

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ВГУЗУ «УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»

**В.К. Лихачев**

**ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
В ПРАКТИКЕ  
АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА**

Руководство для врачей

Киев  
2012

УДК 618-07:612.018

ББК 57.1

Л65

**Рецензенты:**

*Б.Ф. Мазорчук*, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

*Л.Э. Веснина*, доктор медицинских наук, директор НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «УМСА».

**Рекомендовано к печати Ученым советом факультета последипломного образования ВГУЗУ «УМСА» (протокол № 8 от 24.04.2012).**

**Лихачев В.К.**

**Л65** Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога:  
Руководство для врачей / В.К. Лихачев. – Киев, 2012. – 166 с.

Руководство подготовлено с учетом последних достижений в области гормональной диагностики наиболее распространенных гормонозависимых заболеваний в акушерстве и гинекологии. Освещены вопросы регуляции деятельности женской репродуктивной системы. Дана характеристика основных гормонов, влияющих на ее работу; описаны биологические свойства этих гормонов, их референтные значения и показания к определению. Детально изложены другие методы гормональной диагностики, в т. ч. пробы с лекарственными препаратами для оценки деятельности различных уровней репродуктивной системы женщин.

Подробно приведены изменения гормонального фона при актуальной гинекологической и акушерской патологии: нарушениях менструального цикла, поликистозных яичниках, эндометриозе, эндокринном бесплодии, миоме матки, гиперпластических процессах эндометрия и молочной железы; невынашивании беременности, плацентарной недостаточности, трофобластической болезни; описаны методы гормонодиагностики ранних сроков беременности и биохимические маркеры генетического риска внутриутробной патологии плода.

Руководство рекомендуется для практикующих врачей акушеров-гинекологов, семейных врачей, врачей-интернов, врачей-курсантов факультетов последипломного образования, студентов старших курсов.

УДК 618-07:612.018  
ББК 57.1

© Лихачев В.К., 2012

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	6
<b>Глава 1. Регуляция репродуктивной функции женщины.....</b>	<b>8</b>
1.1. Физиология репродуктивной системы.....	8
1.2. Нейрогуморальная регуляция менструального цикла.....	19
<b>Глава 2. Лабораторное определение и характеристика гормонов, влияющих на функционирование женской репродуктивной системы.....</b>	<b>22</b>
2.1. Гормоны передней доли гипофиза.....	22
2.1.1. Фолликулостимулирующий гормон.....	22
2.1.2. Лютеинизирующий гормон.....	24
2.1.3. Пролактин.....	26
2.1.4. Соматотропный гормон.....	27
2.1.5. Тиреотропный гормон.....	29
2.1.6. Адrenокортикотропный гормон.....	30
2.2. Гормоны яичников.....	31
2.2.1. Эстрогенные гормоны.....	31
2.2.2. Прогестерон.....	34
2.2.3. Тестостерон.....	35
2.2.4. Ингибин.....	37
2.2.5. Антимюллеров гормон.....	38
2.3. Гормоны надпочечников.....	39
2.3.1. Кортизол.....	39
2.3.2. Дегидроэпиандростерон.....	41
2.3.3. Альдостерон.....	43
2.4. Гормоны щитовидной железы.....	44
2.4.1. Трийодтиронин.....	44
2.4.2. Тироксин.....	45

2.5. Гормоны фетоплацентарного комплекса и специфические белки беременности.....	46
2.5.1. Эстриол.....	46
2.5.2. Хорионический гонадотропин человека.....	48
2.5.3. Протеин-А плазмы, ассоциированный с беременностью.....	50
2.5.4. Альфа-фетопротеин.....	51
2.5.5. Плацентарный лактоген.....	53

### **Глава 3. Другие методы гормонодиагностики в**

<b>акушерстве и гинекологии.....</b>	<b>55</b>
3.1. Общее клиническое обследование.....	55
3.2. Тесты функциональной диагностики.....	59
3.3. Функциональные пробы с лекарственными препаратами.....	62
3.3.1. Пробы для установления уровня поражения гипоталамо-гипофизарной системы.....	62
3.3.2. Проба для оценки способности яичников отвечать на действие гонадотропинов.....	63
3.3.3. Пробы для выяснения формы аменореи (яичниковой или маточной).....	64
3.3.4. Пробы для оценки секреции пролактина.....	65
3.3.5. Пробы для выяснения источника гиперандрогенемии.....	66
3.4. Экспресс-тесты.....	67
3.5. Сроки определения гормонов в зависимости от фаз МЦ.....	68
3.6. Инструментальные методы обследования в гинекологической эндокринологии.....	70
3.6.1. Ультразвуковое исследование.....	70
3.6.2. Рентгенологические исследования.....	71
3.6.3. Гистероскопия.....	72
3.6.4. Лапароскопия.....	73
3.6.5. Оценки минеральной плотности костной ткани.....	73
3.6.6. Гистологическое исследование эндометрия.....	74
3.7. Оценка овариального резерва.....	74

<b>Глава 4. Частная гормонодиагностика в гинекологии..</b>	<b>76</b>
4.1. Аменорея.....	76
4.2. Дисфункциональные маточные кровотечения.....	84
4.3. Альгодисменорея.....	93
4.4. Предменструальный синдром.....	98
4.5. Поликистозные яичники.....	100
4.6. Эндометриоз.....	105
4.7. Эндокринное бесплодие.....	109
4.8. Климактерий.....	114
4.9. Миома матки.....	119
4.10. Гиперпластические процессы эндометрия.....	124
4.11. Дисгормональные гиперплазии молочных желез (мастопатии).....	130
4.12. Гиперпролактинемия.....	138
<b>Глава 5. Частная гормонодиагностика в акушерстве...</b>	<b>142</b>
5.1. Диагностика беременности ранних сроков.....	142
5.2. Невынашивание беременности.....	144
5.3. Гестационная трофобластическая болезнь...	152
5.4. Плацентарная недостаточность.....	158
5.5. Биохимические маркеры генетического риска.....	161
Литература.....	164

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>11-дезоксип-КР</b>	11- дезоксикортизол
<b>17- КС</b>	17- кетостероиды
<b>17 ОКС</b>	17-оксикортикостероиды
<b>17- ОНП</b>	17- гидроксипрогестерон
<b>АКТГ</b>	адренотропный гормон
<b>АМГ</b>	антимюллеров гормон
<b>БПКЯ</b>	болезнь поликистозных яичников
<b>ВПР</b>	врожденные пороки развития
<b>ГнРГ</b>	гонадотропин - релизинг - гормон
<b>ГСПС</b>	глобулин, связывающий половые стероиды
<b>ГФР</b>	гепаринсвязывающий фактор роста
<b>ДГЭА</b>	дегидроэпиандростерон
<b>ДГЭА - С</b>	дегидроэпиандростерон сульфат
<b>ДМК</b>	дисфункциональные маточные кровотечения
<b>ЭФР</b>	эпидермальный фактор роста
<b>ИМТ</b>	индекс массы тела
<b>ИПФР</b>	инсулиноподобный фактор роста
<b>КРГ</b>	кортико-релизинг гормон
<b>КР</b>	кортизол
<b>ЛГ</b>	лютеинизирующий гормон
<b>ЛПВП</b>	липопротеиды высокой плотности
<b>ЛПНП</b>	липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
ММ	миома матки
МПКТ	минеральная плотность костной ткани
МЦ	менструальный цикл
НЛФ	недостаточность лютеиновой фазы
ОР	овариальный резерв
ПГ	прогестерон
ПН	плацентарная недостаточность
ПРЛ	пролактин
РЭ	рецепторы эстрогенов
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
СТГ	соматотропный гормон
ТС	тестостерон
ТТГ	тиреотропный гормон
ТФР	трансформирующий фактор роста
ФПК	фетоплацентарный комплекс
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЩЖ	щитовидная железа
$\beta$ -ХГЧ	$\beta$ – субъединица ХГЧ
Е1	эстрон
Е2	эстрадиол
Е3	эстриол
Т3	трийодтиронин
Т4	тироксин
Рg	простагландины

## ГЛАВА 1

# РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ

**Менструальный цикл (МЦ)** – комплекс сложных биологических процессов, циклически происходящих в организме женщины, который характеризуется изменениями преимущественно в репродуктивной системе и предназначен для обеспечения зачатия и развития беременности. Самым ярким внешним проявлением МЦ является менструация.

**Менструация** – циклическое непродолжительное маточное кровотечение, возникающее в результате отторжения функционального слоя эндометрия в конце двухфазного менструального цикла. Первый день менструации принимают за первый день менструального цикла. Продолжительность менструального цикла составляет время между первыми днями двух последних менструаций и колеблется в норме от 21 до 35 дней, в среднем – 28 дней; длительность менструации составляет 2–7 дней; объем кровопотери – 40–150 мл.

### 1.1. Физиология репродуктивной системы женщины [12]

Нейрогуморальная регуляция репродуктивной системы организована по иерархическому принципу. В ней выделяют пять уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по механизму обратной связи: кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз, яичники, матка и другие ткани-мишени для половых гормонов.

#### **Кора головного мозга**

Высшим уровнем регуляции является кора головного мозга: специализированные нейроны получают информацию о состоянии внутренней и внешней среды, преобразуют ее в нейрогуморальные сигналы, которые через систему нейротрансмиттеров поступают в нейросенсорные клетки гипоталамуса. Функцию нейротрансмиттеров выполняют катехоламины – дофамин и норадреналин, индолы – серотонин.



Дофамин, норадреналин и серотонин осуществляют контроль над гипоталамическими нейронами, секретирующими гонадотропин–рилизинг гормон (ГнРГ): дофамин поддерживает секрецию ГнРГ в аркуатных ядрах, а также тормозит выделение аденогипофизом пролактина; норадреналин регулирует передачу импульсов в пребиотические ядра гипоталамуса и стимулирует овуляторный выброс ГнРГ; серотонин контролирует циклическую секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ). Опиоидные пептиды подавляют секрецию ЛГ, угнетают стимулирующее действие дофамина, а их антагонист налоксон вызывает резкий подъем уровня ГнРГ [9].

