:

- ✓ лануго – мягкие волосы, покрывающие кожу плода;
- ✓ пушковые волосы – они более длинные, чем лануго, мягкие, непигментированные, с диаметром менее 0,03 мм;
- ✓ терминальные волосы – представляют собой длинные, пигментированные, жесткие волосы. Они образуют брови, ресницы, волосяной покров головы, расположены на лобке, в подмышечных впадинах представителей обоих полов, а также на коже лица и тела у мужчин.

В коже волосяные фолликулы формируют фолликулярные единицы, состоящие из 2-4 волосяных фолликулов, сальных желез и окружающей соединительной ткани. Распределение фолликулярных единиц на 1 см² поверхности кожи у представителей различных этнических групп существенно варьирует.

Различают три фазы роста волос. Активную фазу роста волоса называют анагенной. Вслед за ней следует инволюционная стадия (катагена), в течение которой волосы прекращают расти и становятся более тонкими. Конечной фазой является телогена, во время которой волосы не растут и затем выпадают, вскоре заменяясь новыми волосами. Продолжительность каждой фазы для волос разных типов различная. Например, анагенная фаза волос кожи головы продолжается от 2 до 6 лет, в то время как эта же самая фаза роста волос тела составляет всего от 3 до 6 месяцев. Анаген-телогенное отношение, характеризующее количество волос, находящихся в фазе роста и «отдыха», используют для оценки активности роста волос в различных областях кожи тела человека.

На рост волос оказывают влияние многочисленные факторы:

- ✓ *Различные гормоны, факторы роста, цитокины.* Все эти факторы увеличивают синтез стромолизинов. Эти металлопротеиназы воздействуют на сосочек волоса, стимулируя рост волоса. Гонадотропные гормоны регулируют рост волос, предположительно, через стимуляцию образования инсулиноподобного фактора роста-1. Последний повышает активность периферической 5 α -редуктазы, потенцирующей эффекты андрогенов в коже. Половые стероиды также регулируют процесс роста и дифференцировки волос. Андрогены удлиняют анагенную фазу роста волос на поверхности тела, однако укорачивают аналогичную фазу роста волос кожи головы. Андрогены способствуют повышенной секреции кожного сала и превращению пушковых волос в терминальные (рис. 13). Существует точка зрения, в соответствии с которой считается, что переход пушковых волос в терминальные под действием

андрогенов в определенной мере зависит от активности 5α -редуктазы и ее способности метаболизировать андрогены в коже. Доказано, что половые стероиды могут оказывать влияние на процессы роста волос независимо от их концентрации в крови. Механизм такого влияния окончательно не выяснен. Вероятно, он связан с некоторыми особенностями локального метаболизма половых стероидов в коже. Как ни парадоксально, о влиянии эстрогенов и прогестерона на процессы роста волос у человека известно гораздо меньше, чем о таком влиянии андрогенов. Считается, что эстрогены предупреждают начало роста волос, а в больших дозах ингибируют активность 5α -редуктазы. Подобным действием обладают большие дозы прогестерона. Кроме этого, на внешней поверхности клеток волосяного фолликула обнаружены рецепторы к тиродным гормонам. Этот факт отчасти позволяет понять, почему при заболеваниях щитовидной железы, сопровождающихся уменьшением продукции тиродных гормонов, нарушается рост волос на голове и теле.

- ✓ *Факторы, влияние которых только относительно зависит от действия гормонов.* Так, температура кожи, характер кровотока в коже, заболевания центральной и периферической нервной системы, прием некоторых лекарственных препаратов и даже пора года влияют на процессы роста волос.
- ✓ *Локальная (кожная) активность 5α -редуктазы.* В коже и волосяных фолликулах этот фермент превращает тестостерон, андростендион и дегидроэпиандростерон в дигидротестостерон (рис. 13). Обнаружено два изофермента 5α -редуктазы – 1-го и 2-го типов. Каждый изофермент является продуктом отдельных генов, расположенных соответственно в 5-й и 2-й хромосомах. Изофермент 1-го типа локализован преимущественно в микросомальной фракции клеток волосяных фолликулов, а изофермент 2-го типа, кроме этого, обнаружен еще и в ядре клеток. Изофермент 2-го типа более активно синтезирует дигидротестостерон. Этот изофермент особенно широко представлен в клетках предстательной железы, яичек, волосяных фолликулов волос кожи лобка и проксимальных протоков сальных желез.

Трансформация пушковых волос в терминальные зависит главным образом от действия андрогенов. Поэтому наиболее частой причиной гирсутизма является гиперпродукция андрогенов при синдроме поликистозных яичников, андроген-продуцирующих опухолях яичников, гиперплазии надпочечников с сопутствующим увеличением образования в них андрогенов, а также при инсулинорезистентности. Однако гирсутизм может

быть обусловлен еще и первичным повышением локальной активности ферментов семейства 5 α -редуктазы, превращающих тестостерон в его более активный метаболит – дигидротестостерон. В этом случае гирсутизм принято считать идиопатическим.

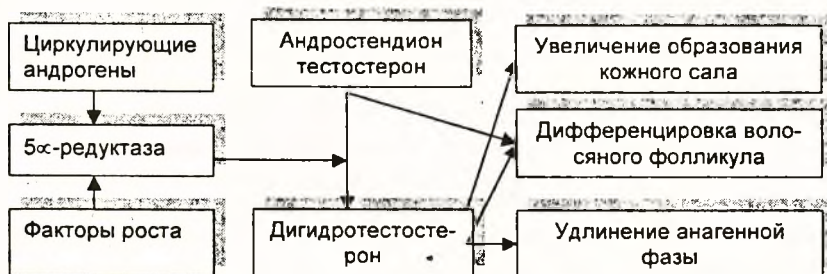


Рис. 13. Механизмы влияния андрогенов на процесс роста волос (Azziz R., Carmina E., Sawaya M.E., 2000)

В патогенезе **идиопатического гирсутизма**, помимо повышения локальной активности 5 α -редуктазы, существенная роль принадлежит полиморфизму генов, кодирующих образование рецепторов к андрогенам в коже. Так, укорочение длины повторов CAG в 1-м экзоне гена, кодирующего образование N-терминального домена рецептора к андрогенам, ассоциируется с развитием андрогензависимой алопеции и гирсутизма. Изменение локального метаболизма андрогенов, независимо от активности 5 α -редуктазы, также может приводить к развитию идиопатического гирсутизма.

Выявить причины, вызывающие гирсутизм, порой бывает очень сложно. С этой целью обязательно осуществляют комплексное обследование пациентки, определяют содержание половых гормонов и их метаболитов в крови, а также проводят пробы с различными фармакологическими препаратами. Учитывая, что регуляция синтеза андрогенов и их предшественников должна подчиняться механизму отрицательной обратной связи, оценивают характер изменения концентрации андрогенов и их метаболитов, например, после введения АКТГ или глюкокортикостероидов. Отсутствие или наличие изменений содержания андрогенов в крови или их метаболитов в моче позволяет выявить источник гиперандрогемии.

После уточнения причины гирсутизма проводят комплексную терапию, направленную не только на достижение косметического эффекта, но и на восстановление гормонального статуса, нормальной овуляции, а значит, и репродуктивной функции. Патогенетическим методом лечения гирсутизма (если он, естественно, не обусловлен опухолями яичников или надпочечников), является применение комбинированных оральных кон-

трацептивов. Уменьшая уровень продукции ЛГ по механизму отрицательной обратной связи, они снижают образование тестостерона. С другой стороны, под влиянием оральных контрацептивов в печени повышается синтез глобулина, связывающего половые стероиды. Комплексное действие этих препаратов позволяет снизить продукцию тестостерона и уменьшить его свободную фракцию. Существуют данные и о том, что некоторые оральные контрацептивы подавляют активность 5α -редуктазы. Для патогенетического лечения гирсутизма также может быть использован спиронолактон - антагонист рецепторов к альдостерону. Он угнетает образование андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках, блокирует рецепторы к андрогенам, расположенные на поверхности волосяных фолликулов, а также снижает активность 5α -редуктазы. При надпочечниковой форме гиперандрогемии, обусловленной дефектами ферментных систем (см. выше) обосновано использование дексаметазона в низких дозах. Этот глюкокортикостероидный препарат по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию АКТГ, а значит, уменьшает его стимулирующее влияние на продукцию андрогенов в корковом веществе надпочечников. В настоящее время разрабатываются и тестируются новые группы лекарственных препаратов для патогенетического лечения гирсутизма.

5.3.2. Патогенез *acne vulgaris* и андрогензависимой алопеции

Общее количество сальных желез у человека составляет около 200 тыс. За сутки сальными железами вырабатывается около 50 г кожного секрета. Оно образует на поверхности кожи защитную пленку со слабощелочным значением pH (4,5-6,5). Кстати, частое использование мыла, имеющего щелочную среду, разрушает защитную пленку и создает условия для активации условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Под влиянием 5α -редуктазы андрогены в коже превращаются в более активные 5α -восстановленные формы, которые стимулируют активность сальных желез. При этом образование сальными железами секрета резко возрастает и изменяется его состав. В кожном секрете увеличивается содержание свободных жирных кислот. Протоки сальной железы могут закупориваться с образованием комедонов, внешне напоминающих «черные точки». Снижение защитных свойств пленки приводит к тому, что кожа заселяется патогенными микроорганизмами *Propionibacterium acne*, *Staphylococcus epidermidis*, липофильными дрожжами *Pityrosporum ovale et orbiculare*. Создаются условия для воспаления протоков сальных желез и прилежащих к ним тканей, то есть появляются **acne vulgaris**.

Уменьшение содержания в кожном секрете линолевой кислоты приводит к нарушению процессов кератинизации и укорочению цикла развития клеток эпидермиса, что проявляется **себореей**, как правило, на фоне увеличения жирности кожи головы. Часто она сочетается с **андрогенза-**

висимой алопецией - выпадением волос кожи центрально-теменной области головы у женщин. Повышение активности 5α -редуктазы в волосяном фолликуле и увеличение образования 5α -дигидротестостерона стимулирует синтез белков в клетках фолликула. Возникает их дистрофия с последующей атрофией. Кроме того, в условиях избыточной продукции андрогенов возникает спазм сосудов, питающих фолликул, и укорачивается анагенная фаза развития волоса. Волосы постепенно теряют пигмент, стержневой волос приобретает свойства пушкового, в конце концов волосяная луковица атрофируется, и волос выпадает.

Учитывая сложность патогенеза кожных проявлений гиперандрогемии, становится ясным, что использование только косметических средств не способно решить проблемы угревой сыпи, гирсутизма, себореи и андрогензависимой алопеции.

6. ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) – маточные кровотечения различной степени выраженности (часто объем кровопотери превышает 80 мл), возникающие во время менструации или в межменструальный период, и характеризующиеся ациклическостью и продолжительностью свыше 8 дней. Они обусловлены не органической патологией внутренних половых органов (опухольями, полипами, эндометриозом, миомой матки и др.), а нарушением функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой гормональной системы.

Существует несколько классификаций ДМК (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997; Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase, 1994):

- 1. В зависимости от возраста женщины, в котором они возникают, различают:*
 - ✓ Ювенильные ДМК (у девушек пубертатного возраста после наступления менархе);
 - ✓ ДМК репродуктивного возраста;
 - ✓ Пременопаузальные ДМК (у женщин перед наступлением менопаузы).
- 2. По механизму развития:*
 - ✓ Ановуляторные ДМК (обусловленные атрезией фолликула или его персистенцией);
 - ✓ Овуляторные ДМК.
- 3. По характеру секреции эстрогенов и прогестерона:*
 - ✓ ДМК «отмены эстрогенов»;
 - ✓ ДМК «прорыва эстрогенов»;
 - ✓ ДМК «отмены прогестерона»;
 - ✓ ДМК «прорыва прогестерона».
- 4. Овуляторные ДМК, в зависимости от продолжительности фаз менструального цикла, подразделяются на:*

- ✓ ДМК с укорочением фолликулярной фазы
- ✓ ДМК с укорочением лютеиновой фазы
- ✓ ДМК с удлинением лютеиновой фазы.

ДМК ювенильного возраста чаще всего являются ановуляторными и обусловлены атрезией фолликула. Вследствие «функциональной незрелости» гипоталамических структур либо при изменении их функций из-за частых стрессовых ситуаций, хронических инфекционных заболеваний и др. изменяются ритм и амплитуда секреции ГРГ. Это приводит к нарушениям циклического образования ФСГ и ЛГ и к подавлению овуляции. В результате фолликулы, не достигая достаточной степени развития, подвергаются атрезии. Одновременно начинается рост новых фолликулов, секретирующих эстрогены в незначительных количествах. Нарушение секреторной трансформации эндометрия в условиях недостаточной сократительной активности матки приводит к длительным менструальным кровотечениям, что создает условия для развития хронической постгеморрагической железодефицитной анемии. Патогенез ювенильных ДМК представлен на рис. 14.



Рис. 14. Предполагаемые механизмы ювенильных ДМК

ДМК репродуктивного возраста чаще всего связаны с длительной персистенцией развивающегося фолликула (ановуляторные ДМК). При этом доминантный фолликул достигает зрелости, но из-за нарушения функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы фолликул длительно персистирует и образует эстрогены. В условиях гиперэстрогенемии возникают гиперпластические процессы в эндометрии, значительно увеличивается толщина его функционального слоя, возможно появление атипичных клеток эндометрия. При этом отмечается абсолютный или относительный дефицит прогестерона. Существует два объяснения механизма возникновения обильных и продолжительных кровотечений при абсолютной или относительной гиперэстрогенемии. Во-первых, при гиперэстрогенемии эндометрий гиперплазирован, в то время как его строма развита плохо. Такой эндометрий хорошо васкуляризирован, более «рагимый» и, подвергаясь некрозу, отторгается неравномерно. Это означает, что когда в одном месте отторгнутый слой эндометрия обновляется, в другом месте происходит его отторжение, то есть продолжительность кровотечения значительно возрастает. Определенная роль в таком явлении может принадлежать также снижению сократительной активности матки и изменению состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Восстановление баланса между содержанием в крови эстрогенов и прогестерона с помощью комбинированных оральных контрацептивов (с преобладающим содержанием гестагенных препаратов) является одним из методов лечения таких ДМК. Во-вторых, существует точка зрения, в соответствии с которой считается, что регенерация функционального слоя эндометрия является ответом на его отторжение. Поэтому при неравномерном отторжении эндометрия адекватный сигнал к клеткам базального слоя эндометрия не поступает, и не происходит полноценной регенерации эндометрия. Эта точка зрения, в частности, служит объяснением для применения выскабливания полости матки с целью остановки ДМК.

В репродуктивном возрасте ДМК могут быть не только ановуляторными, но и овуляторными, с изменением продолжительности фаз менструального цикла: укорочением фолликулярной фазы менструального цикла, или укорочением лютеиновой фазы менструального цикла, или удлинением лютеиновой фазы. Изменение ритма секреции ГРГ и ФСГ под действием различных факторов приводит к укорочению фолликулярной фазы при практически не изменяющейся продолжительности лютеиновой фазы и к более частым, обильным и длительным менструациям. Укорочение лютеиновой фазы менструального цикла встречается наиболее часто среди этого типа ДМК и вызвано недостаточной продукцией ЛГ и прогестерона. Вследствие уменьшения образования прогестерона нарушается секреторная трансформация эндометрия. При этом менструальное кровотечение характеризуется большей продолжительностью. Дли-

тельное выделение ЛГ, что обычно имеет место при гиперпролактинемии, наоборот, приводит к удлинению лютеиновой фазы и увеличению образования прогестерона. Подавление сократительной активности эндометрия способствует длительному менструальному кровотечению.

