



Библиотека
врача-специалиста

Гинекология
Эндокринология

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

Гинекологическая эндокринология

Клинические лекции

4-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

СОДЕРЖАНИЕ

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

Лекция 1

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

эндометрия можно рассматривать как маркеры его функционального состояния.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИЛОЖЕНИЯ К ЛЕКЦИИ 1

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

Таблица 1.1

Размеры матки у женщин репродуктивного возраста, см

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

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

Таблица 1.2

Толщина эндометрия (М-эхо), мм

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

Таблица 1.3

Размеры яичников, см

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