### **Гипоталамус**

Гипоталамус является одним из основных образований мозга, участвующих в регуляции вегетативных, висцеральных, трофических и нейроэндокринных функций. Ядра гипофизиотропной зоны гипоталамуса (супраоптические, паравентрикулярные, аркуатные и вентромедиальные) вырабатывают нейросекреты с противоположным фармакологическим эффектом: либерины (рилизинг–гормоны), освобождающие тропные гормоны в передней доле гипофиза, и статины, ингибирующие их выделение.

В настоящее время известно 7 рилизинг–гормонов (РГ): гонадотропный РГ (ГнРГ), пролактин–РГ, тиреотропный РГ, адренокортикотропный РГ, соматотропный РГ, меланотропный РГ, липотропный РГ и три статина: меланотропный ингибирующий гормон, соматотропный ингибирующий гормон, пролактин–ингибирующий гормон.

ГнРГ (стимулирующий выработку ФСГ и ЛГ в гипофизе) высвобождается в портальный кровоток в пульсирующем (цирхоральном) режиме – 1 раз в 60–90 мин. Частота выброса ГнРГ генетически запрограммирована. В течение менструального цикла он изменяется в небольших пределах: максимальную частоту регистрируют в преовуляторном периоде, минимальную – во II фазе цикла [2].

## **Г и п о ф и з**

Базофильные клетки аденогипофиза (гонадотропоциты) выделяют гормоны – гонадотропины, принимающие непосредственное участие в регуляции менструального цикла; к ним относятся: фоллитропин, или фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютропин, или лютеинизирующий гормон (ЛГ). Группа ацидофильных клеток передней доли гипофиза – лактотропоциты – продуцируют пролактин (ПРЛ). Секреция пролактина имеет циркадный ритм выделения.

Тоническое выделение гонадотропинов способствует развитию фолликулов и продукции ими эстрогенов; циклическое – обеспечивает смену фаз низкой и высокой секреции гормонов и, в частности, их предовуляторный пик [3].

*Биологическое действие ФСГ:* стимулирует рост и созревание фолликулов, пролиферацию клеток гранулезы; индуцирует образование рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы; повышает уровень ароматаз в зреющем фолликуле.

*Биологическое действие ЛГ:* стимулирует синтез андрогенов (предшественников эстрогенов) в тека-клетках; активирует действие простагландинов и протеолитических ферментов, которые приводят к истончению и разрыву фолликула; вызывает лютеинизацию клеток гранулезы (образование желтого тела); при участии ПРЛ контролирует синтез прогестерона в клетках желтого тела.

*Биологическое действие ПРЛ:* стимулирует рост молочных желез и регулирует лактацию; обладает жиромобилизующим и гипотензивным эффектом; в повышенных количествах ингибирует рост и созревание фолликула; участвует в регуляции эндокринной функции желтого тела.

## **Я и ч н и к и**

Две основные функции: генеративная и эндокринная.

**Генеративная функция яичников** характеризуется циклическим выделением яйцеклетки, способной к зачатию, созреванием фолликула, овуляцией и обеспечением секреторных преобразований в эндометрии,

необходимых для восприятия оплодотворенной яйцеклетки. Яичниковый цикл состоит из двух фаз – фолликулиновой и лютеиновой. Первая фаза заканчивается овуляцией, вторая начинается после овуляции и заканчивается менструацией. Фолликул и желтое тело – железы внутренней секреции.

### ***Созревание фолликула***

Основной морфофункциональной единицей яичников является фолликул. Международная гистологическая классификация (1994) выделяет 4 типа фолликулов: примордиальные, первичные, вторичные (антральные, полостные) и зрелые (преовуляторные, граафовы).

*Примордиальные фолликулы* образуются на пятом месяце внутриутробного развития плода (в результате мейоза в них содержится гаплоидный – одинарный - набор хромосом) и продолжают существовать всю жизнь женщины вплоть до наступления менопаузы. К моменту рождения девочки в обоих яичниках содержится около 300–500 тыс. примордиальных фолликулов. В дальнейшем их число резко снижается и к 40 годам вследствие физиологической атрезии составляет около 40–50 тыс. Примордиальный фолликул состоит из яйцеклетки, окруженной одним рядом фолликулярного эпителия; диаметр его не превышает 50 мкм.

*Первичный фолликул* характеризуется усиленным размножением фолликулярного эпителия, клетки которого образуют зернистый (гранулезный) слой. Секрет, выделяющийся клетками этого слоя, скапливается в межклеточном пространстве. Величина яйцеклетки постепенно увеличивается до 55–90 мкм в диаметре.

Для *вторичного (антрального) фолликула* характерно растяжение жидкостью его стенок; овоцит в этом фолликуле уже не увеличивается (диаметр его составляет 100–180 мкм), однако диаметр самого фолликула возрастает и составляет 20–24 мм.

В *зрелом (преовуляторном) фолликуле* яйцеклетка, заключенная в яйценосный бугорок, покрыта прозрачной оболочкой, на которой зернистые клетки располагаются в радиальном направлении и образуют лучистый венец.

***Овуляция*** – разрыв зрелого фолликула с выходом яйцеклетки, окруженной лучистым венцом, в брюшную

полость, а в дальнейшем - в ампулярный отдел маточной трубы.

У здоровой женщины в течение менструального цикла созревает один фолликул (редко – два), причем за весь репродуктивный период овулирует около 400 яйцеклеток, остальные овоциты подвергаются атрезии. Жизнеспособность яйцеклетки сохраняется до 48 часов.

**Лютеинизация** представляет собой специфические преобразования фолликула в постовуляторном периоде. В результате лютеинизации (окрашивания в желтый цвет вследствие накопления липохромного пигмента – лютеина), размножения и разрастания клеток зернистой мембраны овулировавшего фолликула формируется желтое тело. Если оплодотворения не происходит, желтое тело существует 12–14 дней, а затем претерпевает обратное развитие.

**Гормональная функция яичников.** Клетки гранулезной мембраны, внутренней оболочки фолликула и желтого тела в период своего существования выполняют функцию железы внутренней секреции и синтезируют три основных типа стероидных гормонов – эстрогены, гестагены, андрогены.

**Эстрогены** секретируются в фолликуле клетками зернистой мембраны, внутренней оболочки и, в меньшей степени, интерстициальными клетками. В незначительном количестве эстрогены образуются в желтом теле и корковом слое надпочечников; у беременных – в плаценте. Основные эстрогены яичника: эстрон, эстрадиол и эстриол (преимущественно синтезируются первые два гормона). Активность 0,1 мг эстрона принята за 1 МЕ эстрогенной активности. По тесту Аллена и Дойзи (наименьшее количество препарата, вызывающее течку у кастрированных мышей) наибольшей активностью обладает эстрадиол, далее эстрон и эстриол (соотношение 1 : 7 : 100).

**Метаболизм эстрогенов.** Эстрогены циркулируют в крови в свободном и связанном с белком (биологически неактивном) виде. В печени эстрогены инактивируются путем образования парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами, которые выводятся почками.

### *Воздействие эстрогенов на организм:*

- вегетативное воздействие (строго специфично) – эстрогены стимулируют развитие вторичных половых признаков, вызывают пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища, улучшают кровоснабжение матки, способствуют развитию выводящей системы молочных желез;
- генеративное воздействие (менее специфично) – эстрогены подготавливают яичник к воздействию гонадотропных гормонов, стимулируют трофические процессы в период созревания фолликула, способствуют формированию и росту гранулезы, развитию яйцеклетки и желтого тела;
- общее воздействие (неспецифично) – эстрогены в физиологическом количестве стимулируют ретикулоэндотелиальную систему, усиливают выработку антител и активность фагоцитов, задерживают в мягких тканях азот, в костях – кальций, фосфор. Вызывают увеличение концентрации гликогена, фосфора, креатинина, железа и меди в крови и мышцах; снижают содержание холестерина и общего жира в печени и крови, ускоряют синтез высших жирных кислот [2].

**Гестагены** секретируются лютеиновыми клетками желтого тела и клетками гранулезы и оболочек фолликула, а также корковым веществом надпочечников и плацентой. Основной гестаген яичников – прогестерон. Помимо прогестерона яичники синтезируют  $17\alpha$ -окси-прогестерон, D4-прегненол- $20\alpha$ -ОН-3, D4-прегненол- $20\beta$ -ОН-3.

### *Эффекты гестагенов:*

- вегетативное воздействие – гестагены после предварительной эстрогенной стимуляции подавляют пролиферацию эндометрия, вызванную эстрогенами, осуществляют секреторные преобразования в эндометрии; при оплодотворении яйцеклетки гестагены подавляют овуляцию, препятствуют сокращению матки («протектор» беременности), способствуют развитию альвеол в молочных железах;

- генеративное воздействие – гестагены в малых дозах стимулируют секрецию ФСГ, в больших – блокируют выделение как ФСГ, так и ЛГ; вызывают возбуждение терморегулирующего центра, локализованного в гипоталамусе, что проявляется повышением базальной температуры;
- общее воздействие – гестагены в физиологических условиях уменьшают содержание аминного азота в плазме крови, увеличивают экскрецию аминокислот, усиливают отделение желудочного сока, тормозят отделение желчи.

**Андрогены** секретируются клетками внутренней оболочки фолликула, интерстициальными клетками (в незначительном количестве) и клетками сетчатой зоны коркового вещества надпочечников (основной источник у женщин). Основные андрогены яичников – андростендион и дегидроэпиандростерон, в малых дозах синтезируются тестостерон и эпитестостерон.

*Специфическое действие андрогенов* на репродуктивную систему зависит от величины их секреции:

- вирильный эффект – большие дозы андрогенов вызывают гипертрофию клитора, оволосение по мужскому типу, разрастание перстневидного хряща, появление акне;
- гонадотропный эффект – малые дозы андрогенов стимулируют секрецию гонадотропных гормонов, способствуют росту и созреванию фолликула, овуляции, лютеинизации;
- антигонадотропный эффект – высокий уровень концентрации андрогенов в предовуляторном периоде подавляет овуляцию и в дальнейшем вызывает атрезию фолликула;
- эстрогенный эффект – в малых дозах вызывают пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища;
- антиэстрогенный эффект – большие дозы андрогенов блокируют процессы пролиферации в эндометрии;

- общее воздействие – выраженная анаболическая активность, усиление синтеза белка; задержка в организме азота, натрия и хлора. Ускорение роста костей и окостенения эпифизарных хрящей, увеличение количества эритроцитов и гемоглобина.