Пременопаузальные ДМК по механизму развития могут быть овуляторными, а с течением времени увеличивается частота ановуляторных ДМК. В первом случае ДМК, как правило, вызваны недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, во втором случае – нарушением секреции ГРГ, гонадотропинов и атрезией или персистенцией фолликула.

ДМК «отмены эстрогенов» часто возникают после двухсторонней овариэктомии, внезапном повреждении зрелого фолликула, например, в условиях острого воздействия ионизирующей радиации, а также при внезапной отмене эстроген-содержащих препаратов у женщин с удаленными яичниками. Кроме того, межменструальные ДМК могут возникать при резком снижении содержания эстрогенов в крови в предовуляторном периоде или при снижении чувствительности к эстрогенам рецепторов эндометрия.

ДМК «прорыва эстрогенов» встречаются при чрезмерно высоком образовании эстрогенов, что способствует гиперплазии эндометрия. Такие кровотечения обычно являются обильными и продолжительными.

ДМК «отмены прогестерона» происходят при быстром и выраженном снижении образования прогестерона или отмене синтетических прогестинов. Классический пример таких кровотечений - межменструальные ДМК после отмены препарата *«Постинор»* с чрезвычайно высоким содержанием норгестрела. Это средство применяется для экстренной посткоитальной контрацепции. Однако маточное кровотечение на фоне резкой отмены гестаген-содержащих препаратов возникает только в том случае, если в эндометрии протекали нормальные пролиферативные процессы под влиянием эстрогенов.

ДМК «прорыва прогестерона» обусловлены значительным увеличением соотношения прогестерон/эстрогены. Такой вид кровотечений часто наблюдается при использовании длительнодействующих прогестин-содержащих контрацептивов (например, имплантируемого препарата *«Депо-Провера»* и т.п.).

7. ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕИ И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

В физиологических условиях менструация не должна сопровождаться болезненными ощущениями, а также какими-либо признаками физического и психического дискомфорта. Болезненные менструации называют дисменореей или правильнее, **альгодисменореей**. По данным ран-

домизированного исследования, проведенного в Швеции, выяснилось, что 72% опрошенных 19-летних девушек страдают альгодисменореей, причем 15% из них вынуждены ограничивать обычную физическую активность в дни менструаций из-за болей, которые не купируются анальгетиками, 8% регулярно пропускают занятия в учебных заведениях из-за болезненных менструаций, а 38,2% девушек при менструациях регулярно принимают обезболивающие препараты.

7.1. Патогенез первичной альгодисменореи

Дисменорея (альгодисменорея) бывает первичной, при отсутствии какой-либо патологии органов репродуктивной системы и структурных изменений в половых органах и вторичной, возникающей на фоне имеющихся гинекологических заболеваний. Вторичная дисменорея отмечается при эндометриозе, воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, кистах и опухолях яичников, стенозе цервикального канала, полипах матки, фибромиоме, наличии внутриматочных синехий, врожденных аномалиях матки и др.

Патогенез первичной дисменореи изучен недостаточно. Как правило, альгодисменорея практически всегда сопровождает овуляторные циклы, что свидетельствует о наличии связи между интенсивностью образования простагландинов, повышающих тонус матки, и уровнем половых стероидов. В поздней лютеиновой фазе менструального цикла уменьшение образования прогестерона сопровождается нарушением баланса между образованием Pg E и Pg F_{2α} в пользу последнего. Pg E обладает сосудорасширяющим действием и снижает тонус миометрия, а Pg F_{2α} вызывает противоположные эффекты. В результате действия высоких концентраций Pg F_{2α} лейкотриенов и вазопрессина повышается тонус кровеносных сосудов матки, нарушается кровоснабжение миометрия и активируются процессы анаэробного гликолиза. Накопление недоокисленных продуктов метаболизма вызывает стимуляцию болевых рецепторов С-типа. Кроме того, лейкотриены, Pg F_{2α} и окситоцин вызывают ритмичные сокращения миометрия, что приводит к повышению внутриматочного давления. По тазовым нервам болевая импульсация поступает в спинной мозг, далее – в ядра таламуса и корковые отделы головного мозга. Таким образом, боль при дисменорее может быть соматической и висцеральной. Восприятие боли в определенной мере зависит от типа нервной системы женщины. Известно, что у легковозбудимых и астеничных женщин болевой синдром при дисменорее выражен в большей степени.

Патогенетические принципы лечения первичной дисменореи основаны на способности нестероидных противовоспалительных средств подавлять активность циклооксигеназы и уменьшать образование в эндометрии Pg F_{2α}. Целесообразно принимать эти препараты за несколько дней до начала менструации и в первые ее дни. Использование для лечения первичной дисменореи оральных контрацептивов, изменяющих ха-

рактически образование половых стероидов, также патогенетически обосновано. Патогенез первичной дисменореи и подходы к ее лечению представлены на рис. 15.



Рис. 15. Патогенез первичной дисменореи и принципы ее лечения

Условные обозначения: 1 – оральные контрацептивы, 2 – нестероидные противовоспалительные препараты (ингибиторы циклооксигеназы), 3 – ингибиторы липоксигеназы, 4 – антагонисты рецепторов к окситоцину, 5 – ненаркотические анальгетики, иглорефлексо-терапия.

7.2. Предменструальный синдром

Около 10% всех женщин детородного возраста страдают предменструальным синдромом (ПМС). ПМС представляет собой комплекс симптомов, встречающихся при сохраненной овуляции в лютеиновую фазу

менструального цикла и практически полностью исчезающих или существенно уменьшающихся при наступлении менструации. Клинические проявления ПМС следующие: психоэмоциональные нарушения (раздражительность, эмоциональная лабильность, повышенный уровень тревожности, или, наоборот, депрессия, агрессивность), нарушения когнитивных функций (например, затруднения концентрации внимания на чем-либо, трудность усвоения нового материала), соматические расстройства (головная боль, боль в молочных железах, бессонница, одутловатость лица, чувство усталости), нарушения социального поведения (повышенная конфликтность, социальная апатия, стремление употреблять в пищу большое количество углеводов и др.). Kraft Ebing's в конце XIX века описывал ПМС следующим образом: «Очень многие женщины, являясь в промежутке между периодами регул, нежными супругами и матерями, милыми хозяйками, приятными собеседницами в обществе, совершенно меняются в своем характере и обращении, как только регулы у них показались или приближаются. Это как буря: они становятся придирчивыми, раздражительными и сварливыми, порой превращаясь в настоящих фурий, которых все боятся и избегают».

Механизм развития ПМС пока еще не установлен. Важная роль в развитии ПМС может принадлежать следующим факторам:

1. Патологически низкому образованию прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла.
2. Увеличению содержания эстрогенов в крови в лютеиновой фазе менструального цикла. *Нарушение соотношения между содержанием эстрогенов и прогестерона, а также изменение концентрации метаболитов половых гормонов способствует повышенной секреции альдостерона. Он обеспечивает задержку жидкости в организме в течение лютеиновой фазы менструального цикла.*
3. Повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличению образования альдостерона в лютеиновой фазе менструального цикла.
4. Увеличению секреторной функции надпочечников в лютеиновой фазе менструального цикла.
5. Уменьшению образования в этот период времени эндогенных эндорфинов, которые стимулируют образование пролактина, СТГ, вазопрессина, глюкагона и инсулина.
6. Незначительной гипогликемии, возникающей в лютеиновой фазе менструального цикла.
7. Изменению образования и действия биогенных аминов в ЦНС. *Было показано, что у женщин, страдающих ПМС, во время лютеиновой фазы цикла уменьшается образование серотонина, что может быть одной из причин ухудшения настроения в эти дни. Следовательно, для патогенетической коррекции психологического дискомфорта целесообразно использовать препараты, увеличивающие*

синтез серотонина, либо уменьшающие его повторный захват. Существенная роль в патогенезе ПМС принадлежит ГАМК-ергической системе. Известно, что ГАМК оказывает тормозное влияние на нейроны коры головного мозга. Метаболиты прогестерона способны взаимодействовать с рецепторами А-типа к ГАМК и таким образом изменять психозмоциональный фон. Поэтому агонисты рецепторов А-типа к ГАМК могут быть использованы для лечения тревожных расстройств при ПМС.

8. Действию простагландинов в высоких концентрациях.
9. Дефициту витаминов и жизненно важных микроэлементов.
10. Повышенному образованию пролактина в лютеиновой фазе менструального цикла.

Существенная роль в возникновении ПМС, несомненно, принадлежит типологическим особенностям личности женщины и ее собственному негативному отношению к такому физиологическому явлению, как менструация.

8. ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Молочная железа относится к органам репродуктивной системы женщины и является органом-мишенью для различных гормонов (яичниковых, надпочечниковых, гипофизарных, тироидных, инсулина) и биологически активных веществ (простагландинов, эпидермального фактора роста, биогенных аминов и др.). Поэтому нарушения гормонального статуса часто сопровождаются изменениями морфологической структуры молочной железы. В физиологических условиях в 1-й фазе менструального цикла под влиянием эстрогенов происходит развитие стромы молочной железы, рост протоков, а также накопление липидов в молочной железе. Главными механизмами влияния эстрогенов на молочную железу являются: стимуляция действия факторов роста (эпидермального фактора роста, ИФР-1 и ИФР-2, трансформирующего фактора роста- α) на клетки этой железы, повышение экспрессии клеточных протоонкогенов *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*, а также подавление активности трансформирующего фактора роста- β , препятствующего росту эпителия протоков молочных желез.

Увеличение секреции прогестерона в 3-й (лютеиновой) фазе менструального цикла способствует развитию долек и альвеол, пролиферации альвеолярных клеток и увеличению образования тканевой жидкости в молочной железе. Это связано с тем, что под действием прогестерона повышается активность 17β -гидроксистероид-дегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, что сопровождается снижением биологической активности эстрогенов. В этих условиях также уменьшается экспрессия рецепто-

ров к эстрогенам на поверхности эпителиальных клеток молочных желез. Таким образом, прогестерон создает условия для лактации, которая становится возможной в результате стимулирующего влияния на молочную железу пролактина.

Основываясь на различиях морфологической структуры долек молочной железы, выделяют четыре их типа:

- ✓ **дольки I типа** наименее дифференцированы, содержат от 6 до 11 протоков в одной дольке и обнаруживаются в молочных железах девочек до наступления менархе.
- ✓ **Дольки II типа** преобладают в молочных железах нерожавших женщин. Они более дифференцированы, и количество протоков в дольке увеличивается до 47.
- ✓ **Дольки III типа** являются еще более дифференцированными вследствие стимулирующего влияния гормонов в процессе беременности. В одной дольке содержится до 80 протоков.
- ✓ **Дольки IV типа** содержат около 120 протоков в одной дольке, то есть максимально дифференцированы. Они обнаруживаются у лактирующих женщин, причем после окончания лактации эти дольки могут подвергаться обратному развитию в направлении: IV → III → II → I.

Отмечено, что у нерожавших женщин в структуре молочной железы преобладают дольки I и II типов, тогда как у рожавших – 70-90% долек представлено дольками III типа. Клетки долек I и II типов делятся и растут быстрее, чем клетки долек III типа. Именно поэтому у нерожавших женщин повышается риск развития предопухолевых заболеваний и опухолей молочной железы.

Мастопатии - группа дисгормональных доброкачественных заболеваний молочной железы, характеризующихся гиперплазией ее ткани и изменением соотношения в молочной железе эпителиального и соединительнотканного компонентов. Существуют две основные формы мастопатии: диффузная и узловая. Морфологически мастопатия характеризуется как изменениями пролиферативного характера (гиперплазия долек, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани), так и изменениями регрессивного характера (атрофия, фиброз, кистообразование). Дисгормональные гиперплазии молочной железы относят к ее предраковым заболеваниям.

Причины возникновения мастопатий:

1. *Дисбаланс между образованием и действием эстрогенов и прогестерона вследствие:*
 - ✓ увеличения образования эстрогенов. Причем, эстрогены могут не только образовываться в организме в повышенных количествах, но и поступать извне. Многие пестициды, попадая в ор-

ганизм из окружающей среды вместе с продуктами питания после ряда биохимических превращений могут оказывать эстрогеноподобное действие;

- ✓ недостатка прогестерона (при ановуляторных циклах может возникнуть относительная гиперэстрогемия);
- ✓ повышения активности ароматазы в жировой ткани молочной железы и увеличения конверсии андрогенов в эстрогены;
- ✓ увеличения количества рецепторов к эстрогенам на клетках секреторного аппарата молочной железы. При повышенном образовании эстрадиола в соответствии с механизмом положительной обратной связи увеличивается количество рецепторов к эстрогенам в клетках молочной железы.
- ✓ повышения чувствительности рецепторного аппарата клеток к эстрогенам;
- ✓ нарушения метаболизма эстрогенов в печени при заболеваниях гепатобилиарной системы.

2. *Повышение секреции пролактина.*

- ✓ Это способствует увеличению числа собственных рецепторов к пролактину и рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Кроме того, пролактин вызывает жировую трансформацию молочных желез.

3. *Нарушение ритма секреции ФСГ и ЛГ.*

4. *Уменьшение образования тироидных гормонов.*

- ✓ Эти гормоны увеличивают активность рецепторов к пролактину и модулируют внутриклеточные эффекты эстрогенов.

5. *Гиперинсулинемия.*

- ✓ Повышение содержания инсулина способствует росту железистого эпителия протоков молочной железы.

6. *Гиперандрогемия.*

- ✓ Андрогены также способны вызывать пролиферативные изменения в ткани молочных желез. Точные механизмы такого действия андрогенов окончательно не выяснены, хотя полагают, что оно может быть обусловлено конверсией андрогенов в эстрогены под действием ароматазы.

9. ГОРМОНАЛЬНО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ В ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И ПОСТМЕНОПАЗУЕ

Менопауза – наблюдающееся с возрастом постепенное снижение продукции половых гормонов в организме женщины и прекращение менструаций. Период времени, предшествующий наступлению менопаузы

(пременопауза), а также промежуток времени около двух лет после наступления менопаузы (постменопауза) носит название перименопаузы. Часто для обозначения этого периода времени используют термин «климакс». Под климаксом подразумевают постепенный переход от нормального функционирования репродуктивной системы женщины к снижению синтеза половых гормонов, прекращению менструаций, что сопровождается характерными изменениями практически во всех органах и системах. Средний возраст женщин, во время которого наступает менопауза, составляет 50-52 года, а у курящих женщин регулярные менструации прекращаются примерно на 1,5 года раньше. Это обусловлено уменьшением количества фолликулов в яичниках под действием производных углеводов, содержащихся в табачном дыме. У женщин, принимавших оральные контрацептивы, менопауза наступает позже, так как подавление овуляции этими препаратами «сохраняет» фолликулярный аппарат яичников.

9.1. Характер изменения секреции гонадотропных и половых гормонов в перименопаузальном периоде

В пременопаузальном периоде происходит уменьшение количества фолликулов в яичниках и изменяется деятельность эндокринных желез. Прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников способствует уменьшению секреции эстрадиола и снижению его концентрации в крови. В этих условиях уменьшается секреция ингибина яичниками и повышается образование ФСГ. Это приводит к нарушению овуляции, увеличению количества ановуляторных циклов и снижению фертильности.