Другие гормоны яичников: **ингибин В**, синтезируемый зернистыми клетками фолликула, оказывает тормозящее воздействие на синтез ФСГ; **окситоцин** (обнаружен в фолликулярной жидкости и желтом теле) – обладает лютеолитическим воздействием, способствует регрессу желтого тела; **релаксин**, образуется в клетках гранулезы и желтом теле, способствует овуляции, расслабляет миометрий.

### **Матка**

В миометрии и эндометрии наблюдаются циклические изменения, соответствующие фолликулиновой и лютеиновой фазам в яичниках. Для фолликулиновой фазы характерна гипертрофия клеток мышечного слоя матки, для лютеиновой – их гиперплазия. Функциональные изменения в эндометрии отражаются последовательной сменой стадий регенерации, пролиферации, секреции, десквамации (менструации).

**Фаза регенерации** (3–4-й день МЦ) короткая, характеризуется регенерацией функционального слоя эндометрия из клеток базального слоя. По окончании менструации толщина эндометрия составляет 1–2 мм. Эндометрий состоит практически только из базального слоя. Железы узкие, прямые и короткие, выстланы низким цилиндрическим эпителием. Эпителизация раневой поверхности происходит из краевых отделов желез базального слоя, а также из неотторгнувшихся глубоких отделов функционального слоя.

**Фаза пролиферации** происходит под влиянием эстрогенов в фолликулиновую фазу яичникового цикла.

**Ранняя стадия пролиферации** (до 7–8 дня менструального цикла): поверхность эндометрия выстлана уплощенным цилиндрическим эпителием, железы имеют вид прямых или слегка извитых коротких трубок с узким просветом, эпителий желез однорядный, низкий, цилиндрический.

*Средняя стадия пролиферации* (до 10–12 дня МЦ): поверхность слизистой оболочки выстлана высоким призматическим эпителием, железы удлинняются, становятся более извитыми, строма отечна, разрыхлена.

*Поздняя стадия пролиферации* (до овуляции): железы резко извиты, иногда шпорообразны, просвет их расширяется, эпителий, выстилающий железы, многорядный, строма сочная, спиральные артерии достигают поверхности эндометрия, умеренно извиты. Эндометрий 8 – 10мм.

**Фаза секреции** (соответствует лютеиновой фазе яичникового цикла) происходит под воздействием прогестерона.

*Ранняя стадия секреции* (до 18-го дня менструального цикла) характеризуется дальнейшим развитием желез и расширением их просвета с появлением в эпителии субнуклеарных вакуолей, содержащих гликоген.

*Средняя стадия секреции* (19–23 день менструального цикла) – период максимальной гестагенной насыщенности. Функциональный слой становится более высоким, отчетливо разделяется на глубокий (спонгиозный) и поверхностный (компактный) слои. Железы расширяются, появляется секрет, содержащий гликоген и кислые мукополисахариды. Спиральные артерии резко извиты, образуют «клубки» (признак, определяющий лютеинизирующий эффект). Структура и функциональное состояние эндометрия представляют оптимальные условия для имплантации бластоцисты. Толщина эндометрия – 10–14 мм.

*Поздняя стадия секреции* (24–27 день менструального цикла): на фоне регресса желтого тела со снижением концентрации прогестерона нарушается трофика эндометрия, формируются его дегенеративные изменения. Появляются признаки ишемии эндометрия, уменьшается сочность его ткани, сморщивается строма функционального слоя. Складчатость стенок желез усиливается. В поверхностных зонах компактного слоя наблюдаются лакунарные расширения капилляров и очаговые кровоизлияния в строму; появляются участки разъединения клеток стромы и эпителия желез. Это состояние именуется «анатомической менструацией» и непосредственно предшествует клинической менструации.



**Фаза десквамации** (менструация) (28–29 день менструального цикла) возникает на фоне низкого уровня эстрогенов и прогестерона в крови. В механизме менструального кровотечения ведущее значение отводится нарушениям кровообращения в спиральных артериях (спазм, стаз крови, образование тромбов, повышенная ломкость и проницаемость сосудистой стенки) с некробиозом эндометрия и его расплавлением. Вследствие расширения сосудов, наступающего после их длительного спазма, в ткань эндометрия поступает большое количество крови, что приводит к разрыву сосудов и отторжению некротизированных отделов функционального слоя эндометрия, т.е. к менструальному кровотечению. В наступлении менструации большую роль играет простагландин F<sub>2a</sub> (сосудосуживающее действие на спиральные артерии, сокращение миометрия и удаление отторгнутой слизистой оболочки матки).

**Ткани - мишени** – другие точки приложения действия половых гормонов (кроме матки): мозговая ткань, половые органы, молочные железы, волосяные фолликулы и кожа, кости, жировая ткань. Клетки этих органов и тканей содержат рецепторы к половым гормонам. Медиатором этого уровня регуляции репродуктивной системы является цАМФ, которая регулирует метаболизм в клетках тканей-мишеней в соответствии с потребностями организма в ответ на воздействие гормонов. К межклеточным регуляторам также относятся простагландины.

**Мозг** – орган-мишень для половых гормонов, которые через факторы роста могут влиять как на нейроны, так и на клетки глии. Половые гормоны влияют на регуляцию репродуктивного поведения (вентромедиальное, гипоталамическое и миндалевидное ядра), синтез и выделение гормонов гипоталамусом и гипофизом.

В гипоталамусе основной мишенью для половых гормонов являются нейроны, формирующие аркуатное ядро, в котором синтезируется ГнРГ, выделяющийся в импульсном режиме. Эстрогены стимулируют синтез рецепторов к эндогенным опиоидам (особенно β-эндорфину, влияющему на поведение, терморегуляцию, вызывающему аналгезию). В постменопаузе и после овариэктомии происходит снижение количества рецепторов к β-ЭФ, что способствует

возникновению приливов и повышенной потливости, а также изменению настроения, поведения, моничесептивным нарушениям. Эстрогены возбуждают ЦНС также через повышение чувствительности рецепторов к нейротрансмиттерам в эстрогенчувствительных нейронах, приводящее к подъему настроения, повышенной активности и антидепрессивным эффектам. Низкие же уровни эстрогенов в менопаузе обуславливают развитие депрессии.

### ***Маточные трубы***

Функциональное состояние маточных труб варьирует в зависимости от фазы менструального цикла. Для фолликулиновой фазы характерны повышенный тонус труб и их спастические сокращения. В лютеиновой фазе цикла возникают перистальтические волны, направленные от ампулярного к маточному концу трубы, активируется реснитчатый аппарат мерцательного эпителия, возрастает высота его клеток, над апикальной частью которых скапливается секрет; совокупное действие этих факторов в лютеиновой фазе обеспечивает оптимальные условия для транспорта яйцеклетки.

### ***Влагалище***

В течение МЦ структура эпителия влагалища претерпевает пролиферативную и регрессивную фазы.

*Прролиферативная фаза* соответствует фолликулиновой фазе яичников и характеризуется разрастанием, укрупнением и дифференциацией эпителиальных клеток. В период, соответствующий ранней фолликулиновой фазе, разрастание эпителия происходит, главным образом, за счет клеток базального слоя, к середине фазы увеличивается содержание промежуточных клеток. В предовуляторном периоде активируется созревание клеток поверхностного слоя.

*Регрессивная фаза* соответствует лютеиновой фазе яичникового цикла. В этой фазе разрастание эпителия прекращается, толщина его уменьшается, часть клеток подвергается обратному развитию. Заканчивается фаза десквамацией клеток большими и компактными группами.

**Молочные железы** увеличиваются, начиная с момента овуляции и достигая максимума к первому дню менструации. Это происходит за счет усиления кровотока в них, увеличения содержания жидкости в соединительной ткани, развития междолькового отека и расширения междольковых протоков.

## **1.2. Нейрогуморальная регуляция менструального цикла [12,13,14,20]**

Регуляция нормального менструального цикла осуществляется на уровне специализированных нейронов головного мозга, которые, получая информацию о состоянии внутренней и внешней среды, преобразуют ее в нейрогормональные сигналы. Последние через систему нейротрансмиттеров поступают в нейросекреторные клетки гипоталамуса и стимулируют секрецию ГнРГ. ГнРГ через локальную кровеносную сеть гипоталамо-гипофизарной воротной системы проникает непосредственно в аденогипофиз, где обеспечивает цирхоральное выделение и выброс гликопротеиновых гонадотропинов: ФСГ и ЛГ. ФСГ стимулирует рост и созревание фолликула, ЛГ – овуляцию и стероидогенез. Под влиянием ФСГ и ЛГ (при участии ПРЛ) яичники продуцируют эстрогены и прогестерон, которые, в свою очередь, обуславливают циклические преобразования в органах-мишенях.

Функциональное состояние репродуктивной системы регулируется связующими звеньями между составляющими ее подсистемами (гипоталамус, гипофиз, яичники, органы-мишени для половых гормонов).

Взаимоотношения между этими подсистемами основаны на принципе обратной связи, которая имеет как отрицательный (взаимодействие типа «плюс-минус»), так и положительный (взаимодействие типа «плюс-плюс») характер. Гармоничность процессов, происходящих в репродуктивной системе, определяется: полноценностью гонадотропной стимуляции; нормальным функционированием яичников, особенно правильным протеканием процессов в графовом пузырьке и формирующемся затем на его месте желтом теле; правильным взаимодействием периферического и центрального звеньев – обратной афферентацией.

Система является саморегулирующейся и функционирует в течение всего репродуктивного периода (от менархе до менопаузы).

В начале первой половины МЦ низкий уровень эстрадиола (Е2) в крови стимулирует выработку гипоталамического нейrogормона ГнРГ, что проявляется учащением (до 1 часа) пиков его секреции. Это приводит к активации выработки гипофизом ФСГ и прогрессирующему увеличению его концентрации в крови (от 2 -3 до 15 -25 МЕ/л).

Прирост уровня в крови ФСГ стимулирует активацию роста нескольких (от 3 до 30) примордиальных фолликулов. При этом, основные изменения касаются фолликулярных (гранулезных) клеток, число которых существенно возрастает. Они формируют антральный (пузырчатый) фолликул и синтезируют фолликулярную жидкость, в которой накапливается большое количество половых стероидных гормонов – эстрогенов и андрогенов. К 7-му дню цикла (середина фолликулярной фазы) появляется один доминантный фолликул (граафов пузырек), вокруг которого формируется оболочка – тека. Крайне редко может образовываться два граафова пузырька. Остальные фолликулы подвергаются обратному развитию с формированием атретических тел.

Эпителий первичного фолликула имеет рецепторы к ФСГ, эстрогенам и тестостерону. Последний вырабатывается клетками внутренней теки фолликула и является субстратом для образования эстрогенов. Этот процесс катализирует ароматаза, стимуляция которой регулируется ФСГ. Е2 активирует дальнейшую пролиферацию фолликулярных клеток и экспрессию в них большого количества рецепторов к ФСГ и стероидам, а это приводит к еще большей выработке Е2. В матке происходит пролиферация эндометрия.

Ключевое значение для адекватной регуляции центрального звена репродуктивной системы имеет эстрадиол. Особенность влияния этого гормона на гипоталамо- гипофизарную систему заключается в том, что при его низком содержании ГнРГ стимулирует образование в передней доле гипофиза ФСГ, а при высоком – ЛГ. Поэтому прирост концентрации в крови Е2 со второй половины фолликулярной фазы (7 – 8 дни МЦ) переключает

гипофизарный синтез с ФСГ на ЛГ. Кроме эстрадиола выработку ФСГ подавляет ингибин А, представляющий собой пептидный гормон, вырабатываемый зернистыми клетками растущих фолликулов яичника.

Таким образом, нарастающий со второй половины фолликулярной фазы уровень Е2 и ингибина А по механизму положительной обратной связи вызывает предовуляторный выброс из гипофиза ЛГ, а по механизму отрицательной обратной связи – тормозит секрецию ФСГ. Эти сдвиги предотвращают дальнейший рост других фолликулов.

Овуляция наступает через 24 – 36 часов после возникновения надпорогового уровня Е2 и через 10 -12 часов после пика ЛГ. Выброс ЛГ в середине цикла сопровождается повторным содружественным выбросом ФСГ. Важную роль в овуляции играют простагландины. К моменту овуляции их содержание в клетках гранулезы достигает максимума и обеспечивает разрыв стенки зрелого фолликула (простагландины повышают сократительную активность гладкомышечных элементов оболочки фолликула и уменьшают образование коллагена).

После овуляции ЛГ, взаимодействуя с рецепторами фолликулярных клеток и клеток теки фолликула, вызывает их превращение в желтое тело и стимулирует синтез Пг, что обеспечивает секрецию эндометрия для создания оптимальных условий для имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Уровень Пг достигает максимума на 8- й день после выброса ЛГ. Во второй половине лютеиновой фазы при отсутствии оплодотворения под влиянием высокого содержания в крови Пг и Е2 тормозится секреция ЛГ. Это ведет к регрессии желтого тела и снижению выработки Пг. Содержание Пг за 2 – 3 дня до менструации уменьшается до минимума, что, наряду с падением уровня Е2, растормаживает секрецию ФСГ в гипофизе и способствует сокращению спиральных артерий функционального слоя эндометрия и наступлению менструального кровотечения. Интенсивность менструации определяется не только структурой эндометрия к моменту его отторжения, но и повышенной сократительной активностью миометрия и артериол на фоне усиленного синтеза простагландина F2 $\alpha$ .

## ГЛАВА 2

# ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Сведения о гормонах мы предоставляем по данным Д.Гарднер, Д.Шобек [1] и О.В.Небыльцовой с соавторами [10].

### 2.1.Гормоны передней доли гипофиза

#### 2.1.1.Фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин, ФСГ, Follicle stimulating hormone, FSH)

— регулятор развития овариальных фолликулов.

Контроль секреции ФСГ гипофизом осуществляется гонадолиберинотрипсин-рилизинг-гормоном гипоталамуса, половыми гормонами и ингибином. Гормон выбрасывается в кровь импульсами с интервалом в 1 - 4 часа. Концентрация ФСГ во время выброса в 1,5-2,5 раза превышает его средний уровень; выброс длится около 15 минут. ФСГ потенцирует образование фолликулов и, в комплексе с ЛГ, стимулирует биосинтез эстрадиола. Увеличение уровня эстрадиола снижает секрецию ФСГ по механизму отрицательной обратной связи. Пик концентрации ФСГ наблюдается в середине менструального цикла, одновременно с овуляторным пиком ЛГ. Абсолютные концентрации ФСГ при этом значительно ниже, чем ЛГ. Во время менопаузы уменьшение концентрации эстрадиола вызывает повышение уровня ФСГ.

*Биологическая роль ФСГ* заключается в стимуляции:

- роста примордиальных фолликулов;
- синтеза фолликулярной жидкости;
- образования рецепторов к ЛГ в гранулезных клетках;
- активации ароматазы клеток гранулёзы – фермента, превращающего андрогены в эстрогены ( E1 и E2).

Таблица 2.1

Показатель	Возраст	мМЕ/мл	Коефф. пере-счета	МЕ/л
<b>Фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ)</b>	Взрослые женщины (>18)		1,00	
	Фолликулярная фаза	4-13 мМЕ/мл		4-13 МЕ/л
	Пик середины цикла	5-22 мМЕ/мл		5-22 МЕ/л
	Лютеиновая фаза	2-13 мМЕ/мл		2-13 МЕ/л
	Перименопауза	20-138 мМЕ/мл		20-138 МЕ/л
	Девочки		1,00	
	2 нед	2,1-30,45 мМЕ/мл		2,1-30,45 МЕ/л
	1-18 мес	1,1-14,35 мМЕ/мл		1,1-14,35 МЕ/л
	19 мес-7 лет	0,70-3,39 мМЕ/мл		0,70-3,39 МЕ/л
	8-9 лет	0,28-5,64 мМЕ/мл		0,28-5,64 МЕ/л
	10-11 лет	0,68-7,26 мМЕ/мл		0,68-7,26 МЕ/л
	12-14 лет	1,02-9,24 мМЕ/мл		1,02-9,24 МЕ/л
	15-18 лет	0,3-10,54 мМЕ/мл	0,3-10,54 МЕ/л	

Содержание ФСГ увеличивается в конце предыдущего цикла и удерживается на высоком уровне до 7 - го дня МЦ, после чего временно снижается, а затем повторно повышается с пиком ЛГ в середине МЦ.

#### **Показания к определению содержания ФСГ в крови:**

- диагностика гипоталамо-гипофизарно-гонадных дисфункций;
- поликистоз яичников;
- нарушения МЦ различного генеза, аменорея;
- диагностика дисфункциональных маточных кровотечений;
- дифдиагностика центральных и периферических форм заболеваний женской половой системы;
- определение фаз МЦ в ходе диагностики причин бесплодия;
- оценка синдрома менопаузы;
- контроль эффективности гормонотерапии.

#### **Повышенный уровень ФСГ:**

- синдром истощения яичников;
- базофильная аденома гипофиза;
- эндометриозные кисты;
- синдромы Свайера и Шерешевского – Тернера;
- дисфункциональные маточные кровотечения (при

- персистенции фолликула);
- синдром тестикулярной феминизации;
- эктопическое выделение агентов, действующих аналогично гонадотропину (особенно при новообразованиях легких).

#### **Сниженный уровень ФСГ:**

- вторичная гипоталамическая аменорея;
- гипогонадотропный гипогонадизм (центральная форма);
- гипофизарный нанизм;
- синдромы Симмондса, Шихана, Денни -Марфана;
- гиперпролактинемия;
- синдром поликистозных яичников (атипичная форма);
- ожирение, метаболический синдром.

**2.1.2. Лютеинизирующий гормон (лютропин, ЛГ) –** регулятор МЦ и образования половых гормонов.

Гликопротеидный гонадотропный гормон, вырабатываемый в передней доле гипофиза под влиянием гонадотропинрилизинг-гормона (люлиберина) гипоталамуса и половых стероидов (отрицательная обратная связь). Секреция ЛГ в течение суток носит импульсный характер.

ЛГ стимулирует синтез эстрогенов, регулирует формирование желтого тела и секрецию прогестерона. Концентрация ЛГ изменяется в течение менструального цикла с преовуляторным пиком концентрации в середине цикла (концентрация ЛГ значительно превышает уровень ФСГ). Массированный выброс ЛГ в этот период вызывает овуляцию, образование желтого тела и перевод биосинтеза стероидов на продукцию прогестерона. В течение фолликулярной и лютеиновой фазы эстрогены оказывают отрицательное обратное влияние на выработку ЛГ. После менопаузы снижение тормозящего обратного влияния эстрогенов приводит к повышению уровня ЛГ.

При яичниковой форме бесплодия наблюдается увеличение концентраций ЛГ и ФСГ, сочетающееся с низкой концентрацией половых стероидов. Сниженные урны гонадотропинов и половых стероидов имеют место в случае гипофункции гипофиза. Важно соотношение ЛГ/ФСГ, которое в период от двух лет после наступления менархе и до менопаузы составляет от 1,5 до 2.