После наступления менопаузы, в первые 2-3 года в яичниках обнаруживают только единичные фолликулы, но в скором времени они полностью исчезают. При этом резко снижается образование эстрадиола, но в 10-20 раз повышается образование ФСГ и в 3 раза – ЛГ. ЛГ расщепляется быстрее, поэтому содержание в крови ФСГ становится более высоким, чем содержание ЛГ. В последующем наблюдается прогрессирующее снижение секреции обоих гонадотропных гормонов. После наступления менопаузы также уменьшается образование ингибина в яичниках и снижается общее содержание в крови андрогенов. В некоторых случаях, особенно у тучных женщин, в жировой ткани активно протекают процессы периферической конверсии андрогенов в эстрогены. Это обстоятельство может приводить к относительной гиперэстрогемии, особенно в условиях уменьшенного образования в печени глобулина, связывающего половые стероиды. Поэтому у тучных женщин увеличивается риск развития рака эндометрия в перименопаузальном периоде. Характер изменения секреции гонадотропных и половых гормонов у женщин в постменопаузальном периоде представлен на рис. 16.

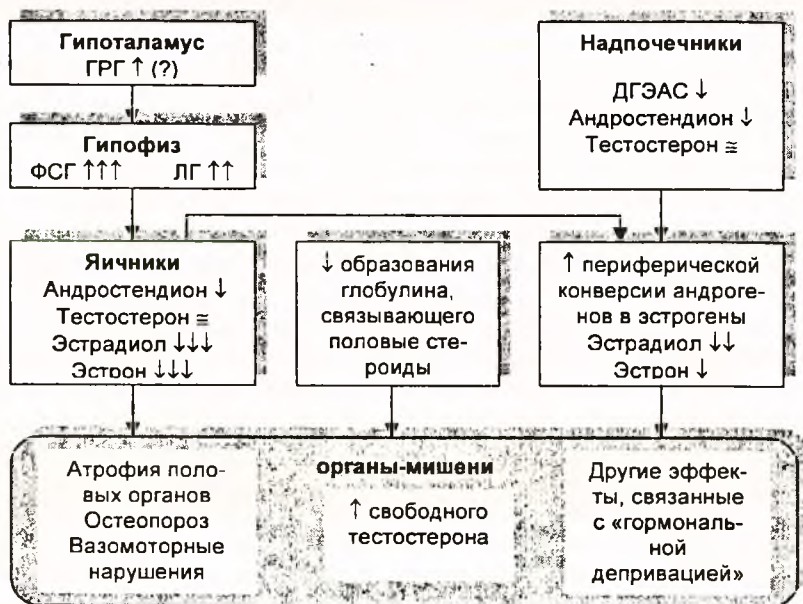


Рис. 16. Характер изменения гормонального статуса женщины после наступления менопаузы (Hammond С.В., 1994)

Условные обозначения: ↑ - повышение образования, ↓ - снижение образования, ≅ - образование существенно не изменяется.

9.2. Наиболее распространенные расстройства климактерического периода и механизм возникновения этих расстройств

Важнейшей причиной расстройств в перименопаузальном периоде является гормональная «депривация», связанная с прогрессирующим падением образования эстрогенов. Известно, что рецепторы к половым гормонам присутствуют в различных органах и тканях (рис. 17).

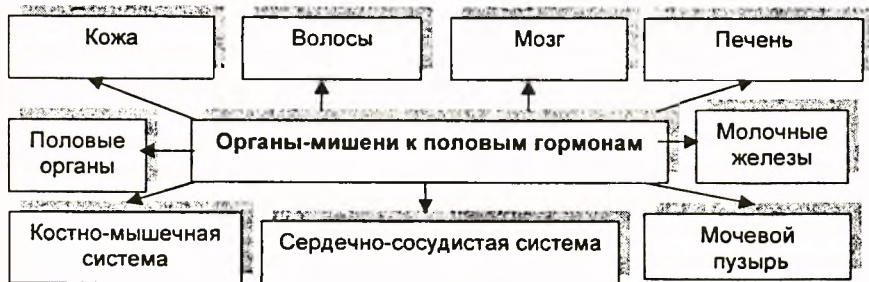


Рис. 17. Присутствие рецепторов к половым стероидам в органах и тканях

Это обстоятельство обуславливает наличие широкого спектра климактерических расстройств. Они могут проявляться в виде: вазомоторных нарушений (приливы жара, ознобы, потливость, головные боли, повышение АД, сердцебиения), психо-эмоциональных расстройств (депрессия, повышенная раздражительность, нарушения сна и полового влечения, расстройства памяти), атрофии слизистых оболочек мочеполовых органов и атрофических изменениях в коже, ускоренного развития некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и болезни Альцгеймера. Учитывая, что средняя продолжительность жизни женщин в странах Западной Европы увеличивается и составляет около 80 лет (в Беларуси средняя продолжительность жизни женщин несколько меньше, но значительно превышает таковую у мужчин), становится понятным, что значительная часть жизни женщины проходит в условиях сниженного образования половых гормонов. Изучение патогенеза важнейших расстройств, развивающихся в постменопаузальном периоде, представляется весьма актуальным, так как это может способствовать разработке новых подходов к патогенетической терапии климактерических нарушений, а значит, позволит улучшить качество жизни женщин в постменопаузе.

9.2.1. Нейроэндокринные расстройства в постменопаузе

Основными проявлениями нейроэндокринных расстройств у женщин в климактерическом периоде являются «приливы» жара и нарушения психоэмоционального статуса в виде депрессии, или наоборот, раздражительности, а также бессонница, слабость и быстрая утомляемость. «Приливы», характеризующиеся внезапным появлением чувства жара в груди, покраснением кожных покровов, повышенным потоотделением, слабостью, тошнотой, головной болью и тремором конечностей, ощущают 75-85% женщин в климактерическом периоде. Подобные «приливы» также ощущают до 50% женщин, перенесших двухстороннюю овариэктомию.

Патогенез возникновения «приливов» в климактерическом периоде до сих пор изучен недостаточно, однако уже точно установлено, что основной причиной, вызывающей их, является значительное уменьшение продукции эстрогенов. Изменение функциональной активности центра терморегуляции, находящегося в медиальной части преоптической области гипоталамуса, можно назвать основным звеном патогенеза «приливов». Центр терморегуляции координирует действие механизмов, вовлеченных в поддержание температуры тела на относительно постоянном уровне. Диапазон колебаний температуры тела, в рамках которого установочная точка терморегуляции воспринимается нейронами гипоталамуса как нормальная, называется терморегуляторной зоной.

Активность центра терморегуляции в существенной мере зависит от воздействия на него целого ряда веществ: эстрогенов и их метаболитов катехолэстрогенов, андрогенов, норадреналина, опиоидных пептидов, серотонина и др. В физиологических условиях эстрогены и тестостерон стимулируют образование в гипоталамусе эндорфинов. Эндорфины со-

вместно с катехолэстрогенами способны подавлять высвобождение норадреналина из окончаний нейронов центра терморегуляции. В условиях дефицита эстрогенов высвобождение норадреналина из нейронов гипоталамуса, наоборот, возрастает. Недостаточное образование эстрогенов также способствует повышению секреции серотонина нейронами центра терморегуляции и увеличению экспрессии в гипоталамусе серотониновых рецепторов 2а типа. Снижение активности опиоидэргической системы в перименопаузальном периоде также приводит к дисбалансу между дофаминергической и норадренергической системами в пользу последней. Это сопровождается изменением функциональных свойств гипоталамуса и лимбической системы. В частности, значительно суживается терморегуляторная зона. Вследствие этого повышение температуры «ядра» тела женщины лишь только на 0,01°C, которое обычно возникает приблизительно за 15 минут до появления «прилива», воспринимается нейронами центра терморегуляции как неадекватное. Нейроны центра терморегуляции начинают усиленно генерировать импульсы, которые, поступая к органам и тканям, способствуют интенсификации процессов теплоотдачи. При этом расширяются подкожные кровеносные сосуды, возрастает потоотделение, увеличиваются потери тепла с выдыхаемым воздухом (рис. 18). Возникновение этих изменений субъективно воспринимается как чувство жара.

Нейроэндокринные изменения в перименопаузальном периоде обусловлены не только изменением синтеза, выделения и активности нейротрансмиттеров, но и нарушением функциональных связей между нейронами. Изменение функциональных свойств нейронов гипоталамуса и лимбической системы способствует повышению уровня артериального давления и развитию ожирения. Гипоэстрогемия может ускорять развитие у женщин болезни Альцгеймера, характерным признаком которой является прогрессирующее слабоумие.

Установлено, что эстрогены совместно с нейротрофинами оказывают влияние на взаимодействие нейронов в высшей нервной системе. В исследованиях на животных показано, что эстрогены способствуют ускорению процессов ремоделирования синапсов и дендритов, а также повышают функциональную активность клеток нейроглии. Под влиянием эстрогенов в нейронах гиппокампа – области мозга, отвечающей за процессы памяти, увеличивается количество рецепторов к N-метил-D-аспартату, а также возрастает чувствительность нейронов к этому медиатору. Отчасти «нейропротекторное» действие эстрогенов может быть обусловлено их способностью подавлять образование белка β -амилоида – основного компонента сенильных бляшек, обнаруживающихся в мозге при болезни Альцгеймера. Определенная роль в развитии этого заболевания в постменопаузе также может принадлежать повреждению нейронов коры полушарий мозга активными формами кислорода и азота, так как в условиях

дефицита эстрогенов ослабевают механизмы антиоксидантной защиты клеток (см. раздел 9.2.3).

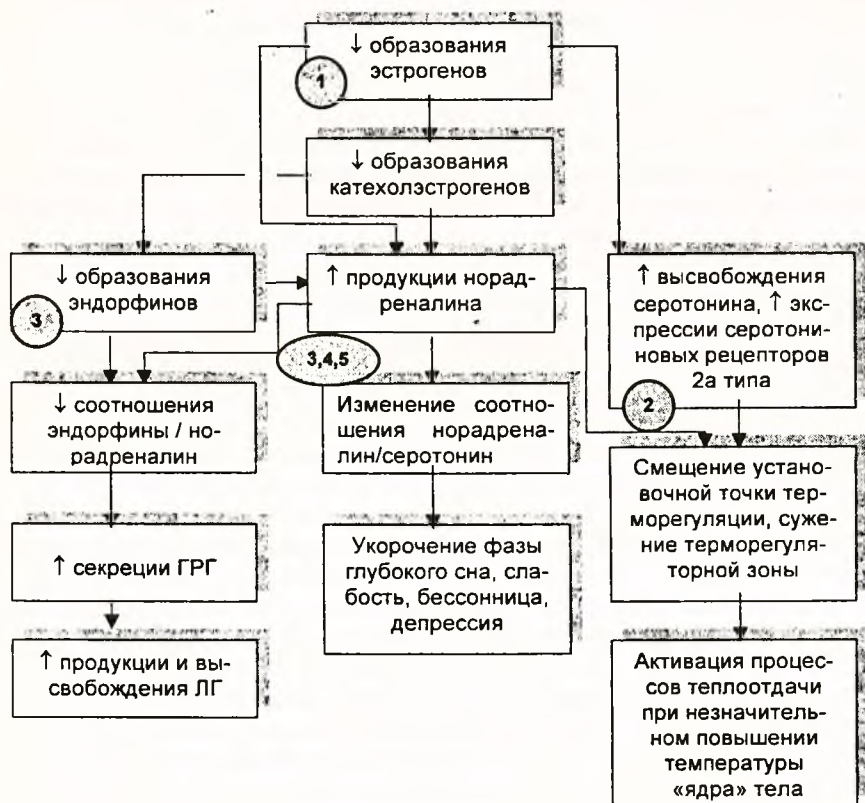


Рис. 18. Патогенетические механизмы вазомоторных расстройств и нарушений функций высшей нервной деятельности у женщин в климактерическом периоде (Hammond С.В., 1994; Shanafelt Т.Д., Barton D.L., Adjei А.А., Loprinzi С.Л., 2002 в нашей модификации)

Кружками обозначены группы лекарственных препаратов, применяющихся для патогенетического лечения вазомоторных расстройств (в порядке убывания эффективности их действия): 1 – комбинированные эстроген-гестагенсодержащие препараты, а также природные фитозэстрогены (например, протейины сои), 2 – ингибиторы повторного захвата серотонина в нервных окончаниях, 3 – препараты с антидофаминергической активностью, 4 – препараты ГАМК, 5 – клонидин (гипотензивный препарат с центральным механизмом действия, агонист α-адренорецепторов).

9.2.2. Характер и механизмы изменений костной ткани в постменопаузальном периоде

В этот период времени у женщин снижается плотность костной ткани, то есть развивается остеопороз. Постменопаузальный остеопороз характеризуется нарушением архитектоники костной ткани и прогрессирующим снижением массы костной ткани. Такие изменения приводят к повышению ломкости костей, что увеличивает риск возникновения переломов. Примечательно, что начальное снижение массы костной ткани позвоночника начинается уже с 20 лет, а с 40-летнего возраста процессы резорбции костной ткани преобладают над процессами ее образования. В первые несколько лет после наступления менопаузы наибольшие изменения возникают в трабекулярной костной ткани, а в последующие 10-15 лет эти изменения создают условия для возникновения переломов костей при минимальных травмах.

Важнейшей причиной развития постменопаузального остеопороза является дефицит эстрогенов. Известно, что действие эстрогенов на процессы образования и резорбции костной ткани многокомпонентно.

Во-первых, они способствуют сохранению массы костной ткани благодаря увеличению ее образования и уменьшению ее резорбции. Эстрогены, взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами α -типа, стимулируют образование и дифференцировку остеобластов, повышают их функциональную активность и блокируют апоптоз остеобластов. Действие эстрогенов на остеокласты заключается в подавлении образования остеокластов, угнетении их функций и ускорении гибели вследствие апоптоза. «Посредниками» такого действия эстрогенов на остеобласты являются трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), а также сравнительно недавно открытые новые члены семейства фактора некроза опухоли (ФНО). Один из них – RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand), т.е. лиганд активатора рецептора ядерного фактора NF-каппа B. Этот лиганд экспрессирован на поверхности клеток стромально-osteобластного ростка костной ткани. При наличии оптимальной концентрации макрофагального колонийстимулирующего фактора (МКСФ) в окружающей клетки среде RANKL связывается со своим рецептором RANK на поверхности остеокластов. При этом активируются факторы транскрипции, усиливаются процессы дифференцировки остеокластов и подавляется их апоптоз. Клетки стромально-osteобластного ряда также синтезируют растворимый рецептор-«ловушку», инактивирующий RANKL – остеопротегерин (ОПГ). В физиологических условиях эстрогены увеличивают синтез остеопротегерина, и подавляют – образование МКСФ и RANK.

Во-вторых, эстрогены повышают доступность для костной ткани активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D, а также усиливают абсорбцию кальция костной тканью.

В-третьих, они активируют собственные рецепторы на поверхности остеобластов.

В-четвертых, эстрогены подавляют образование провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , которые способствуют резорбции кости, и, наоборот, стимулируют образование ИФР-1 и 2, а также ТФР- β , повышающих образование костной ткани.

В-пятых, эстрогены повышают секрецию кальцитонина, предотвращающего резорбцию костной ткани и ингибируют синтез паратгормона в щитовидной железе, который в норме стимулирует резорбцию костной ткани. Помимо этого, эстрогены подавляют катаболическое влияние тироксина на костную ткань посредством стимуляции синтеза в печени альбумина, связывающего тироксин.