*Биологическая роль ЛГ* заключается в стимуляции:

- синтеза андрогенов в клетках теки фолликулов;
- действия простагландинов и протеолитических ферментов, что приводит к истончению и разрыву стенки фолликула;
- процесса лютеинизации клеток гранулёзы овулировавшего фолликула и формировании желтого тела;
- секреции прогестерона, простагландинов в клетках желтого тела;

Таблица 2.2

Показатель	Возраст	мМЕ/мл	Кэфф. пере-счета	МЕ/л
<b>Лютеинизирующий гормон (ЛГ)</b>	Взрослые женщины (>18)		1,0	
	Фолликулярная фаза	1,68-15,0 мМЕ/мл		1,68-15,0 МЕ/л
	Пик середины цикла	21,9-56,6 мМЕ/мл		21,9-56,6 МЕ/л
	Лютеиновая фаза	0,61-16,3 мМЕ/мл		0,61-16,3 МЕ/л
	Перименопауза	9,0-52 мМЕ/мл		9,0-52 МЕ/л
	Девочки		1,0	
	Пуповинная кровь	0,04-2,6 мМЕ/мл		0,04-2,6 МЕ/л
	2 нед	0,29-7,91 мМЕ/мл		0,29-7,91 МЕ/л
	1-18 мес	0,02-1,77 мМЕ/мл		0,02-1,77 МЕ/л
	19 мес-7 лет	0,03-0,55 мМЕ/мл		0,03-0,55 МЕ/л
	8-9 лет	0,02-0,24 мМЕ/мл		0,02-0,24 МЕ/л
	10-11 лет	0,02-4,12 мМЕ/мл		0,02-4,12 МЕ/л
12-14 лет	0,28-29,0 мМЕ/мл	0,28-29,0 МЕ/л		
15-18 лет	0,11-29,0 мМЕ/мл	0,11-29,0 МЕ/л		

**Показания к определению содержания ЛГ в крови:**

- диагностика гипоталамо-гипофизарно-гонадных дисфункций;
- поликистоз яичников (синдром Штейна-Левентала);
- врожденные заболевания с хромосомными абберациями (синдром Тернера);
- нарушения МЦ различного генеза, в т.ч. дисфункциональные маточные кровотечения;
- диагностика и лечение бесплодия;
- эктопическая секреция ЛГ новообразованиями;
- диагностика патологии перименопаузального периода;
- диффдиагностика центральных и периферических форм заболеваний женской половой системы;
- контроль эффективности гормонотерапии.

**Повышенный уровень ЛГ:**

- базофильная аденома гипофиза;
- синдром истощения яичников;
- синдром поликистозных яичников, эндометриоз;
- синдромы Шерешевского-Тернера, тестикулярной феминизации;
- интенсивные спортивные тренировки.

**Сниженный уровень ЛГ:**

- вторичная гипоталамическая аменорея;
- гиперпролактинемия;
- гипогонадотропный гипогонадизм (центральная форма);
- гипофизарный нанизм;
- синдромы Шихана, Симмондса, Денни-Марфана;
- синдром поликистозных яичников: атипичная форма;
- недостаточность лютеиновой фазы МЦ;
- ожирение, курение, стрессы;
- хирургические вмешательства.

**2.1.3. Пролактин (маммотропин, ПРЛ, Prolactin) -**

полипептидный гормон с молекулярной массой около 23 кДа, вырабатываемый лактотропными клетками в передней доле гипофиза. Кроме гипофиза, пролактин-синтезирующей способностью обладают децидуальная оболочка, эндометрий и некоторые другие ткани.

Секреция пролактина находится под тоническим ингибиторным контролем допамина. Эстрогены стимулируют выработку пролактина. Высокое содержание пролактина во время беременности и низкое во время менопаузы опосредованы эстроген-чувствительными механизмами. Тиреотропинрилизинг-гормон также является рилизинг-фактором для пролактина, поэтому гипер-пролактинемия может наблюдаться при гипотиреозе. Высокие дозы пролактина ингибируют секрецию гонадотропинрилизинг-гормонов и проявляют ановуляторный эффект.

У женщин наблюдается повышение уровня гормона в период полового созревания и снижение – в период менопаузы. Секреция ПРЛ имеет циркадный ритм: повышается утром и снижается к вечеру. ПРЛ является стрессовым гормоном, его содержание возрастает при повышенной нагрузке, переутомлении, психотравме.

*Биологическая роль ПРЛ* - рост и развитие молочной железы и интенсивная стимуляция лактации; у небеременных нормальный уровень ПРЛ необходим для синтеза желтым телом прогестерона.

Таблица 2.3

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Кoeff. пересчета	Единицы СИ
Пролактин (ПРЛ)	Небеременные Беременные Перименопауза	3,0-30,0 нг/мл 10,0-209,0 нг/мл 2,0-20,0 нг/мл	0,045	0,14-1,35 нмоль/л 0,45-9,4 нмоль/л 0,09-0,9 нмоль/л

### Показания к определению содержания ПРЛ в крови:

- нарушение лактации;
- диагностика причин бесплодия, менструальных расстройств, ановуляторных циклов;
- синдромы галактореи и аменореи: дифференциальная диагностика функциональной (транзиторной) гиперпролактинемии, микро- и макропролактиномы;
- выбор тактики лечения пролактиномы и других опухолей гипофиза.

### Повышенный уровень ПРЛ:

- заболевания гипоталамуса и гипофиза ;
- гипофункция щитовидной железы;
- синдром поликистозных яичников;
- опухоли, продуцирующие эстрогены;
- эктопическая секреция гормонов (лимфоцитами, эндометрием);
- аутоиммунные заболевания.

### Сниженный уровень ПРЛ:

- синдром Шихана (апоплексия гипофиза);
- истинное перенашивание беременности.

**2.1.4. Соматотропный гормон (гормон роста, соматотропин, СТГ)**– гликопротеид с молекулярной массой 22 кДа. Секретируется гонадотропными клетками передней доли гипофиза. Синтез СТГ находится под контролем: соматотропин-рилизинг фактора и соматостатина,

вырабатываемых гипоталамусом. СТГ относится к анаболическим гормонам (усиливает биосинтез белка, ДНК, гликогена), обладает лактогенной активностью. Свои биологические действия СТГ осуществляет при участии ИПФР-I. СТГ регулирует процессы роста и развитие всего организма, ускоряет рост костей и поддерживает гомеостаз глюкозы. При избытке СТГ у детей развивается гигантизм, у взрослых — акромегалия, при дефиците в период роста - карликовость.

*Биологическая роль СТГ:*

- анаболический эффект - стимуляция синтеза РНК, белков;
- увеличение содержания гликогена в мышцах;
- увеличение концентрации глюкозы в крови;
- эритропоэтический эффект;
- стимуляция секреции молока;
- стимуляция остеогенеза и хондрогенеза;
- усиления функции почек.

Таблица 2.4

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Коефф. пересчета	Единицы СИ
Соматотропный гормон (СТГ) (гормон роста)	Дети	< 13 нг/мл	46,5	< 604 пмоль/л
	Взрослые	< 5 нг/мл		< 232 пмоль/л
	После нагрузки глюкозой (75 г)	< 1 нг/мл		< 46 пмоль/л

**Показания к определению содержания СТГ:**

- задержка роста, ускоренные темпы роста;
- мышечная слабость, остеопороз;
- нарушение роста волос, усиленное потоотделение;
- склонность к гипогликемии;
- порфирия.

**Повышенный уровень СТГ:**

- гипофизарный гигантизм;
- ацидофильная аденома гипофиза (акромегалия);
- эктопическая секреция (опухоли желудка, поджелудочной железы, околощитовидной железы, легкого).

**Сниженный уровень СТГ:**

- гипофизарный нанизм;
- гипопитуитаризм;
- гиперфункция коры надпочечников (синдром Иценко-Кушинга).

**2.1.5.Тиреотропный гормон( тиреотропин, ТТГ, Thyroid Stimulating Hormone, TSH)** - гормон, регулирующий деятельность щитовидной железы, гликопротеин с молекулярной массой около 28 кДа. Синтезируется в передней доле гипофиза. Активирует продукцию и секрецию тиреоидных гормонов.

Синтез и секреция ТТГ стимулируются тиротропинрилизинг-гормоном гипоталамуса в ответ на снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов, особенно Т4.

Соматостатин и дофамин оказывают ингибирующее влияние на секрецию ТТГ, норадреналин - стимулирующее. Для ТТГ характерны суточные колебания концентрации: наивысшая - в 2-4 часа ночи, минимальная - в 17-18 часов. В I триместре беременности наблюдается временное повышение содержания Т4 и снижение уровня ТТГ, на протяжении II и III триместров уровень ТТГ возвращается к норме.

Таблица 2.5

Показатель	Возраст	мМЕ/мл	Коэфф. пересчета	МЕ/л
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Небеременные женщины	0,4-5,50 мМЕ/мл	1,00	0,4-5,50 МЕ/л
	Беременные			
	I триместр	0,3-4,5 мМЕ/мл		0,3-4,5 МЕ/л
	II триместр	0,5-4,6 мМЕ/мл		0,5-4,6 МЕ/л
	III триместр	0,8-5,2 мМЕ/мл		0,8-5,2 МЕ/л

**Показания к определению содержания ТТГ:**

- выявление гипотиреоза, диффузного токсического зоба;
- задержка умственного и полового развития;
- миопатии, сердечные аритмии, идиопатическая гипотермия;
- бесплодие, аменорея.

**Повышенный уровень ТТГ:**

- тиротропинома, базофильная аденома гипофиза;
- первичный и вторичный гипотиреоз;
- подострый тиреоидит и тиреоидит Хашимото;
- эктопическая секреция при опухолях легкого;
- тяжелый гестоз (на протяжении всей беременности).

**Сниженный уровень ТТГ:**

- токсический зоб, тиротоксическая аденома, ТТГ-независимый тиреотоксикоз;
- гипертиреоз беременных и послеродовой некроз гипофиза;
- Т3-токсикоз, латентный и транзиторный тиреотоксикоз.

**2.1.6. Адренокортикотропный гормон (АКТГ)** — полипептидный гормон, выделяемый передней долей гипофиза под влиянием тропных факторов гипоталамуса (кортикотропин-рилизинг-гормона). АКТГ — важнейший стимулятор коры надпочечников (выработку кортизола). Повышение уровня свободного кортизола в крови тормозит секрецию КРГ, а снижение его уровня активирует высвобождение КРГ гипоталамусом.

Секреция АКТГ подвержена суточным ритмам, максимальная — в 6 часов, минимальная — в 22 часа. Сильным стимулятором его выделения является стресс. Время полужизни в крови составляет 3–8 минут.