В условиях дефицита эстрогенов сразу после наступления менопаузы начинается фаза медленного развития остеопороза (первая стадия остеопороза). При этом скорость резорбции костной ткани возрастает в среднем на 90%, а скорость образования новой костной ткани повышается только на 45%. Следовательно, преобладают процессы потери костной ткани. Фаза медленной потери костной ткани продолжается в течение 4-8 лет, и за это время теряется 20-30% губчатого вещества и 5-10% кортикального вещества костей. Существует следующее объяснение механизмов потери костной ткани в течение этой фазы. Считается, что процессы ремоделирования костной ткани скелета регулируются внутренним «механостатом» костей, воспринимающим биомеханические сигналы от сокращающихся мышц. Предположительно, в качестве «механостата» выступают остециты, имеющие рецепторы для эстрогенов. Выраженность процессов новообразования костной ткани и ее резорбции определяются величиной биомеханических сил и уровнем установочной точки самого «механостата». Так, при постоянно действующей низкой нагрузке на кость процессы резорбции костной ткани, особенно расположенной эндостально, будут преобладать над процессами ее образования до тех пор, пока не образуется новое *steady state* (устойчивое состояние), адекватно воспринимающее этот уровень механической нагрузки. В условиях дефицита эстрогенов установочная точка «механостата» смещается таким образом, что он хуже воспринимает биомеханические сигналы, и поэтому в течение 4-8 лет, пока не будет достигнута новая установочная точка костного «механостата», преобладают процессы резорбции кости. Резорбция кости усиливается также вследствие увеличения образования провоспалительных цитокинов и изменения функционирования системы RANKL / RANK / остеопротегерин.

С момента достижения костным «механостатом» новой установочной точки начинается вторая стадия развития остеопороза. Она продолжается долгое время, и для нее характерна потеря кортикального слоя костной ткани. Механизмы потери костной ткани в эту фазу следующие:

1. Спустя 10-15 лет после наступления менопаузы развивается вторичный гиперпаратироз. Его развитие обусловлено возрастными нарушениями кальциевого гомеостаза: уменьшением процессов абсорбции кальция из кишечника, частично обусловленном дефицитом эстрогенов, и увеличением экскреции кальция почками. Развитие гиперпаратироза способствует дефицит витамина Д и его активных метаболитов – 25 (ОН)Д и 1,25(ОН)₂Д. Повышенная выработка паратгормона увеличивает резорбцию костной ткани, содержащей примерно 99% запасов кальция всего организма.
2. Уменьшение образования паракринно действующих факторов роста (ИФР-1, ТФР-β), проколлагена, а также усиление апоптоза остеобластов снижает скорость образования костной ткани.
3. С возрастом уменьшается масса мышечной ткани, снижается нагрузка на «механостат», и как следствие, усиливается резорбция костной ткани.

Патогенез постменопаузального остеопороза представлен на рис. 19.

9.2.3. Механизмы стимуляции атерогенеза и развития артериальной гипертензии в постменопаузальном периоде

Дефицит эстрогенов, возникающий после наступления менопаузы, заметно повышает скорость атерогенеза. Физиологическое действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему состоит в следующем:

- ✓ Они способствуют уменьшению содержания ХС ЛПНП и липопротеина (а), а также увеличению содержания ХС ЛПВП.
- ✓ Эстрогены замедляют процессы окисления ЛПНП в стенке артериальных сосудов.
- ✓ Они угнетают продукцию активных форм кислорода и уменьшают их повреждающее действие. Это влияние эстрогенов обусловлено подавлением экспрессии рецептора I типа для ангиотензина-II, а также изменением активности ферментов дыхательной цепи митохондрий и повышением образования антиоксидантных ферментов. Кроме того, благодаря наличию гидроксильной группы в структуре А-кольца молекулы эстрогенов, они могут выступать в роли химических ловушек активных форм кислорода, то есть проявлять свойства «скавенджеров» активных форм кислорода.
- ✓ Эстрогены увеличивают экспрессию гена конституциональной NO-синтазы (геномное действие) и повышают активность этого фермента в эндотелиальных клетках (негеномное действие). Образующийся в ходе NO-синтазной реакции оксид азота способствует снижению тонуса кровеносных сосудов, препятствует активации динамических свойств тромбоцитов, подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также предотвращает пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток.

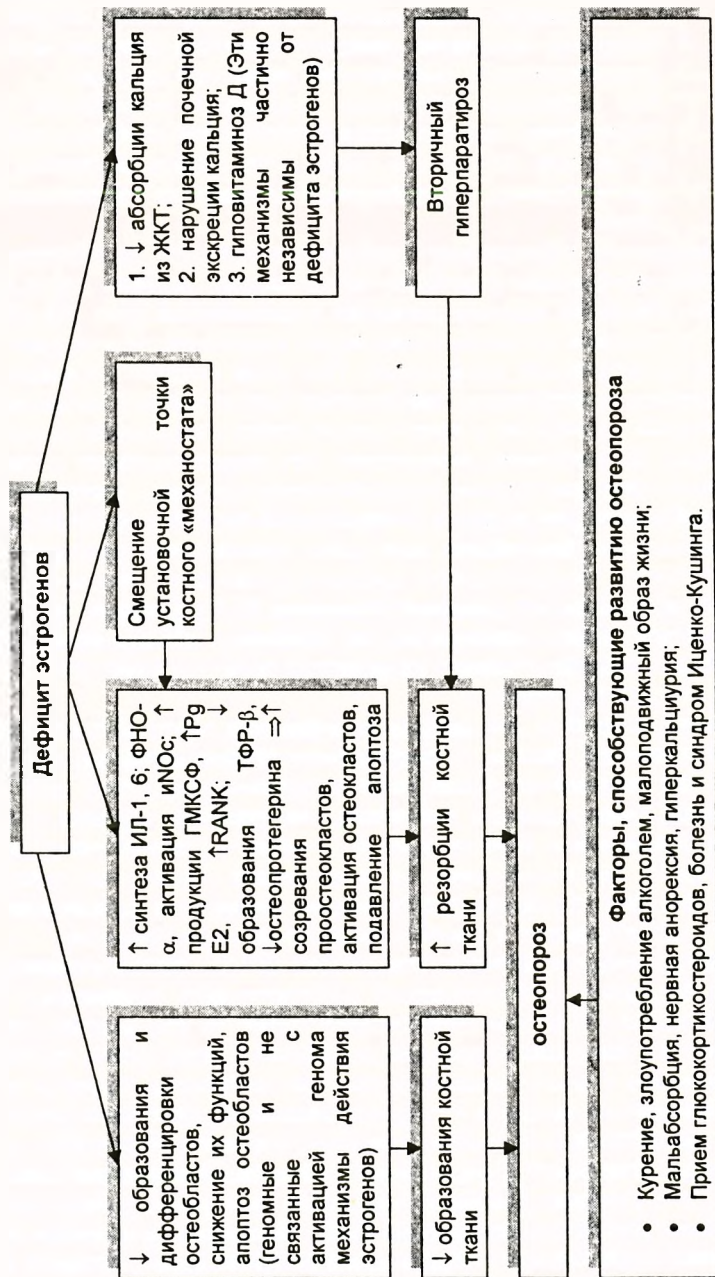


Рис. 19. Патогенез постменопаузального остеопороза. Патогенетические методы лечения: заместительная гормональная терапия, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, бифосфонаты, кальцитонин, препараты кальция, витамин D, сохранение адекватной физической активности.

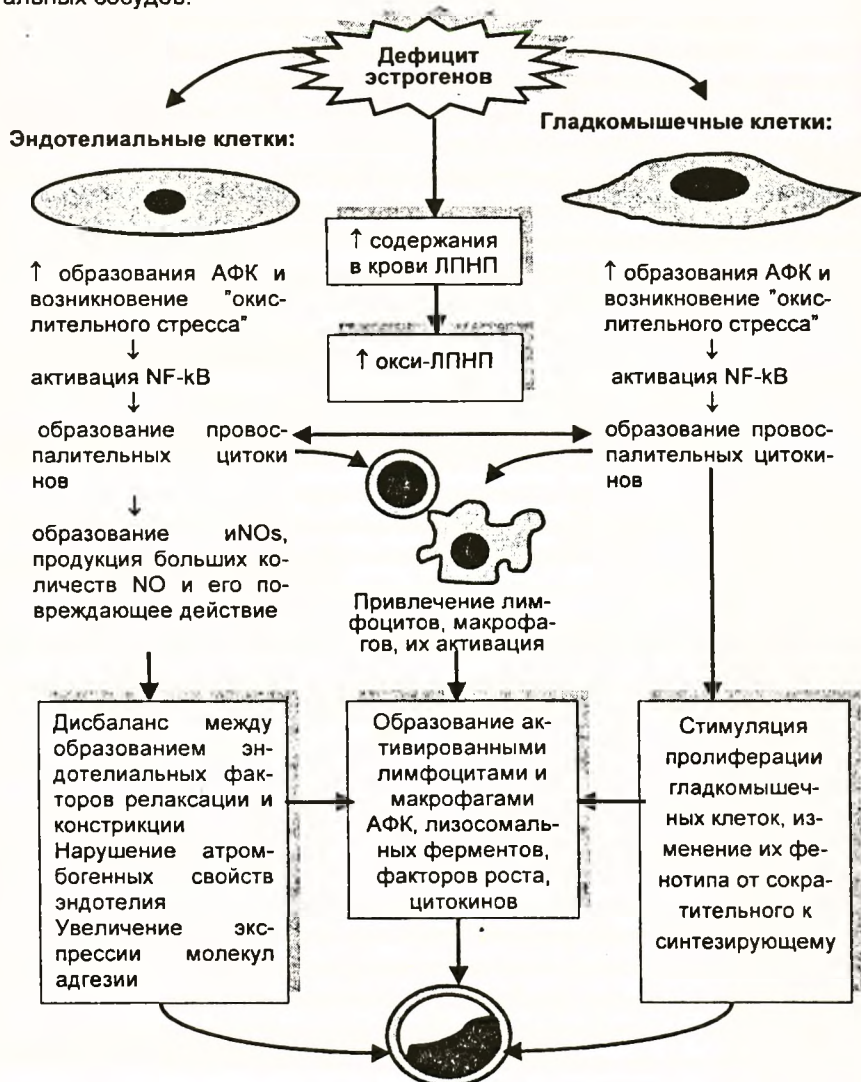
- ✓ Кроме того, эстрогены предотвращают апоптоз эндотелиоцитов и стимулируют образование новых кровеносных сосудов.
- ✓ Эстрогены оказывают прямое инотропное влияние на сердце и препятствуют возникновению сердечных аритмий.
- ✓ Под влиянием эстрогенов изменяется углеводный обмен (улучшается периферический метаболизм глюкозы и снижается уровень инсулина в крови). Тем самым эстрогены могут препятствовать пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток.

Уменьшение образования и действия эстрогенов способствует возникновению дисфункции эндотелия артериальных сосудов, что в конечном итоге повышает скорость развития атеросклероза (рис. 20). Однако дефицит эстрогенов не только стимулирует атерогенез, но и способствует развитию артериальной гипертензии. При этом следует учитывать, что одного дефицита эстрогенов недостаточно для стойкого повышения АД. Действительно, далеко не у всех женщин после наступления менопаузы развивается артериальная гипертензия. Это свидетельствует о том, что существуют некоторые другие дополнительные факторы, присутствие которых необходимо для развития артериальной гипертензии после наступления менопаузы. Важнейшая роль здесь принадлежит наследственности, в частности, наследственной слабости механизмов, обеспечивающих снижение артериального давления (Родионов Ю.Я.). Дефицит эстрогенов может способствовать увеличению как минутного объема крови (МОК), так и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Напомним, что $AD = МОК \times ОПСС$.

Возрастание МОК при дефиците эстрогенов после наступления менопаузы, возможно, связано с увеличением объема циркулирующей крови. Так, при уменьшении образования эстрогенов возрастает активность ангиотензин-превращающего фермента, что приводит вначале к увеличенному образованию ангиотензина II, а затем к увеличенному синтезу альдостерона, задерживающего Na^+ в организме. Кроме того, гипозстрогенемия при сопутствующем относительном повышении содержания андрогенов в крови приводит к увеличению количества эритроцитов.

Теперь назовем причины увеличения СПС в постменопаузальном периоде. Во-первых, это дисфункция эндотелиоцитов кровеносных сосудов, важнейшей характеристикой которой является уменьшение продукции веществ с сосудорасширяющим действием (оксида азота, простациклина, возможно – эндотелиального фактора гиперполяризации) и увеличение образования веществ с сосудосуживающим действием (эндотелина). Так как эстрогены способны вызывать снижение сосудистого тонуса посредством изменения функционирования кальцийзависимых калиевых каналов, то в условиях дефицита эстрогенов нарушение работы этих каналов может усугублять увеличение СПС. Во-вторых, в условиях гипозстрогенемии увеличивается образование ангиотензина-II, который обладает сильным вазоконстрикторным действием. В-третьих, росту ОПСС

способствует повышению вязкости крови вследствие увеличения содержания в ней фибриногена и количества эритроцитов. В-четвертых, начинают преобладать сосудосуживающие вазоконстрикторные реакции из-за изменения функциональной активности сосудодвигательного центра. При наступлении менопаузы в условиях повышения АД наблюдаются также ремоделирование сосудистой стенки и кальцификация крупных артериальных сосудов.



Развитие атеромы, повышение чувствительности бляшки к разрыву
Рис. 20. Механизмы прогрессирования атеросклероза в постменопаузе

9.2.4. Неблагоприятные последствия назначения эстроген-содержащих препаратов для коррекции постменопаузальных расстройств

Важнейшим патогенетическим методом лечения расстройств, связанных с наступлением менопаузы, является заместительная гормональная терапия эстроген- или эстроген-гестагенсодержащими препаратами (при отсутствии противопоказаний). Однако, несмотря на существующие доказательства исключительной важности дефицита эстрогенов в патогенезе постменопаузальных расстройств, данные об эффективности использования заместительной гормональной терапии эстроген-содержащими препаратами для лечения этих расстройств неоднозначны.

Так, в настоящее время отсутствуют четкие доказательства высокой эффективности эстроген-замещающей терапии при ИБС. Остается спорным и вопрос о целесообразности применения эстроген-содержащих препаратов для предупреждения болезни Альцгеймера и рака яичников в постменопаузе. В то же время, достоверно установлено, что под влиянием заместительной терапии эстрогенами существенно уменьшается риск развития опухолей толстой и прямой кишки.

К назначению препаратов, содержащих эстрогены, следует подходить с осторожностью, так как они могут вызывать ряд неблагоприятных эффектов:

- ✓ Существенно возрастает риск возникновения рака эндометрия при приеме препаратов, содержащих только эстрогенный компонент. Он несколько меньше при применении эстроген-гестагенсодержащих препаратов.
- ✓ Эстроген-содержащие препараты увеличивают риск развития венозного тромбоза из-за повышения коагуляционного потенциала крови и/или нарушения функции системы фибринолиза.
- ✓ При применении синтетических эстрогенов свыше 5 лет возрастает риск развития рака молочной железы. Это обусловлено тем, что в высоких концентрациях эстрогены, и особенно их метаболиты - катехолэстрогены способны вызывать алкилирование молекул ДНК в клетках молочной железы и оказывать «генотоксическое» действие. Эстрогены также способны активировать клеточные протоонкогены. В качестве одного из них может выступать ген, кодирующий образование ароматазы в клетках молочной железы. Кроме того, эстрогены, стимулируя продукцию пролактина и локально действующих факторов роста, способствуют гиперплазии клеток протоков молочной железы.
- ✓ При длительном применении эстроген-содержащих препаратов увеличивается риск развития желчнокаменной болезни.

Назначение даже кратковременной (менее 5 лет) заместительной гормональной терапии противопоказано при дисфункциональных маточных кровотечениях, заболеваниях печени, наличии тромбозов и тромбоэмболий в анамнезе, а также при наличии факторов риска развития рака эндометрия или рака молочной железы.

10. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Для успешного оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом и дальнейшего развития зародыша необходима реализация следующих условий:

- ✓ В яичках мужчины должно вырабатываться достаточное количество жизнеспособных и подвижных сперматозоидов.
- ✓ Процесс эякуляции не должен быть нарушен.
- ✓ Необходимо отсутствие каких-либо препятствий к проникновению сперматозоидов в половые пути женщины.
- ✓ У женщины обязательно должна произойти овуляция.
- ✓ Сперматозоиды должны оплодотворить яйцеклетку.
- ✓ Оплодотворенная яйцеклетка должна успешно попасть из маточной трубы в полость матки и имплантироваться в подготовленный для этого эндометрий.

При отсутствии хотя бы одного из вышеперечисленных условий наступление беременности невозможно.

Бесплодие – невозможность зачатия в репродуктивном возрасте. Брак считается бесплодным, если беременность не наступила в течение года регулярной половой жизни, при отсутствии предохранения от беременности. В соответствии с данными Европейского общества репродукции и эмбриологии человека, число бесплодных браков в Европе и Северной Америке, при которых беременность не наступила в течение двух лет регулярной половой жизни без предохранения, составляет примерно 5-6%. В России 12-15% всех браков бесплодны и отмечается тенденция к дальнейшему росту бесплодных браков.

Forti G. и Krausz C. полагают, что примерно 35% случаев бесплодия в браке обусловлено «женским фактором», около 30 % - «мужским фактором», в 20 % случаев причиной бесплодия в браке являются нарушения репродуктивной сферы обоих партнеров, а в оставшихся 15 % случаев причину бесплодия установить не удастся. Основные причины женского бесплодия представлены на рис. 21.

На характер структуры причин женского бесплодия влияют географические и социально-экономические факторы. Нарушения овуляции яв-

ляются основными причинами бесплодия женщин в экономически развитых странах. Среди бедных слоев населения у большинства бесплодных женщин обнаруживается непроходимость маточных труб, обусловленная инфекционными заболеваниями органов малого таза.

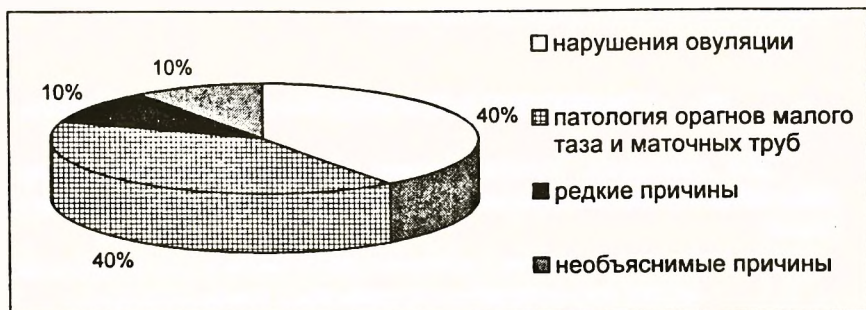


Рис. 21. Наиболее вероятные причины женского бесплодия (L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase., 1994)

10.1. Нарушения овуляции как причина бесплодия

Различают следующие виды расстройств овуляции:

- ✓ Ановуляторные циклы (см. раздел 4)
- ✓ Нарушение созревания фолликула (см. раздел 4)
- ✓ Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула

Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула характеризуется отсутствием выхода созревшей яйцеклетки в брюшную полость, но при этом желтое тело формируется и секретирует прогестерон. Патогенез этого синдрома окончательно не выяснен. Считается, что иногда лютеинизация неовулировавшего фолликула может наблюдаться и у вполне здоровых женщин детородного возраста. Получены данные о высокой частоте его встречаемости при различной эндокринной патологии и заболеваниях половых органов. Имеются также сведения о том, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов, подавляющих синтез простагландинов, в предовуляторный период может способствовать лютеинизации неовулировавшего фолликула.

10.2. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла

Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла обусловлена снижением функции желтого тела и уменьшением образования прогестерона. В структуре причин женского бесплодия недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла составляет до 25,2%. К недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла приводят следующие причины:

1. Нарушение ритма и амплитуды секреции гонадотропинрилизинг-гормона в гипоталамусе, что наблюдается при инфекционных заболеваниях, особенно хронических; психозомоциональных расстройствах; часто возникающих стрессовых ситуациях; травмах и опухолях гипоталамо-гипофизарной области; гиперпролактинемии различного происхождения и др.
2. Уменьшение образования ФСГ в фолликулярную фазу менструального цикла.
3. Патологически низкая секреция ЛГ в лютеиновую фазу менструального цикла.
4. Снижение амплитуды "всплеска" образования ФСГ и ЛГ в преовуляторный период.
5. Нарушение ответной реакции эндометрия к действию прогестерона вследствие нарушения функции прогестероновых рецепторов при мутациях гена, кодирующего образование рецепторов к прогестерону, а также при хронических воспалительных заболеваниях придатков матки и различных аутоиммунных заболеваниях.
6. Гиперандрогения различного генеза. Механизм: подавление активности ароматазы яичников, уменьшение количества рецепторов к ЛГ на поверхности гранулезных клеток яичника.
7. Гиперпролактинемия (см. раздел 3.2.2.1).
8. Заболевания щитовидной железы. К наиболее часто встречающейся ее патологии относятся эндемический зоб и гипотироз. В этих условиях недостаточное образование тиреоидных гормонов способствует повышению секреции тиротропин-рилизинг гормона. Стимулируется секреция ТТГ и пролактина, что нарушает процессы циклического выделения ФСГ и ЛГ. Кроме того, уменьшение образования тиреоидных гормонов снижает чувствительность рецепторного аппарата яичников к действию гонадотропных гормонов. Нарушение процесса трансформации эстрадиола в эстрон, а также подавление образования глобулина, связывающего половые гормоны, усугубляют гормональные нарушения при гипотирозе. Изменение функции репродуктивной системы в этих условиях характеризуется задержкой полового созревания, расстройствами овуляции, недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, бесплодием, самопроизвольными абортами, а также ранним наступлением менопаузы.

Патогенез бесплодия при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла обусловлен, прежде всего, нарушением секреторной трансформации эндометрия в условиях абсолютного или относительного дефицита прогестерона. Это препятствует нормальной имплантации оп-

лодотворенной яйцеклетки в полость матки. Кроме того, существенную роль в бесплодии такого происхождения могут играть усиление ритмичных сокращений маточных труб и миометрия.

Для диагностики нарушений овуляции и недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла традиционно используются определение содержания различных гормонов, измерение базальной ректальной температуры в течение нескольких менструальных циклов, контроль роста фолликулов и измерение толщины эндометрия методом ультразвукового исследования, биопсия эндометрия, а также проведение тестов функциональной диагностики и медикаментозных проб, широко представленных в современных руководствах по гинекологии.

10.3. Другие причины бесплодия

«Трубное» бесплодие возникает при структурных дефектах или нарушении функций маточных труб. Функция маточных труб обеспечивается ритмичными сокращениями гладкомышечных клеток, фимбрий, движением ресничек и созданием тока жидкости. Эти процессы необходимы для транспорта сперматозоидов, яйцеклетки и перемещения эмбриона в полость матки.

Существенная роль в патогенезе «трубного» бесплодия принадлежит нарушению функций цилиарного аппарата реснитчатого эпителия маточных труб. Основная функция ресничек – создание тока жидкости, посредством которого происходит перенос оплодотворенной яйцеклетки, а также механическое «очищение» маточных труб. Плотность ресничек на поверхности эпителия маточных труб составляет около 1 млрд./см². Их адекватный характер сокращений, или «биений», а также нормальный процесс экспрессии молекул адгезии на поверхности ресничек и клеток кумулюса оплодотворенной яйцеклетки является необходимым условием транспорта оплодотворенной яйцеклетки в полость матки. Регуляторные пептиды, вырабатываемые в эпителиоцитах маточных труб, также могут оказывать существенное влияние на подвижность сперматозоидов. Мерцательный эпителий клеток маточных труб в течение менструального цикла претерпевает характерные изменения. В фолликулярную фазу под действием эстрогенов образуются новые клетки мерцательного эпителия, а в преовуляторный период их количество достигает максимума. В лютеиновую фазу в условиях повышенного образования прогестерона увеличивается число секреторных клеток. Высокие концентрации прогестерона способны вызывать дисфункцию цилиарных клеток маточных труб. Было также показано, что в лютеиновую фазу клетки маточных труб секретируют ГРГ, который, по-видимому, участвует в локальной регуляции их сократительной активности. Многочисленные паракринно действующие факторы (ИФР, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста-β), а также металлопротеиназы, урокиназа, ангиотензин-II участву-

ют в механизмах локальной регуляции функций цилиарного аппарата маточных труб.

Нарушение функционирования ресничек мерцательного эпителия маточных труб, или цилиарная дискинезия, характеризуется уменьшением числа мерцательных клеток, потерей ресничек на поверхности мерцательных эпителиоцитов, снижением частоты «биения» ресничек, а также дискоординацией этого процесса. Цилиарную дискинезию могут вызывать следующие причины:

- ✓ Инфекционные заболевания внутренних половых органов, вызванные гонорейной, хламидийной, микоплазменной и бактериальной микрофлорой, приводящие к повреждению реснитчатого эпителия маточных труб.
- ✓ Генетически обусловленное нарушение строения и функции белков сократительного аппарата реснитчатого эпителия дыхательных путей и маточных труб, сочетающееся с обратным расположением внутренних органов (синдром Картагенера).
- ✓ Компоненты табачного дыма (никотин, формальдегид, акролеин, фенол, ацетальдегид, цианистый калий) снижают частоту «биения» ресничек. Кроме того, эти компоненты табачного дыма, нарушая процессы экспрессии молекул адгезии на поверхности мерцательных эпителиоцитов маточных труб, способствуют замедлению продвижения оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе в полость матки. Это может привести не только к бесплодию, но и трубной беременности.
- ✓ Гормональный дисбаланс (снижение образования эстрогенов, резкое повышение секреции прогестерона, а также гиперандрогенемия различного генеза) не только нарушает функцию цилиарного аппарата эпителия маточных труб, но и изменяют характер сократительной активности последних.

Следствием цилиарной дисфункции мерцательного эпителия маточных труб могут быть внематочная беременность или бесплодие.

Структурные изменения маточных труб вследствие перенесенных острых и хронических воспалительных заболеваний придатков матки, особенно хламидийной этиологии, воспалительных заболеваний органов малого таза например, колита, осложненных оперативных вмешательств (аппендэктомии), травм органов малого таза характеризуются нарушением проходимости маточных труб. С одной стороны, это препятствует попаданию сперматозоидов в маточные трубы, и, с другой стороны, затрудняет попадание в полость матки оплодотворенной и совершившей несколько делений яйцеклетки.

Воспалительные заболевания внутренних половых органов могут приводить к нарушениям функциональной активности маточных труб. Эти

нарушения характеризуются как увеличением тонуса маточных труб, так и снижением их тонуса и дискоординированными сокращениями. Различные гормональные нарушения в организме женщины, а также изменение локального образования простагландинов также могут приводить к изменениям тонуса и характера сокращений маточных труб.

Бесплодие у женщин может быть следствием и ряда других форм патологии, в частности, патологии цервикального канала. Например, изменение физико-химических свойств слизи цервикального канала шейки матки и уменьшение рН шеечной слизи при вагинитах и цервицитах, а также после инвазивных вмешательств нарушает характер продвижения сперматозоидов в полость матки. Повышение вязкости цервикальной слизи при нарушении образования половых стероидов также препятствует нормальному движению сперматозоидов. Присутствие в цервикальной слизи антител против антигенов сперматозоидов, способных вызвать иммобилизацию или агглютинацию сперматозоидов, может быть еще одной из причин бесплодия.

Гипо- или аплазия матки, наличие внутриматочных синехий (синдром Ашермана), эндометриоз, доброкачественные и злокачественные опухоли матки также являются важными причинами бесплодия.

В патогенезе необъяснимого бесплодия существенная роль отводится нарушению экспрессии на поверхности эндометрия молекул адгезии класса интегринов. Помимо участия в процессах клеточной адгезии, интегрины регулируют реорганизацию цитоскелета, внутриклеточный транспорт ионов, метаболизм липидов, активность протеинкиназ, а также влияют на экспрессию различных генов. Интегрины играют важную роль в механизмах оплодотворения, эмбриогенеза и имплантации. Лигандами для интегринов являются белки цитоскелета и сигнальные молекулы: паксиллин, талин, винкулин, α -актинин, тензин, FAK-киназы и др.

Доказана важнейшая роль интегринов в механизмах оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом. Так, мутация, сопровождающаяся уменьшением экспрессии на ооците CD 9, белка семейства тетраспанинов, приводит к существенному замедлению оплодотворения. Во время эмбриогенеза интегрины регулируют процессы адгезии, миграции и дифференцировки клеток.

Экспрессия интегринов эндометрием представляет собой динамичный процесс, зависящий от фазы менструального цикла. В течение периода времени, соответствующего «имплантационному окну» (с 16-го по 19-й день 28-дневного менструального цикла) под влиянием прогестерона увеличивается степень экспрессии интегринов $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$. Уменьшение экспрессии последнего из названных интегринов отмечено у женщин, страдающих бесплодием вследствие эндометриоза, недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, гидросальпинкса, а также при «не-

объяснимом» бесплодии. Некоторыми исследователями предложено считать маркером «необъяснимого» бесплодия интегрин $\alpha_4\beta_1$. Его роль заключается в обеспечении «узнавания» эндометрием трофобласта посредством связывания с фетальным фибронектином. Следовательно, у женщин с уменьшением экспрессии интегрин $\alpha_4\beta_1$ нарушаются процессы имплантации. У женщин с «необъяснимым» бесплодием обнаружено также нарушение экспрессии эндометрием интегрин $\alpha_v\beta_3$. Механизм бесплодия в этом случае обусловлен нарушением взаимодействия указанного интегрин с белком ламинином и коллагеном IV типа, что сопровождается повреждением имплантации.