Таблица 2.6

Показатель	Условия определения	Обычные единицы	Кэфф. пересчета	Единицы СИ
АКТГ	Базальный уровень После подавления дексаметазоном	3-52 пг/мл	0,222	0,7-11 пмоль/л
		2-5 пг/мг		0,4-1,1 пмоль/л

**Показания к определению содержания АКТГ:**

- первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона);
- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- АКТГ-эктопический синдром;
- синдром Нельсона;
- посттравматические и послеоперационные состояния;
- вторичная надпочечниковая недостаточность;

- рак или аденома коры надпочечников;
- гипопитуитаризм;
- прием глюкокортикоидов.

#### **Повышенный уровень АКТГ:**

- паранеоплазматический синдром и синдром Нельсона;
- болезни Аддисона и Иценко-Кушинга;
- надпочечниковый вирилизм;
- прием АКТГ, метопирона, инсулина, вазопрессина;
- эктопическая продукция АКТГ;
- посттравматические и постоперационные состояния.

#### **Сниженный уровень АКТГ:**

- гипофункция коры надпочечников;
- опухоль коры надпочечников, выделяющая кортизол;
- применение криптогептадина;
- введение глюкокортикоидов.

## **2.2. Гормоны яичников**

### **2.2.1. Эстрогенные гормоны:**

- способствуют развитию вторичных половых признаков, матки и других отделов половой системы, а также формированию скелета по женскому типу;
- усиливают пролиферацию клеточных элементов:
  - гиперплазию мышечных элементов матки;
  - пролиферацию функционального слоя эндометрия в I фазе менструального цикла;
  - пролиферацию выводных протоков молочных желез;
  - размножение клеток эпителия влагалища;
- в матке усиливают синтез сократительного мышечного белка, увеличивают количество фосфорных соединений и гликогена, что способствует повышению тонуса, возбудимости и сократительной деятельности матки;
- повышают чувствительность миометрия к веществам, стимулирующим моторную функцию матки;
- участвуют в формировании полового чувства;
- избыток эстрогенов может угнетать выделение ФСГ

гипофизом, вызывать задержку менструации и гиперплазию эндометрия.

**Эстрон (3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он, E1)** — основной метаболит эстрадиола, хотя может образовываться и непосредственно из андрогенов путем их ароматизации. E1 имеет небольшую эстрогенную активность, синтезируется фолликулярным эпителием, при беременности - плацентой. В неизмененном виде выделяется с мочой. Велика патогенетическая роль избыточного образования E1 жировой тканью при СПКЯ, с последующей повышенной продукцией яичниками андростендиона, торможением гипофизарной секреции ФСГ и активацией секреции ЛГ.

**Эстрадиол ( 17-β-эстрадиол, 17-β-эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диол, E2)** – стероидный гормон с молекулярным весом 272,4 кДа. Синтезируется в клетках фолликулов, желтом теле и плаценте под влиянием ФСГ из андрогенов путем их ароматизации. **Ароматаза** — фермент, который также называется эстроген-синтетазой, катализирует образование ароматических C18-эстрогенов (E1 и E2) из C19-андрогенов (андростендиона и Тс). Наряду с E2 в фолликулах синтезируется E1 и E3, которые представляют собой последовательные метаболиты E2.

Эстрадиол оказывает определяющее влияние на развитие и функции половых органов и формирование вторичных половых признаков, а также на развитие яйцеклетки и регуляцию МЦ. Содержание E2 в фолликулярной фазе нарастает, достигая максимума перед овуляцией, в лютеиновой фазе – снижается, достигая промежуточного максимума в середине этой фазы.

### **Показания к определению содержания E2:**

- нарушения МЦ и их дифференциальная диагностика;
- эндокринное бесплодие и контроль за его лечением;
- нарушение полового созревания;
- контроль за индуцируемой овуляцией;
- эстрогенпродуцирующие опухоли, гинекомастия;
- остеопороз.



Таблица 2.7

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Кoeff. пересчета	Единицы СИ
<b>Эстрадиол</b>	Ранняя фолликулярная фаза	20-150 пг/мл	3,67	73-550 пмоль/л
	Поздняя фолликулярная фаза Пик середины цикла Лютеиновая фаза Перименопауза	40-350 пг/мл 150-750 пг/мл 30-450 пг/мл <20 пг/мл		147-1285 пмоль/л 550,5-2753 пмоль/л 110-1651 пмоль/л <73 пмоль/л
<b>Эстрон</b>	Ранняя фолликулярная фаза	15-150 нг/л	3,70	55,5-555 пмоль/л
	Поздняя фолликулярная фаза Лютеиновая фаза Перименопауза	100-250 нг/л 15-200 нг/л 15-55 нг/л		370-925 пмоль/л 55,5-740 пмоль/л 55,5-240 пмоль/л

### Повышенный уровень E2:

- персистенция фолликула (гиперэстрогения);
- эндометриоидные кисты яичников;
- гормоносекретирующая опухоль яичников.

### Сниженный уровень E2:

- синдром Шерешевского – Тернера, тестикулярная феминизация;
- гипогонадизм, гиперпролактинемия, гипофизарный нанизм;
- недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ);
- вирильный синдром;
- хроническое воспаление внутренних половых органов;
- угроза прерывания беременности эндокринного генеза.

**Эстриол (16 –  $\alpha$ , 17 –  $\beta$  – эстриол, E3)** – стероидный гормон с молекулярной массой около 250 кДа. У небеременных синтез E3 происходит в печени путем преобразования E2 и E1. Обладает низкой эстрогенной активностью; оказывает противоопухолевое действие; подавляет гонадотропную функцию гипофиза; стимулирует пролиферацию эпителия шейки матки, влагалища, вульвы и цервикальную секрецию. Повышенный уровень E3 оказывает антиимплантационное действие. Количественно преобладает только при беременности, когда по его уровню можно оценивать состояние фетоплацентарного комплекса.

**Показания к определению содержания ЕЗ:**

- оценка состояния фетоплацентарной системы;
- контроль за течением беременности.

**2.2.2. Прогестерон (Progesteron, PROG, ПГ)** – стероидный гормон с молекулярной массой 314,5 кДа. Синтезируется гранулярными клетками гранулезы и теки желтого тела, плацентой и корой надпочечников под влиянием ЛГ, а при беременности – ХГЧ. В крови находится как в свободном, так и в связанном с белками состоянии. Период полураспада составляет несколько минут, основная часть ПГ метаболизируется в печени и секретируется в мочу в виде прегнандиола и его соединений с глюконовой и серной кислотами.

Кроме ПГ в яичниках и надпочечниках синтезируется **17α – гидроксипрогестерон** (17 – ОНП), определение которого незаменимо для диагностики врожденной гиперплазии коркового вещества надпочечников. 17 ОНП метаболизируется печенью и выделяется с мочой в виде прегнантриола.

ПГ вызывает секреторные изменения в эндометрии, подготавливая его к имплантации зародыша; способствует сохранению беременности, подавляя активность гладкой мускулатуры матки и развитие фолликулов в яичниках; стимулирует развитие концевых секреторных отделов молочных желез; поддерживает тонус шейки матки.

Таблица 2.8

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Козфф. Пере-счета	Единицы СИ
<b>Прогестерон</b>	Фолликулярная фаза	<1,4 нг/мл	0,0318	<0,0445 нмоль/л
	Лютеиновая фаза	3,3-26,0 нг/мл		0,105-0,827 нмоль/л
	Середина лютеиновой фазы	4,4-28 нг/мл		0,140-0,890 нмоль/л
	Перименопауза	<0,7 нг/мл		<0,022 нмоль/л
	Беременность			
	I триместр	11,0-45,0 нг/мл		0,350-1,431 нмоль/л
II триместр	26,0-89,0 нг/мл	0,827-2,830 нмоль/л		
III триместр	46,0-423,0 нг/мл	1,463-13,451 нмоль/л		

### **Показания к определению содержания ПГ:**

- подтверждение овуляции;
- контроль функционирования желтого тела;
- диффдиагностика причин бесплодия, нарушений МЦ дисфункциональных маточных кровотечений;
- контроль за проводимым лечением;
- тестирование функции яичников;
- опухоли и кистозные перерождения яичников;
- наблюдение за протеканием беременности.

### **Повышенный уровень ПГ:**

- ДМК с удлинением лютеиновой фазы;
- некоторые виды вторичной аменореи;
- дисфункция фетоплацентарного комплекса;
- замедленное созревание плаценты;
- нарушение выведения прогестерона при ХПН.

### **Сниженный уровень ПГ:**

- хроническое воспаление внутренних половых органов;
- персистенция фолликула (гиперэстрогения);
- ановуляторные ДМК (снижение секреции прогестерона во II фазе МЦ);
- различные формы первичной и вторичной аменореи;
- угроза прерывания беременности эндокринного генеза;
- плацентарная недостаточность;
- задержка внутриутробного развития плода;
- истинное перенашивание.

**2.2.3. Тестостерон (Тс)** – стероидный гормон с молекулярной массой 288,4 кДа. Продуцируется корой надпочечников и яичниками в соотношении 1:1 в количестве около 1 мг/ сутки. Гормон циркулирует в крови в связанной с глобулинами форме. В печени происходит инактивация Тс и превращение его в 17 – КС.

Наряду с Тс яичники образуют  **$\Delta 4$  – андростендион ( $\Delta 4$  – АСД)** – андроген, который относится к 17 – КС и образуется корой надпочечников. В периферических тканях гормон превращается в Тс и 5 $\alpha$  – дигидро – Тс, определение которого важно в оценке периферического эффекта андрогенов.

Андрогены в женском организме служат субстратом для образования эстрогенов, а также стимулируют преовуляторный выброс ЛГ. При низком содержании в крови и

фолликулярной жидкости андрогены усиливают процесс ароматизации и образование эстрогенов. Повышение их уровня в крови (при гиперплазии коры надпочечников и при гормональноактивных опухолях) вызывают атрезию фолликула и вирилизацию женского организма.

Для оценки периферического эффекта андрогенов незаменимыми является определение в крови содержания **5 $\alpha$  – дигидротестостерона (5 $\alpha$  – дигидро – Тс).**

### **Показания к определению содержания андрогенов в крови:**

- нарушения функции половых желез и надпочечников;
- диагностика гирсутизма и вирилизма;
- синдром Клайнфельтера и другие хромосомные заболевания;
- гипопитуитаризм;
- андрогенсинтезирующие опухоли яичников, и надпочечников;
- диагностика причин ановуляции, аменореи, СПКЯ;
- сексуальные расстройства.

Таблица 2.9

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Кoeff. пересчета	Единицы СИ
<b>Тестостерон, общий</b>	Пременопауза Постменопауза	15-70 нг% 5-51 нг%	0,0347	0,52-2,43 нмоль/л 0,17-1,77 нмоль/л
<b>Тестостерон, свободный</b>	Пременопауза Постменопауза	1,0-8,5 нг/л 0,6-6,7 нг/л	3,47	3,47-29,5 пмоль/л 2,08-23,2 пмоль/л

### **Повышенный уровень Тс:**

- болезнь и синдром Иценко - Кушинга;
- адреногенитальный синдром;
- вирилизирующая опухоль яичников;
- снижение уровня ГСПС.

### **Сниженный уровень Тс:**

- нарушение продукции гонадотропных гормонов гипофиза;
- гиперпролактинемия;
- прием глюкокортикоидов;
- недостаточность надпочечников;
- гипогонадизм.

**2.2.4.Ингибин** (ингибитор связывания ФСГ) - пептид с молекулярной массой 32 кДа. Ингибин А состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ A субъединиц, ингибин В - из  $\alpha$ - и  $\beta$ B субъединиц.

Гормон синтезируется гранулезными клетками яичников. Во время беременности основным продуцирующим органом ингибина является плацента. Ингибин селективно ингибирует освобождение ФСГ из передней доли гипофиза. Повышение его активности ведет к нарушению созревания фолликулов.

**Уровень ингибина А** в начале фолликулярной фазы низкий, повышается к ее концу и достигает максимума в середине лютеиновой фазы. Через неделю с момента образования желтого тела начало его обратного развития, снижается секреция эстрадиола, прогестерона и ингибина А. Падение уровня ингибина А устраняет его блокирующий эффект на секрецию ФСГ. В ответ на повышение ФСГ формируется пул антральных фолликулов, из которых в дальнейшем разовьётся доминантный фолликул.

**Ингибин В** отражает фолликулярный рост в ответ на стимуляцию ФСГ, его уровень потенциально определяется количеством здоровых ранних антральных фолликулов. Данный показатель можно использовать в качестве прогностического при экстракорпоральном оплодотворении: концентрация ингибина В, измеренная на 3 - 5 день цикла, отражает потенциальную чувствительность яичников к индукции овуляции. Во время контролируемой стимуляции яичников определение ингибина В применяется для мониторинга фолликулярного роста. По мере старения организма и уменьшения числа созревающих фолликулов отмечается снижение концентрации ингибина В, что приводит к повышению уровня ФСГ.

В качестве маркера овариального резерва уровень ингибина В более точен, чем уровень ФСГ.

**Показания к определению содержания ингибина в крови:**

- оценка чувствительности яичников к потенциальной стимуляции овуляции;
- выявление гранулезоклеточных опухолей яичников;
- неудачные попытки ЭКО, недостаточный ответ на стимуляцию;
- бесплодие неясного генеза;

- укорочение менструального цикла;
- мажущие выделения в конце цикла;
- предоперационная подготовка (при операциях на яичниках);
- пограничные или повышенные значения ФСГ;
- менопауза.

#### **Повышенный уровень ингибина:**

- синдром поликистозных яичников;
- гранулезноклеточные опухоли яичников.

#### **Сниженный уровень ингибина:**

- возрастное снижение функции яичников;
- менопауза;
- преждевременная недостаточность функции яичников;
- удаление яичников;
- противоопухолевая химиотерапия.

**2.2.5. Антимюллеров гормон (АМГ, ингибирующее вещество Мюллера)** – димерный гликопротеин семейства  $\beta$ -трансформирующих факторов роста, продуцируется гранулёзными клетками первичных фолликулов. Максимальное количество АМГ вырабатывается в преантральных и антральных фолликулах диаметром 4 мм. После выбора доминантного фолликула экспрессия АМГ снижается и практически отсутствует при размере фолликулов более 8-9 мм, что является необходимым условием для селекции доминантного фолликула. Выделяют два основных действия АМГ на яичник: подавление первичных стадий роста фолликулов; подавление ФСГ-зависимого роста и селекции преантральных и небольших антральных фолликулов.

АМГ не находится под контролем гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и адекватно отражает количество фолликулов. Поэтому его определение считается важным маркером для определения фолликулярного резерва яичника. Пониженные значения АМГ свидетельствуют о снижении овариального резерва и овариальном старении.

Овариальный резерв пациентки по результатам тройного теста (ингибин В, АМГ и ФСГ на 3-й день цикла) позволяет прогнозировать репродуктивную функцию.

**Уровни АМГ:** низкий 0,01-0,9 нг/мл; средний 1,0-2,5 нг/мл; высокий > 2,5 нг/мл.

### **Показания к определению содержания АМГ:**

- преждевременное или замедленное половое созревание;
- становление пола в сомнительных случаях;
- исследование овариального резерва и пременопаузальных изменений у женщин;
- диагностика и контроль гранулёзоклеточного рака яичника;
- неудачные попытки ЭКО, недостаточный ответ на стимуляцию;
- бесплодие неясного генеза;
- пограничные или повышенные значения ФСГ;
- при аутотрансплантации ткани яичника;
- при химиотерапии как маркер овариальной функции;
- при оценке эффективности антиандрогенной терапии.

### **Повышенный уровень АМГ:**

- гранулёзоклеточные опухоли яичников;
- задержка полового развития;
- дефекты рецепторов ЛГ;
- нормогонадотропное ановуляторное бесплодие;
- поликистоз яичников;
- антиандрогенная терапия.

### **Сниженный уровень АМГ:**

- снижение овариального резерва;
- ожирение в позднем репродуктивном возрасте;
- менопауза;
- гипогонадотропный гипогонадизм, дисгенезия гонад;
- преждевременное половое развитие.

## **2.3. Гормоны надпочечников**

Главные гормоны коры надпочечников: **кортизол, кортикостерон и альдостерон.**

**2.3.1. Кортизол (Кр)** – глюкокортикоидный гормон, синтезируется в коре надпочечников под воздействием АКТГ. В крови кортизол связан с белками (транскортином и альбумином). Метаболизируется в печени и выделяется с мочой. Около 10% кортизола находится в плазме крови в свободной форме. Эта фракция является биологически активной формой гормона.

Кортизол участвует в защите организма при стрессе, регулирует АД, повышает концентрацию глюкозы, влияет на содержание натрия и кальция, усиливает расщепление жиров, обладает противовоспалительным эффектом (за счет способности стабилизировать мембраны лизосом, снижать проницаемость капилляров, подавлять функции Т-лимфоцитов, и высвободить интерлейкин -1 из лейкоцитов). Избыток кортизола может вызывать ожирение с отложением жира в шейно-воротниковой зоне и лице.

К основным действиям кортизола относятся:

- влияние на метаболизм белков, липидов и углеводов;
- снижение синтеза белка в клетках;
- увеличение освобождения глюкозы из печени с одновременным снижением ее потребления клетками (развитие стероидного диабета);
- мобилизация жирных кислот;
- влияние на кроветворение, метаболизм электролитов и воды;
- участие в процессах развития воспаления и аллергических реакций.

Таблица 2.10

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Кэфф . пере-счета	Единицы СИ
Кортизол	<u>Сыворотка</u> <i>Общий</i> Утром Вечером	8-25 мкг% 4-125 мкг%	27,59	221-690 нмоль/л 110-345 нмоль/л
	<i>Свободный</i> Утром Вечером	0,4-1,92 мкг% 0,2-0,9 мкг%		11-53 нмоль/л 5-25 нмоль/л
	В суточной моче	4-50 мкг/24ч	2,76	11-138 нмоль/24ч

#### Показания к определению содержания Кр в крови:

- нарушение функционирования системы гипоталамус - гипофиз - кора надпочечников;
- диагностика причин нарушений МЦ, СПКЯ, эндокринного бесплодия, невынашивания беременности;
- диагностика болезней Аддисона и Иценко - Кушинга;



- лечение эстрогенами;
- острая инфекция, шок и стрессы;
- прием амфетамина;
- злокачественные заболевания с эктопической секрецией Кр (опухоли легких, поджелудочной железы, тимуса);
- аутоимунные и аллергические заболевания;
- длительное лечение кортикостероидами.

#### **Повышенный уровень Кр:**

- базофильная аденома гипофиза;
- синдром Иценко - Кушинга;
- аденома, опухоли, гиперплазия надпочечников;
- сочетанная форма синдрома поликистозных яичников;
- гипотиреоз, гипертиреозидные состояния;
- гипогликемия, ожирение.

#### **Сниженный уровень Кр:**

- гипопитуитаризм;
- болезнь Аддисона;
- адреногенитальный синдром;
- врожденная недостаточность коры надпочечников.

**2.3.2. Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)** – андроген, относящийся к 17 - кортикостероидам; секретируется сетчатой зоной коры надпочечников. У него короткий период полураспада, а концентрация в крови максимальна в утренние часы. ДГЭА катаболизируется в андростендиол, Тс и 5 $\alpha$ -дигидро - Тс.

ДГЭА является очень чувствительным показателем активности синтеза андрогенов в надпочечниках. Он незаменим для определения источника гиперандрогенемии: надпочечники или яичники. При одновременном увеличении уровня тестостерона и ДГЭА причина гиперандрогении – надпочечники. Рост уровня ДГЭА коррелирует с развитием вторичных половых признаков.

Информативнее является определение **ДГЭА - сульфата**, поскольку его абсолютное содержание в крови в 300 раз выше, чем у ДГЭА. Длительный период полураспада, отсутствие суточного ритма секреции и связывание с транспортными белками крови позволяют использовать его в качестве специфического маркера андрогенной надпочечниковой недостаточности.