Считается, что изучение характера экспрессии интегринов эндометрием в различные фазы менструального цикла может быть более полезным в определении готовности эндометрия к имплантации, чем оценка гистологической картины эндометрия.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие структуры участвуют в регуляции образования половых гормонов в организме женщины?
2. Назовите вещества, оказывающие влияние на секрецию гонадотропинрилизинг-гормона.
3. Как изменяется частота секреции гонадотропинрилизинг-гормона в различные фазы менструального цикла?
4. Перечислите эффекты, обусловленные действием ФСГ на органы и ткани.
5. Перечислите эффекты, обусловленные действием ЛГ на органы и ткани.
6. Назовите женские половые стероиды, образующиеся в яичниках. Как метаболизируются эстрогены?
7. Охарактеризуйте механизм действия эстрогенов на клетки органов-мишеней.
8. В чем заключается физиологическое действие прогестерона?
9. Продуцируются ли в организме женщины в физиологических условиях андрогенные половые стероиды? Какова их роль?
10. В чем состоит роль ингибина в регуляции образования женских половых гормонов?
11. Назовите эффекты, обусловленные действием активина в женском организме.
12. Перечислите фазы менструального цикла. Как исчисляется его продолжительность?
13. Опишите события, происходящие в яичниках, матке и молочных железах в фолликулярную фазу менструального цикла.
14. Что такое овуляция? Какие механизмы лежат в основе этого процесса?
15. Охарактеризуйте изменения, наблюдающиеся в яичниках, матке и молочных железах в лютеиновую фазу менструального цикла.
16. Чем характеризуется нормальный менструальный цикл?
17. Определите понятие «аменорея». Дайте классификацию аменореи.
18. Назовите виды первичной аменореи. Перечислите известные вам мутации, приводящие к нарушению образования и/или действия гонадотропных гормонов.
19. Каков патогенез аменореи при синдроме Шерешевского-Тернера?
20. Назовите синдромы, обусловленные недоразвитием центральных структур гипоталамуса, характеризующиеся первичной аменореей.
21. Изложите этиологию и патогенез стресс-аменореи.
22. Приведите примеры известных вам форм патологии, характеризующиеся вторичной гипоталамической аменореей. Каков механизм ее возникновения в этих условиях?

23. Дайте характеристику этиологии и патогенеза вторичной гипоталамической аменореи.
24. Какие причины вызывают гиперпролактинемия? Патогенез расстройств репродуктивной функции женщины при гиперпролактинемии.
25. Каковы причины и механизмы возникновения вторичной надпочечниковой аменореи?
26. Перечислите известные вам виды гипергонадотропной аменореи.
27. Дайте характеристику этиологии и патогенеза вторичной яичниковой аменореи.
28. Изложите патогенез эндокринных и обменных нарушений при синдроме поликистозных яичников (синдроме Штейна-Левенталя).
29. Какие патологические процессы лежат в основе патогенеза маточной формы вторичной аменореи?
30. Назовите характер и механизмы нарушений менструального цикла при гипо- и гипертирозе.
31. Определите основные причины, механизмы и следствия нарушений овуляции.
32. Каковы характер и механизмы нарушений менструального цикла при инсулинорезистентности?
33. Охарактеризуйте патогенез расстройств менструального цикла при ожирении по андрогенному типу.
34. Дисфункциональные маточные кровотечения: определение понятия. Особенности патогенеза ювенильных ДМК, ДМК репродуктивного возраста и пременопаузальных ДМК.
35. Назовите причины, приводящие к увеличению образования андрогенных половых стероидов в организме женщины.
36. Дайте характеристику этиологии и патогенеза наследственной гиперплазии надпочечников.
37. Дефицит 21-гидроксилазы надпочечников: этиология, патогенез эндокринных и обменных расстройств, основные клинические следствия.
38. Характер и механизмы нарушений в организме женщины при дефиците надпочечниковой 11 β -гидроксилазы, а также 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы.
39. Назовите следствия дефицита ключевых ферментов стероидогенеза в надпочечниках – 20-22 десмолазы и 18-оксидазы.
40. Каковы следствия гиперандрогенемии?
41. Гирсутизм: определение понятия, современные представления о патогенезе гирсутизма.
42. Каков патогенез асепс vulgaris и андрогензависимой алопеции у женщин?
43. Охарактеризуйте патогенез первичной альгодисменореи.

44. Предменструальный синдром: определение понятия. Назовите предположительные механизмы возникновения предменструального синдрома.
45. Причины и механизмы развития мастопатии у женщины.
46. Почему, на ваш взгляд, действие самых разнообразных факторов (стрессовых ситуаций, инфекционных заболеваний, лекарственных препаратов и др.), а также самые различные гинекологические и соматические заболевания способны приводить к нарушениям менструального цикла?
47. Опишите характер изменений секреции гонадотропных и половых гормонов у женщин в перименопаузе.
48. Перечислите известные вам расстройства, возникающие у женщин в постменопаузальном периоде .
49. Каков патогенез развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза и артериальной гипертензии) в постменопаузе?
50. Назовите причины, механизмы и следствия остеопороза в постменопаузе. Каковы патогенетические принципы предупреждения и лечения остеопороза?
51. Опишите характер и механизмы нейроэндокринных расстройств у женщин после наступления менопаузы.
52. Назовите основные причины и механизмы возникновения женского бесплодия.

ВОПРОСЫ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ

Выберите один или несколько правильных ответов:

1. Под влиянием норадреналина высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона
А) увеличивается
Б) уменьшается
В) не изменяется.
2. Циклическая секреция гонадотропинрилизинг-гормона подчиняется регуляции по принципу:
А) отрицательной обратной связи
Б) положительной обратной связи.
3. Какие эффекты не характерны для действия ФСГ?
А) регуляция деления гранулезных клеток фолликула
Б) стимуляция созревания фолликула
В) контроль развития желтого тела
Г) повышение ароматазной активности
Д) стимуляция синтеза простагландинов в матке
Е) повышение образования активаторов плазминогена.
4. К эстрогенным гормонам относятся следующие, за исключением:
А) эстрадиола
Б) прегненолона
В) 17α -гидроксипрогестерона
Г) эстриола
Д) эстрона
Е) дегидроэпиандростерона.
5. В лютеиновую фазу менструального цикла базальная температура под действием прогестерона:
А) уменьшается
Б) увеличивается
В) не изменяется.
6. Основные эффекты ингибинов следующие:
А) стимуляция секреции ФСГ
Б) подавление секреции ФСГ
В) уменьшение количества рецепторов для гонадотропинрилизинг-гормона в клетках аденогипофиза
Г) увеличение количества рецепторов для гонадотропинрилизинг-гормона в клетках аденогипофиза.
7. Активины относятся к семейству:
А) факторов транскрипции
Б) факторов инвазии
В) факторов агрессии

- Г) факторов роста.
8. Выберите вариант, правильно характеризующий действие активинов:
- 1 – если верны ответы Б, В, Д
 - 2 – если верны ответы А, Г, Е
 - 3 – если верны ответы А, В, Е
 - 4 – если верны ответы Б, Г, Е
- А) эффекты активинов сходны с эффектами ингибинов
- Б) действие активинов во многом противоположно таковому ингибинов
- В) активины увеличивает количество рецепторов к ФСГ на поверхности клеток фолликула
- Г) активины уменьшает секрецию ФСГ
- Д) активины увеличивает количество рецепторов к гонадотропин-рилизинг-гормону в клетках аденогипофиза
- Е) активины стимулирует образование прогестерона.
9. В течение менструального цикла регуляция секреции гонадотропин-рилизинг-гормона подчиняется принципу:
- А) отрицательной обратной связи
 - Б) положительной обратной связи
 - В) как положительной, так и отрицательной обратной связи.
10. Какие эффекты не характерны для эстрогенов?
- А) стимуляция роста и созревания фолликула
 - Б) активация процессов резорбции костной ткани
 - В) регуляция формирования вторичных половых признаков
 - Г) контроль развития альвеол и увеличения образования тканевой жидкости в молочной железе
 - Д) увеличение базальной температуры в течение лютеиновой фазы менструального цикла
 - Е) увеличение образования оксида азота конституциональной NO-синтазой в эндотелии кровеносных сосудов.
11. В фолликулярную фазу менструального цикла наблюдаются следующие важнейшие изменения:
- А) быстрый рост фолликулов в яичниках
 - Б) увеличение образования эстрогенов клетками фолликулов
 - В) рост железистого эпителия функционального слоя эндометрия
 - Г) развитие стромы молочной железы, рост протоков и накопление жира в клетках молочной железы
 - Д) все вышеперечисленное верно
 - Е) ничего из вышеуказанного не соответствует действительности.
12. В течение лютеиновой фазы менструального цикла увеличивается образование:
- А) ФСГ

- Б) прогестерона
 - В) андрогенов
 - Г) простагландина $F_{2\alpha}$.
13. Физиологическая аменорея наблюдается у:
- А) девочек до начала полового созревания
 - Б) кормящих грудью женщин
 - В) пациенток с дисгенезией гонад
 - Г) женщин в постменопаузе
 - Д) у женщин с врожденной формой адреногенитального синдрома.
14. Аменорея при синдроме Шерешевского-Тернера является:
- А) гипергонадотропной
 - Б) гипогонадотропной
 - В) физиологической.
15. Для мужского псевдогермафродитизма характерно:
- А) кариотип 44 XO
 - Б) кариотип 44 XY
 - В) дефект гена, кодирующего образование 5 α -редуктазы
 - Г) дефект гена, кодирующего образование 20-22 десмолазы надпочечников.
16. Выберите основные патогенетические механизмы вторичной гипоталамической аменореи:
- А) нарушение циклической секреции гонадотропинрилизинг-гормона
 - Б) нарушение соотношения между продукцией гонадотропинрилизинг-гормона и кортикотропинрилизинг-гормона в гипоталамусе
 - В) уменьшение образования гипофизарных гонадотропных гормонов
 - Г) нарушение стероидогенеза в яичниках
 - Д) нарушение созревания фолликула и протекания циклических процессов в эндометрии
 - Е) все вышеперечисленное верно.
17. Аменорея при пангипопитуитаризме является:
- А) гипергонадотропной
 - Б) гипогонадотропной.
18. Аменорея при акромегалии и гигантизме относится к:
- А) гипергонадотропной
 - Б) гипогонадотропной
 - В) гипоталамической
 - Г) гипофизарной
 - Д) яичниковой.
19. Наследственный дефицит надпочечниковой 21-гидроксилазы может сопровождаться:
- А) аменореей
 - Б) нарушениями овуляции

- В) гиперандрогемией
 - Г) мастопатией
 - Д) бесплодием
 - Е) все вышеперечисленное верно.
20. Гипогонадотропная первичная аменорея, сочетающаяся с аносмией, наблюдается при:
- А) синдроме Калльмана
 - Б) синдроме Шихена
 - В) синдроме Штейна-Левенталя
 - Г) синдроме Лауренса-Муна-Бидля
 - Д) при всех вышеперечисленных формах патологии.
21. Послеродовый пангипопитуитаризм характеризуется:
- А) уменьшением образования АКТГ
 - Б) уменьшением образования ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ
 - В) уменьшением образования АКТГ и увеличением продукции ФСГ.
22. Причиной гиперпролактинемии может быть:
- А) пролактин-продуцирующая опухоль гипофиза
 - Б) поражение гипоталамуса
 - В) длительный прием некоторых лекарственных препаратов
 - Г) снижение функции щитовидной железы
 - Д) все перечисленные причины могут приводить к гиперпролактинемии.
23. Использование агонистов дофаминергических рецепторов при гиперпролактинемии обусловлено тем, что:
- А) в физиологических условиях дофамин подавляет образование пролактина
 - Б) дофамин блокирует рецепторы к пролактину в яичниках, матке и молочной железе
 - В) оба утверждения верные.
24. Назовите место преимущественного образования дегидроэпиандростерона-сульфата:
- А) яичники
 - Б) надпочечники
 - В) яичники и надпочечники
 - Г) аденогипофиз
25. Выберите признаки, не характерные для дефицита 11 β -гидроксилазы надпочечников:
- А) уменьшение образования кортизола
 - Б) увеличение продукции АКТГ
 - В) уменьшение образования дегидроэпиандростерона
 - Г) развитие артериальной гипертензии
 - Д) снижение артериального давления.
26. Синдром поликистозных яичников характеризуется:

- А) гиперэстрогемией
 - Б) гиперандрогемией
 - В) увеличением синтеза в печени глобулина, связывающего половые стероиды
 - Г) снижением массы тела
 - Д) уменьшением толщины функционального слоя эндометрия
 - Е) нарушениями овуляции
 - Ж) повышением активности ароматазы в яичниках
 - З) увеличением риска развития инсулин-зависимого сахарного диабета.
27. Какие из нижеперечисленных причин способны приводить к расстройствам овуляции?
- А) нарушение секреции гонадотропинрилизинг-гормона, ФСГ и ЛГ
 - Б) уменьшение образования эстрогенов
 - В) персистирующая секреция эстрогенов
 - Г) нарушение метаболизма эстрогенов
 - Д) увеличение продукции андрогенов
 - Е) гиперинсулинемия
 - Ж) гиперпролактинемия
 - З) все перечисленное верно
 - И) ни одна из указанных выше причин не может приводить к нарушениям овуляции.
28. Следствиями гиперинсулинемии являются:
- А) увеличение образования в печени глобулина, связывающего половые гормоны
 - Б) повышение содержания в крови ИФР-1
 - В) уменьшение продукции андрогенов в яичниках
 - Г) уменьшение пролиферации эндометрия
 - Д) инсулинорезистентность
 - Е) все вышеперечисленное верно
29. В ювенильном возрасте дисфункциональные маточные кровотечения чаще всего являются:
- А) овуляторными
 - Б) ановуляторными.
30. Дисфункциональные маточные кровотечения, возникающие вследствие длительной персистенции фолликула, обусловлены:
- А) абсолютной либо относительной гиперэстрогемией;
 - Б) избыточной пролиферацией функционального слоя эндометрия под действием эстрогенов
 - В) подавлением эстрогенами сократительной активности миометрия
 - Г) «волнообразным» отторжением функционального слоя эндометрия

- Д) уменьшением образования в матке $Pg F_{2\alpha}$ и увеличением – $Pg E$, простагличина и оксида азота
Е) все вышеперечисленное верно.
31. Может ли недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла привести к возникновению дисфункциональных маточных кровотечений?
А) да
Б) нет.
32. Выберите признаки, правильно характеризующие гирсутизм:
А) гирсутизм – это увеличение оволосения по женскому типу
Б) гирсутизмом называют усиленный рост волос у женщин по мужскому типу
В) для гирсутизма характерна трансформация пушковых волос в терминальные
Г) все вышеперечисленное верно.
33. В патогенезе идиопатического гирсутизма основная роль принадлежит:
А) стимулирующему влиянию АКТГ на процессы стероидогенеза в надпочечниках
Б) увеличению внегонадной конверсии андрогенов в эстрогены
В) дефициту ферментов стероидогенеза в яичниках
Г) повышению активности периферической 5α -редуктазы
Д) полиморфизму генов, кодирующих образование рецепторов к андрогенам в клетках волосяных фолликулов кожи тела
Е) все вышеперечисленное верно
Ж) ничего из вышеуказанного не соответствует действительности.
34. Можно ли считать следующее утверждение правильным: «При гиперандрогемии надпочечникового происхождения возможно повышение продукции андрогенов в яичниках»?
А) да
Б) нет.
35. Выберите признаки, характерные для дефицита 21-гидроксилазы надпочечников:
А) снижение активности этого фермента всегда вызывает гиперплазию надпочечников и истинный гермафродитизм у новорожденных девочек
Б) признаки вирилизации наблюдаются редко
В) среди всех вариантов этого заболевания преобладает сольтерная форма
Г) тип наследования – аутосомно-доминантный
Д) для заболевания характерна артериальная гипертензия
Е) все вышеперечисленное верно
Ж) все вышеперечисленное не верно.

36. Нарушения менструального цикла могут встречаться при заболеваниях щитовидной железы, сопровождающихся признаками:
- А) гипотироза
 - Б) гипертироза
 - В) и то, и другое верно.
37. Нарушения менструального цикла при заболеваниях щитовидной железы с признаками гипотироза обусловлены действием следующих механизмов:
- А) нарушением секреции гонадотропинрилизинг-гормона
 - Б) снижением образования пролактина
 - В) замедлением скорости конверсии эстрогенов в периферических тканях
 - Г) все вышеперечисленное верно
38. Увеличение образования андрогенов в организме женщины может приводить к:
- А) нарушениям менструального цикла
 - Б) бесплодию или невынашиванию беременности
 - В) гирсутизму, вирилизации, маскулинизации
 - Г) повышению либидо
 - Д) исчезновению аспе *vulgaris*
 - Е) все вышеперечисленное верно.
39. Альгодисменорея – это:
- А) изменение продолжительности менструального цикла
 - Б) отсутствие менструаций у женщин после 45 лет
 - В) болезненные менструации.
40. Важнейшими патогенетическими механизмами первичной альгодисменореи являются:
- А) нарушение соотношения эстрогены/прогестерон
 - Б) увеличение образования в эндометрии $PgF_{2\alpha}$
 - В) увеличение кровенаполнения сосудов матки
 - Г) увеличение продукции вазопрессина
 - Д) все вышеперечисленное верно.
41. Существенная роль в патогенезе мастопатии принадлежит:
- А) абсолютной или относительной гиперэстрогемии
 - Б) недостаточному образованию прогестерона
 - В) уменьшению продукции пролактина
 - Г) нарушению образования тиреоидных гормонов
 - Д) нарушению ритма секреции гонадотропных гормонов
 - Е) уменьшению образования инсулина
 - Ж) все вышеперечисленное верно.
42. Может ли возникать мастопатия при гиперандрогемии смешанного происхождения (яичникового и надпочечникового)?
- А) да

Б) нет.

43. Увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе может быть обусловлено:

А) избытком ФСГ и ЛГ

Б) недостатком эстрогенов

В) повышенной внегонадной конверсией андрогенов в эстрогены

Г) дисфункцией эндотелиоцитов кровеносных сосудов в условиях дефицита эстрогенов.

44. Возникновению артериальной гипертензии у женщин после наступления у них менопаузы способствуют:

А) повышение минутного объема крови вследствие повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Б) увеличение сосудистого периферического сопротивления в условиях дефицита эстрогенов

В) дисфункция эндотелиоцитов кровеносных сосудов

Г) все вышеперечисленное верно.

45. Развитие остеопороза у женщин в постменопаузе связано с:

А) повышением секреции кальцитонина

Б) уменьшением содержания $1,25(\text{OH})_2$ витамина D_3

В) уменьшением активности остеобластов

Г) повышением образования провоспалительных цитокинов

Д) смещением установочной точки костного «механостата» в условиях дефицита эстрогенов

Е) развитием первичного гиперпаратироза

Ж) все перечисленное верно.

Эталонные ответы: 1 – а; 2 – б; 3 – в, д; 4 – б, в, г; 5 – б; 6 – б, в; 7 – г; 8 – 1; 9 – в; 10 – б, г, д; 11 – д; 12 – б, в, г; 13 – а, б, г; 14 – а; 15 – б, в; 16 – е; 17 – б; 18 – б, г; 19 – е; 20 – а; 21 – б; 22 – д; 23 – а; 24 – б; 25 – в, д; 26 – а, б, в, е, з; 27 – з; 28 – б, д; 29 – б; 30 – е; 31 – а; 32 – б, в; 33 – г, д; 34 – а; 35 – ж; 36 – в; 37 – а, в; 38 – а, б, в, г; 39 – в; 40 – а, б, г; 41 – а, б, г, д; 42 – а; 43 – б, г; 44 – г; 45 – б, в, г, д.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Женщина 35 лет направлена на консультацию к врачу гинекологу-эндокринологу с жалобами на выраженную общую слабость, крайне быструю утомляемость, значительное снижение физической активности, полное отсутствие полового влечения, выпадение волос на голове, лобке и в подмышечных впадинах а также на отсутствие менструаций. Ухудшение самочувствия связывает с недавними родами (7 месяцев назад). Из анамнеза известно, что ранее у больной было 6 беременностей, 4 из которых закончились срочными родами. В связи с первичной слабостью родовой деятельности при последних родах было предпринято внутривенное введение окситоцина. Объем кровопотери при родах составил 800 мл. В послеродовом периоде больная перенесла двухстороннюю нижнедолевую пневмонию. С первых дней после рождения ребенка лактация у матери отсутствовала, хотя после предыдущих родов лактация была удовлетворительной. При объективном осмотре женщины выявлено: психоэмоциональный фон пациентки снижен, больная вялая, адинамичная. Кожные покровы бледные, сухие, холодные на ощупь, шелушащиеся. Щитовидная железа не увеличена, периферические лимфатические узлы не пальпируются. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений – 52 в минуту. АД – 100/60 мм рт. ст. При аускультации легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, слегка болезненный по ходу толстого кишечника. Стул нерегулярный, последний раз – 5 дней назад. Мочеиспускание безболезненное, отеков нет. Осмотр гинеколога: молочные железы без очаговых уплотнений, депигментация ареол сосков. При надавливании выделений из сосков нет. Слизистая оболочка влагалища бледная, истончена. Патологии со стороны внутренних половых органов не выявлено. Последняя менструация – 1,5 года назад. Общие анализы крови и мочи без патологии. Ан. крови биохимический: глюкоза – 2,8 ммоль/л, холестерин – 6,5 ммоль/л, мочевины – 5,3 ммоль/л, общий белок – 60 г/л. В сыворотке крови отмечается снижение содержания АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, Т₃ и Т₄.

Вопросы:

1. О какой форме гипопитарной недостаточности может идти речь у данной больной? Аргументируйте ответ.
2. Что явилось причиной данного заболевания и какие условия способствовали его возникновению?
3. Назовите вид аменореи, наблюдающейся у данной больной и объясните механизмы ее возникновения.
4. Предложите принцип патогенетической терапии этой формы патологии.

Задача № 2. А., 24 лет, медсестра, обратилась к врачу-гинекологу с жалобами на невозможность наступления беременности в течение двух лет после замужества, несмотря на регулярную половую жизнь без предохранения от беременности. Возможность бесплодия у мужа пациентки полностью исключена. Из анамнеза известно, что первая менструация появилась у А. в 16-летнем возрасте, регулярный менструальный цикл установился спустя год. Длительность менструального цикла составляет 35 дней, в течение последнего года продолжительность менструаций сократилась с 5 до 2 дней, менструальные выделения стали скудными. Год назад А. стала отмечать усиление роста волос над верхней губой, по средней линии живота и на внутренних поверхностях бедер. Примерно год назад А. стали беспокоить частые головные боли, частично купирующиеся анальгином. В это же время у А. была диагностирована язвенная болезнь 12-перстной кишки, для лечения которой она самостоятельно в течение полугода принимала блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов циметидин и прокинетики метоклопрамид. При внешнем осмотре выявлено: молочные железы тяжисты в верхне-наружных квадрантах, слегка болезненны, очаговых уплотнений нет. Сосок плоский. При сильном надавливании на молочные железы отмечается появление единичных капелек молока. При влажалищном исследовании патологии не выявлено. Проведение функциональных проб и ультразвуковое исследование яичников позволили выявить нарушение овуляции и неполноценность лютеиновой фазы менструального цикла. Многократные исследования гормонального статуса пациентки показали снижение содержания ФСГ, почти 4-кратное увеличение содержания тестостерона, увеличение содержания пролактина почти в 8 раз, по сравнению с нормальным показателем, а также снижение содержания прогестерона и увеличение уровня ЛГ в сыворотке крови в лютеиновой фазе менструального цикла. Содержание ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке крови не нарушено. При компьютерной томографии головного мозга выявлена аденома передней доли гипофиза.

Вопросы:

1. Назовите наиболее вероятную причину бесплодия у пациентки.
2. Каковы механизмы нарушения овуляции при гиперпролактинемии?
3. Объясните возможные механизмы возникновения мастопатии у больной.
4. Сформулируйте свою точку зрения относительно возможности дальнейшего применения циметидина и метоклопрамида в схеме комплексной терапии язвенной болезни 12-перстной кишки. Обоснуйте свое мнение.

Задача № 3. Девушка 18 лет, обратилась к врачу-гинекологу с жалобами на отсутствие менструаций в течение 2 месяцев, усиление роста волос на теле. Из анамнеза известно, что первая менструация появилась

у девушки в 15-летнем возрасте. Регулярный менструальный цикл установился спустя год; его длительность составляла 32 дня, продолжительность менструаций - 4 дня. Девушка повышенного питания (рост 160 см, вес - 68 кг). На коже лица, верхней части груди и спины - угревая сыпь. Отмечается незначительный рост волос над верхней губой, по средней линии живота, выраженное оволосение внутренней поверхности бедер и голеней. Со слов девушки, усиление роста волос началось около года назад. Молочные железы мягкие, без очаговых уплотнений. При влагалищном исследовании: *virgo intacta*. Ультразвуковое исследование яичников позволило выявить их двустороннее увеличение, а также множественные кисты в яичниках. В сыворотке крови - практически двукратное увеличение содержания тестостерона, уменьшение уровня ФСГ и увеличение - ЛГ. Содержание дегидроэпиандростерона сульфата и пролактина не превышает нормальные показатели. Соотношение ЛГ/ФСГ составляет 2,7. Диагностирован синдром поликистозных яичников.

Вопросы:

1. Каковы механизмы нарушения менструального цикла у пациентки?
2. Оцените характер оволосения кожи пациентки. Каков патогенез аспле *vulgaris*?
3. Могут ли у данной больной быть нарушения овуляции и почему?

Задача № 4. На консультацию к врачу гинекологу-эндокринологу с целью уточнения диагноза направлена женщина 23 лет. Из анамнеза известно, что 3 предыдущих беременности (в 18 лет, 20 и 22 года) самопроизвольно прерывались в сроке до 10 недель. Первая менструация появилась у пациентки в 15-летнем возрасте, а регулярный менструальный цикл установился спустя полгода. Длительность менструального цикла - 28 дней, продолжительность менструации - 5 дней. Через 1 год после наступления первой менструации девушка стала отмечать усиление роста волос на теле. Отмечается оволосение кожи над верхней губой, на подбородке, рост волос вокруг ареол сосков, по средней линии живота, на внутренней поверхности бедер и голеней. Видимой патологии наружных и внутренних половых органов не выявлено. Многократное (в течение 5 менструальных циклов) измерение базальной температуры не выявило ее повышения, а во 2-й половине менструального цикла была ниже 36,8⁰ С. Содержание половых и гонадотропных гормонов оценивалось неоднократно. Было установлено практически 5-кратное увеличение содержания тестостерона, 15-кратное увеличение содержания дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона-сульфата; снижение содержания прогестерона и увеличение содержания ЛГ в сыворотке крови. Ультразвуковое исследование яичников и надпочечников их патологии не выявило. Компьютерная томография надпочечников не выполнена из-за поломки аппарата.

Вопросы:

1. Какой наиболее вероятный источник повышенного образования андрогенов у пациентки? Аргументируйте ответ.
2. Каков патогенез гирсутизма у больной?
3. Что, на ваш взгляд, является наиболее вероятной причиной привычного невынашивания беременности у женщины?

Задача № 5. Девушка 18 лет обратилась к врачу-гинекологу по настоянию матери, с жалобами на отсутствие у нее менструаций в течение 6 месяцев. Из анамнеза известно, что в течение последних двух лет девушка вынашивала идею стать фотомodelью, однако считала, что имеет лишний вес (2 года назад рост был 172 см, а вес – 64 кг). В связи с этим тайком от родителей устраивала себе «разгрузочные» дни (3-4 раза в неделю), а после приема пищи искусственно вызывала рвоту. Одновременно начала заниматься тяжелой атлетикой, но около двух месяцев назад занятия спортом пришлось оставить из-за резкого ухудшения самочувствия. Объективно: рост – 172 см, вес – 49 кг. Кожные покровы бледные, сухие, холодные наощупь. Данные гинекологического осмотра: *virgo intacta*.

Вопрос:

Какова наиболее вероятная причина и механизмы нарушения менструального цикла у больной?

Задача № 6. Женщина 33 лет, направлена на консультацию к врачу гинекологу-эндокринологу для уточнения диагноза и подбора лечения. Женщина жалуется на отсутствие у нее менструаций в течение 7 месяцев. Ранее менструации были регулярными. Наличие беременности полностью исключено. Полгода назад у больной был диагностирован аутоиммунный тиреоидит со снижением функции щитовидной железы. Было назначено лечение, в ходе которого содержание тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови не исследовали.

Вопрос:

Каковы наиболее вероятные патогенетические механизмы развития вторичной аменореи у данной пациентки?

Задача № 7. Женщина 48 лет, обратилась к терапевту с жалобами на приступообразно возникающую слабость, быструю утомляемость, повышенную раздражительность, периодически возникающее чувство жара, повышенную потливость, гиперемиию лица и верхней половины туловища, а также на перебои в работе сердца, головные боли, боли в спине и повышение артериального давления до 150/100 мм рт. ст. Больной себя считает в течение 4 месяцев, после того, как менструации стали нерегулярными, более редкими, а менструальные выделения – более скудными.

Вопросы:

1. Что явилось наиболее вероятной причиной указанных жалоб?
2. Назовите вероятные механизмы возникновения психозомоциональных расстройств, «приливов», а также нарушений функций сердечно-сосудистой системы у данной пациентки.
3. Предложите принципы патогенетической терапии указанных расстройств.

Задача № 8. А., 19 лет, учащаяся техникума, обратилась к гинекологу с жалобами на сильные боли внизу живота во время менструаций. Из анамнеза известно, что первая менструация появилась у девушки в 13-летнем возрасте. Регулярный менструальный цикл установился спустя полгода; его продолжительность составляет 30 дней, длительность менструации – 5 дней. В течение года после появления менархе менструации были безболезненными и не сопровождались никакими нарушениями общего состояния. Затем, спустя 1 год, в 1-й день менструации пациентка начала отмечать сильные давящие боли внизу живота, иррадиирующие в пояснично-крестцовую область. С началом половой жизни (в 18 лет) характер боли во время менструации не изменился, однако во время менструации стали беспокоить тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой, слабость, головная боль, повышение температуры тела до $37,1-37,2^{\circ}\text{C}$. Указанные симптомы весьма беспокоят пациентку, она со страхом ожидает наступления следующей менструации. Комплексное обследование патологии наружных и внутренних половых органов не выявило.

Вопросы:

1. Каков патогенез первичной альгодисменореи, наблюдаемой у этой пациентки?
2. Почему болезненные менструации появились не сразу, а только через год после наступления менархе?
3. Предложите методы патогенетического лечения альгодисменореи.

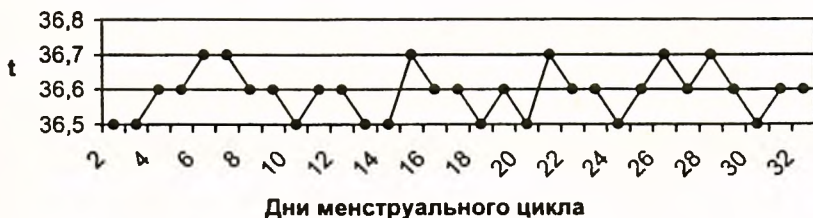
Задача № 9. К., 16 лет, обратилась к врачу-терапевту с жалобами на общую слабость, головокружения, периодически возникающее чувство тошноты, трудность усвоения материала при подготовке к занятиям, ломкость и выпадение волос на голове. Объективно: кожные покровы бледные. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. Молочные железы мягкие, без очаговых уплотнений. При аускультации легких – дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений – 96 в минуту; выслушивается мягкий систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина-Эрба. АД – 105/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул, мочеиспускание в норме. Анализ крови общий: эритроциты – $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 100 г/л, цветной показатель – 0,87, лейкоциты – $6,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 14 мм/час. Анализ мочи без патологии. В анализе

кала скрытая кровь не обнаружена. При тщательном сборе анамнеза удалось выяснить, что первая менструация появилась у К. в 13-летнем возрасте. Спустя год, после перенесенной ангины, очередная менструация появилась раньше положенного срока, продолжалась около 9 дней вместо 5 дней ранее, а менструальные выделения были обильными. С тех пор менструации стали нерегулярными, иногда менструация наступает через 2 недели после окончания предыдущей. К врачу-гинекологу К. не обращалась, так как, по совету матери ждала, «пока не установится нормальный менструальный цикл». Коагулограмма пациентки без особенностей, содержание тромбоцитов в пределах нормы. К. направлена к гинекологу. Патологии наружных и внутренних половых органов не выявлено.

Вопросы:

1. Какой наиболее вероятный механизм возникновения дисфункциональных маточных кровотечений у пациентки К.?
2. Назовите причину и механизмы развития анемии у данной пациентки.

Задача № 10. И., 23 лет, с целью предохранения от нежелательной беременности использует метод измерения базальной температуры тела в прямой кишке в течение менструального цикла. Ранее 30-дневный менструальный цикл характеризовался регулярностью и подъемом базальной температуры тела на $0,5-0,6^{\circ}\text{C}$ на 17-18-й день менструального цикла, причем в течение 10-11 дней повышение базальной температуры сохранялось. Характер температурной кривой у пациентки И. в течение последнего менструального цикла представлен на рис.



Очередная менструация в срок не наступила. Известно, что 3 недели назад И. пережила стрессовую ситуацию, связанную со смертью близкого родственника. Назовите наиболее вероятную причину «монофазной температурной кривой»:

- А) беременность
 - Б) ановуляторный менструальный цикл
 - В) недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла
- Аргументируйте ответ.

Задача № 11. С., 24 лет, направлена на консультацию к врачу гинекологу-эндокринологу для уточнения диагноза и назначения лечения. Из

анамнеза известно, что в 7-летнем возрасте у С. появились аспе *vulgaris*, в 8-летнем возрасте начался рост волос на лобке. Оволосение подмышечных впадин – с 12-летнего возраста. Первая менструация появилась в 14 лет. Регулярный менструальный цикл установился спустя год, его длительность составляет 28 дней, продолжительность менструаций – 5 дней. Менструации болезненные, не обильные. В возрасте 21 года С. вышла замуж, характер менструального цикла при этом не изменился. Через 6 месяцев после замужества наступила беременность, которая самопроизвольно прервалась в сроке 7-8 недель. Спустя год наступила вторая беременность, которая также закончилась самопроизвольным абортom в сроке 5-6 недель. Семейный анамнез: мать и ближайшие женщины-родственницы по материнской и отцовской линиям здоровы, имеют детей, беременности и роды у них протекают нормально. Данные объективного осмотра: тип конституции пациентки – изосексуальный. Рост – 162 см, вес – 51 кг. Отмечается рост волос над верхней губой, в области ареол молочных желез, по средней линии живота, на наружных и внутренних поверхностях предплечий и голени. Молочные железы гипопластичны, мягкие, без очаговых уплотнений. При влагалитском исследовании патологии не выявлено. Данные УЗИ (8-й день менструального цикла): размеры матки – 6,7×5,1×3,4 см (N). Яичники: правый – 2,9×2,7×2,1 см (N), левый – 3,0×2,9×2,3 см (N). В левом яичнике определяется от 6 до 8 фолликулов диаметром до 0,6 см. УЗИ и компьютерная томография надпочечников не выявили их патологии. Данные исследования содержания гормонов в сыворотке крови: фолликулярная фаза менструального цикла – содержание ФСГ, ЛГ, пролактина, кортизола, эстрадиола в пределах нормы, содержание тестостерона в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы; лютеиновая фаза менструального цикла – несколько увеличено содержание ЛГ, снижено содержание прогестерона, увеличено содержание тестостерона. Характер кривых базальной температуры в течение нескольких менструальных циклов одинаков: во 2-й половине менструального цикла подъем базальной температуры зарегистрирован на 0,2-0,3°C, фаза подъема температуры продолжается 6-7 дней. С целью уточнения источника повышенного образования андрогенов проведена проба с дексаметазоном. После приема 6 мг дексаметазона (в течение 3 суток) содержание 17-кетостероидов в моче снизилось на 65% (проба расценена как положительная).

Вопросы:

1. Каков наиболее вероятный источник повышенного образования андрогенов у пациентки?
2. Предположите возможные причины развития гиперандрогенемии у пациентки С.
3. Проанализируйте результаты изменения базальной температуры у пациентки С.

4. Назовите наиболее вероятную причину прерывания беременностей у пациентки С. в ранние сроки.
5. Предложите принципы патогенетической терапии патологии, обнаруженной у пациентки С.

Задача № 12. Н., 17 лет, направлена в медико-генетическую консультацию для уточнения диагноза. При объективном исследовании обнаружено: рост – 147 см, вес – 43 кг. Молочные железы недоразвиты. Половое оволосение отсутствует. Менструаций нет. При УЗИ половых органов обнаружена гипоплазия матки, тяжистые образования вместо яичников. В 40% клеток буккального соскоба отсутствует половой хроматин.

Вопросы:

1. О какой форме патологии может идти речь в данном случае?
2. Объясните патогенез аменореи при данном заболевании.
3. Как может быть изменено содержание гонадотропных гормонов и эстрогенов в сыворотке крови этой пациентки?
4. Предложите принципы патогенетического лечения нарушений функций репродуктивной системы у пациентки Н.

Задача № 13. О., 58 лет, обратилась к врачу-невропатологу с жалобами на боли ноющего характера в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся при физической активности. При объективном осмотре «симптомы натяжения» не выявлены. При рентгенографии позвоночника патологии не выявлено. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (диклофенак) и местно-раздражающими мазями было безуспешным. Далее, при сборе анамнеза, выяснилось, что последняя менструация была у О. 14 лет назад. Два года назад О. перенесла перелом правой лучевой кости в типичном месте после незначительного по силе сдавления конечности (в общественном транспорте). При компьютерной томографии левого предплечья выявлено снижение плотности ткани лучевой кости.

Вопросы:

1. О каком патологическом процессе, скорее всего, может идти речь у этой пациентки?
2. Охарактеризуйте патогенез этого заболевания.
3. Предложите принципы его патогенетического лечения.

Задача № 14. Е., 29 лет, обратилась к гинекологу с жалобами на отсутствие менструаций в течение 7 месяцев после последнего медицинского аборта, выполненного в сроке 10-11 нед. беременности. В анамнезе у Е. 6 беременностей, все из которых закончились медицинскими абортми методом выскабливания стенок матки.

Вопросы:

1. Назовите возможные причины и механизмы возникновения аменореи у пациентки.
2. Каков ваш прогноз о возможности наступления и развития беременности в последующем?

Задача № 15. Н., 41 год, обратилась к врачу-гинекологу с жалобами на нерегулярные менструации в течение последних 6 месяцев. Из анамнеза известно, что ранее менструации были регулярными, имеет двоих детей. Год назад у Н. выявили инсулин-независимый сахарный диабет. При объективном осмотре: больная повышенного питания (рост – 158 см, вес – 83 кг). Избыточные жировые отложения располагаются преимущественно в нижней половине туловища. Выявляется незначительный рост волос на подбородке. Отмечается излишняя жирность кожи, на коже спины – аспе *vulgaris*. При гинекологическом осмотре патологии внутренних половых органов не выявлено. Обнаружена темно-коричневая пигментация подмышечных впадин и аногенитальной области.

Вопрос:

Каковы наиболее причины и механизмы нарушения менструальной функции у пациентки Н.?

Задача № 16. О., 28 лет, жалуется на нерегулярные редкие менструации в течение последних 7 месяцев, усиленный рост волос на теле, «ломку голоса», снижение массы тела, угревую сыпь, жирную себорею. Больной себя считает в течение 7 месяцев, ранее чувствовала себя хорошо, менструации были регулярными. 4 года назад родила здорового доношенного ребенка; беременность, роды и послеродовый период протекали без патологии. При гинекологическом осмотре выявлены: гипертрофия клитора, атрофия молочных желез. УЗИ яичников: кистозные изменения в обоих яичниках. Содержание тестостерона в сыворотке крови превышает верхнюю границу нормы в 12 раз, в моче резко увеличено содержание 17-кетостероидов. После проведения пробы с дексаметазоном содержание 17-кетостероидов в моче и тестостерона в сыворотке крови достоверно не изменилось (проба расценена как отрицательная).

Вопросы:

1. Назовите наиболее вероятный источник гиперандрогенемии.
2. О чем свидетельствует отрицательный результат дексаметазоновой пробы у пациентки О.?

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром // *Consilium medicum / Гинекология* – 2002. – Т.4, № 8.
2. Балахонов А.В., Молитвин М.Н. Овуляция как фактор, определяющий наступление нормальной беременности // *Consilium medicum / Гинекология* – 2003. – Т.5, № 1.
3. Белобородов С.М. Цилиарная дискинезия в патогенезе трубного бесплодия // *Пробл. репродукции*. – 2001. - № 2. – С. 39-45.
4. Болтовская М.Н., Попов Г.Д., Калинина Е.А., Старостина Т.А. $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной диагностики эндометрия // *Пробл. репродукции*. – 2000. - № 6. – С. 6-11.
5. Клиническая эндокринология. Руководство. // Под ред. Н.Т. Старковой. – Питер. – Санкт-Петербург. – 2002. – 566 с.
6. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы // *Пробл. репродукции*. – 1999. - № 2. – С. 6-9.
7. Матюшин А.И. Эстрогены и инфаркт миокарда // *Патол. физиол. и экпер. терапия*. –2001. -№ . – С. 32-35.
8. Осипова А.А. Гиперпролактинемия и функция репродуктивной системы у женщин // *Consilium medicum / Гинекология*. – 2002. – Т.4, № 8.
9. Руководство по эндокринной гинекологии // Под ред. Е.М. Вихляевой / Мед. информационное агентство. – Москва. –1997. – 765 с.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. В 2 кн.- Сотис. – Санкт-Петербург. – 1995. – 223 с., 201 с.
11. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии // *Русск. мед. ж-л*. – 2001. – Т. 9, № 9. – С. 354-357.
12. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа // *Consilium medicum (Гинекология)*. – 2000. – Т.2, № 5.
13. Azziz R., Carmina E., Sawaya M.E. Idiopathic hirsutism // *Endocrine Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 4. – p. 347-362.
14. Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactine inhibitor // *Endocrine Rev.* – Vol. 22, № 6. – P. 724-763.
15. Burger H.G., Dudley E.C., Robertson D.M., e.a. Hormonal changes in the menopause transition // *Recent Progress in Hormone Res.* – 2002.- Vol. 57. – P. 257-275.
16. Burman P., Ritzen E.M., Lindgren A.C. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH // *Endocrine Rev.* – 2001. – Vol. 22, № 6. – P. 787-799.
17. Chambliss K.L., Shaul P.W. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase // *Endocrine Rev.* – 2002. – Vol. 23, № 5. – P. 665-686.

18. Clemans M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // *N Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 21, № 4. – P. 276-285.
19. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility* / L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase. – 5th ed.- Williams & Wilkins. – 1994.- 1029 P.
20. Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., De Mayo F., e. a. Reproductive functions of progesterone receptors // *Recent progress in hormone research.* – 2002. – Vol. 57. – P. 339-355.
21. Cunningham M.J., Clifton D.K., Steiner R.A. Leptin's action on the reproductive axis: perspectives and mechanisms // *Biolgy of Reproduction.* – 1999. – Vol. 60. – P. 216-222.
22. Deligdish L. Hormonal pathology of the endometrium // *Modern Pathology.* – 2000. – Vol. 13. – P. 285-294.
23. Epstein F.H. Estrogen and the risk of breast cancer // *N Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. - P. 618-629.
24. Fauser B.C., van Heusden A.M. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences // *Endocrine Rev.* –1997. – Vol. 18, № 1. – P. 71-106.
25. Forti G., Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1998. – Vol. 83, № 12. – P. 4177-4188.
26. Grady-Weliky T.A. Premenstrual dysphoric disorder // *N Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 5. – P. 433-438.
27. Gregoraszzuk E.L. Is thyroid hormone a modulator of estrogen receptor in porcine follicular cells? // *Endocrine Regulations.* – 2000. – Vol. 34. – P.
28. Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C. Production and action of estrogens // *N Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 5. – P. 340-352.
29. Luisi S., Florio P., Reis F.M., Petraglia F. Expression and secretion of activin A: possible physiological and clinical implications // *Eur. J. of Endocrinology.* – 2001. – Vol. 145. – P. 225-236.
30. Manson J.E., Martin K.A. Postmenopausal hormone-replacement therapy // *N Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 1. – P. 34-40.
31. McGee E. A., Hsueh A.J.W. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles // *Endocrine Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 200-214.
32. Nadal A., Diaz M., Valverde M.A. The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects // *News Physiol. Sci.* – 2001. – Vol. 16. – P. 251-255.
33. *Obstetrics and Gynecology* / Ed. Scott J.R., Disala P.J., Hammond C.B., Spellacy W.N. – 7th ed. – J.B. Lippincott company. –1994. – 1121 P.
34. Pfeilschifter J., Köditz R., Pfohl M., e. a. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause // *Endocrinol. Rev.* – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 90-119.
35. Prior J.C. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition // *Endocrine Rev.* –1998. – Vol. 19, № 4. – P. 397-428.

36. Revelli A., Massobrio M., Tesarik J. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues // *Endocrine Rev.* – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 3-17.
37. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J., III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton // *Endocrinol. Rev.* – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 279-302.
38. Schwartz N. Perspective: reproductive endocrinology and human health in 20th century – a personal retrospective // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142, № 6. – P. 2163-2166.
39. Themmen A.P.N., Huhtaniemi T. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating in physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function // *Endocrine Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 551-583.
40. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocrine Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 245-291.
41. Xita N., Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinology.* – 2002. – Vol. 147. – P. 717-725.
42. Yoshimura Y. The role of integrins in the human reproductive process // *J. Reprod. Dev.* – 2002. – Vol. 48, № 3. – P. 215-232.



Учебное издание
Беляева Людмила Евгеньевна, Шебеко Владимир Иванович,
Занько Сергей Николаевич

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Учебное пособие

Редактор Ю.Н. Деркач
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка Л.Е. Беляева
Корректор И.А. Цвирко

Подписано в печать 12.05.04 Формат бумаги 64×84 1/16
Бумага типографская № 2. Гарнитура ТАЙМС. Усл. печ. листов 5,86
Уч.-изд. л. 5,13 Тираж 200 экз. Заказ № 3465
Витебский государственный медицинский университет.
Лицензия ЛВ № 91 от 13.12.02.
210602, г. Витебск, Фрунзе, 27

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном
медицинском университете.
210602, Витебск, Фрунзе, 27
Тел. (8-0212) 246256
Переплет изготовлен в РИПЦ ВГМУ