Таблица 2.11

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Кэфф. Пересчета	Единицы СИ
<b>Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)</b>	Женщины <6 лет 6-8 лет 8-10 лет 20 лет и > Перименопауза	20-130 нг% 20-275 нг% 31-345 нг% 160-800 нг% 30-450 нг%	0,347	0,7-4,5 нмоль/л 0,7-9,5 нмоль/л 1,1-12,0 нмоль/л 5,6-27,8 нмоль/л 1,0-15,6 нмоль/л
<b>ДГЭА-сульфат (ДГЭА-С)</b>	Женщины 6-9 лет 10-11 лет 12-14 лет 15-17 лет 18-30 лет 31-50 лет 51-60 лет 61-83 лет	<140 мкг% 15-260 мкг% 20-535 мкг% 35-535 мкг% 45-380 мкг% 12-379 мкг% <245 мкг% <115 мкг%	0,0272	<3,81 мкмоль/л 0,40-7,10 мкмоль/л 0,54-14,6 мкмоль/л 0,95-14,6 мкмоль/л 1,22-10,3 мкмоль/л 0,33-10,3 мкмоль/л <6,7 мкмоль/л <3,1 мкмоль/л

### Показания к определению содержания ДГЭА – сульфата:

- дифдиагностика заболеваний яичников и надпочечников: при повышении Тс, одновременное возрастание ДГЭА указывает на надпочечниковую причину гиперандрогении;
- опухоли надпочечников;
- остеопороз;
- диагностика причин аменореи, бесплодия, гирсутизма;
- задержка полового созревания; раннее половое созревание.

### Повышенный уровень ДГЭА – С:

- адреногенитальный синдром;
- опухоли коры надпочечников, эктопические АКТГ – продуцирующие опухоли;
- болезнь Кушинга ( гипоталамо – гипофизарный нанизм);
- дисфункция плаценты;
- гирсутизм ( при нормальном показателе — заболевание не связано с патологией надпочечников).

### Сниженный уровень ДГЭА – С:

- прием препаратов гестагенового ряда.

**2.3.3. Альдостерон (Ал)** – гормон, участвующий в регуляции содержания натрия путем увеличения его реабсорбции в дистальных канальцах почек.

Альдостерон вызывает задержку натрия и хлора в организме, и усиливает экскрецию калия. При недостаточной концентрации альдостерона натрий не реабсорбируется и в больших количествах выводится с мочой. Основными факторами, стимулирующими синтез и высвобождение альдостерона, являются: АКТГ, ангиотензин II, калий, снижение почечного кровотока.

**Показания к определению содержания Ал в крови:**

- синдром Конна;
- диагностика надпочечниковой недостаточности;
- дифдиагностика первичного и вторичного гиперальдостеронизма;
- дифдиагностика причин артериальной гипертензии;
- диагностика почечной недостаточности.

Таблица 2.12

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Козфф. пере-счета	Единицы СИ
<b>Альдостерон</b>	Плазма(натошак) Потребление натрия 300 ммоль/сут Лежа Стоя В надпочечниковой вене	3-9 нг% 4-30 нг%  200-400 нг%	27,7	83-250 пмоль/л 111-831 пмоль/л  5500-11000 пмоль/л
	Моча Нормальное потребление натрия (100-300 ммоль/сут)  Взрослые После приема флудрокортизона или в/в инфузии физиологического раствора	   ≤2,3-21 мкг/сут  ≤0,5 мкг/сут		

**Повышенный уровень Ал:**

- гиповолемиа;
- гипонатриемия;
- ортостатизм.

Его избыток в крови проявляется увеличением концентрации натрия и снижением – калия.

**Сниженный уровень Ал:**

- гиперволемиа;
- гипернатриемия.

**2.4. Гормоны щитовидной железы**

**2.4.1. Трийодтиронин (Т<sub>3</sub>)** – отвечает за действие гормонов щитовидной железы на органы мишени. Большая часть Т<sub>3</sub> образуется вне щитовидной железы, в основном в печени, путем активного отщепления йода. Поэтому концентрация Т<sub>3</sub> в крови в большей мере отражает состояние периферических тканей, чем секреторную деятельность щитовидной железы. Т<sub>3</sub> обладает более высокой метаболической активностью, чем Т<sub>4</sub>, но его эффект менее продолжителен.

Таблица 2.13

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Коефф . Пере-счета	Единицы СИ
<b>Трийодтиронин (Т<sub>3</sub>)</b>	Дети 10-13 лет 14-18 лет Взрослые	123-211 нг% 97-186 нг% 60-181 нг%	0,0154	1,89-3,25 нмоль/л 1,49-2,86 нмоль/л 0,92-2,79 нмоль/л
<b>Т<sub>3</sub> свободный</b>	Дети 10-13 лет 14-18 лет Взрослые	335-480 пг% 287-455 пг% 230-420 пг%	15,4	5,2-7,4 пмоль/л 4,4-7,0 пмоль/л 3,5-6,47 пмоль/л

**Показания к определению содержания Т<sub>3</sub> в крови:**

- дифдиагностика заболеваний щитовидной железы;
- мониторинг заместительной терапии.

**Повышенный уровень Т<sub>3</sub>:**

- тиротропинома, токсический зоб;
- тиреоидиты, изолированный Т<sub>3</sub> – токсикоз;

- тиреотоксическая аденома щитовидной железы;
- Т4 – резистентный гипотиреоз;
- послеродовая дисфункция щитовидной железы;
- ТТГ – независимый тиреотоксикоз;
- миеломы с высоким уровнем IgG;
- синдром резистентности к тиреоидным гормонам.

#### **Сниженный уровень Т3:**

- синдром эутиреоидного больного;
- первичная надпочечниковая недостаточность;
- хронические заболевания печени;
- первичный, вторичный, третичный гипотиреоз.

**2.4.2. Тироксин (Т4)** – основной гормон, который секретируется щитовидной железой; играет важную роль в обмене веществ и влияет на гипоталамо – гипофизарную регуляторную систему щитовидной железы. Т4 является результатом взаимодействия двух молекул 3,5 – дийодтирозина, связывается тиреоглобулином и остается в клетках фолликулов щитовидной железы, откуда выделяется под действием ТТГ. Большая часть тироксина циркулирует в крови в связанном с белками виде.

Таблица 2.14

Показатель	Возраст	Обычные единицы	Козфф. пересчета	Единицы СИ
Тироксин (Т <sub>4</sub> )	до 20 лет	5,6-14,9 мкг%	12,87	72,1-191,8 нмоль/л
	>20 лет	5,6-13,7 мкг%		72,1-176,3 нмоль/л
	Беременность			
	I триместр	8,0-17,1 мкг%		103-220,1 нмоль/л
II триместр	8,0-17,8 мкг%	103-229,1 нмоль/л		
III триместр	8,0-20,1 мкг%	103-258,7 нмоль/л		
Т <sub>4</sub> свободный	до 20 лет	0,8-2,0 нг%	12,87	10,3-25,7 пмоль/л
	Взрослые	0,8-2,7 нг%		10,3-34,7 пмоль/л
	Беременность			
	I триместр	0,7-2,0 нг%		9,0-25,7 пмоль/л
II триместр	0,5-1,6 нг%	6,4-20,6 пмоль/л		
III триместр	0,5-1,6 нг%	6,4-20,6 пмоль/л		

#### **Показания к определению содержания Т4 в крови:**

- диагностика гипер- и гипотиреоза;
- мониторинг супресс - терапии ТТГ.

#### **Повышенный уровень Т4:**

- тиреотропинома, токсический зоб, токсическая аденома;

- тиреоидиты;
- синдром резистентности к тиреоидным гормонам;
- ТТГ - независимый тиреотоксикоз;
- Т4 - резистентный гипотиреоз;
- послеродовая дисфункция щитовидной железы;
- хориокарцинома;
- миеломы с высоким уровнем IgG;
- порфирия, ожирение.

#### **Сниженный уровень Т4:**

- первичный гипотиреоз (эндемический зоб, аутоиммунный тиреоидит, неопластические процессы в щитовидной железе);
- вторичный гипотиреоз (синдром Шихана, воспалительные процессы в области гипофиза);
- третичный гипотиреоз (черепно - мозговые травмы, воспалительные процессы в области гипоталамуса).

## **2.5. Гормоны фетоплацентарного комплекса и специфические белки беременности**

**2.5.1. Эстриол (неконъюгированный эстриол, Е3, Free Estriol)** является эстрогеном, преобладающим в крови и моче беременных женщин. Большая часть циркулирующего эстриола является продуктом фетоплацентарного комплекса, образуясь из предшественника (16- $\alpha$ -гидроксидегидроэпи-андростерона), синтезируемого в надпочечниках плода и превращаемого в эстриол печенью плода и плацентой. Уровень этого гормона является показателем состояния фетоплацентарного комплекса. Эстриол увеличивает кровоток в сосудах матки и способствует развитию протоков молочных желез во время беременности. Свободный эстриол (неконъюгированный) составляет около 9% от его общего количества. Максимум эстриола наблюдается на 36 неделе беременности. Постоянно низкий или быстро снижающийся уровень эстриола указывает неблагоприятное состояние плода. Угрожающим считается снижение уровня свободного эстриола более чем на 40%. Комбинированное определение свободного эстриола, хорионического гонадотропина (ХГЧ) и альфа-фетопротеина

(АФП) во втором триместре беременности (между 14 и 20 неделями беременности) является маркером нарушений развития плода («тройной тест»).

### Показания к определению ЕЗ :

- возраст матери старше 35 лет; возраст отца старше 45 лет; семейное носительство хромосомных болезней; пороки развития у предыдущих детей;
- радиационное облучение одного из супругов, прием цитостатиков или антиэпилептических препаратов;
- диагностика состояния фетоплацентарного комплекса (с 12-15 недель беременности): привычное невынашивание; обнаружение при УЗИ маркеров ПН ( кальцинаты в плаценте, гипотрофия плода и т. д.); экстрагенитальная патология (сахарный диабет, гипертензия); перенашивание, резус-конфликт, подозрение на гипоплазию надпочечников плода и анэнцефалию.

Таблица 2.15

Показатель	Неделя беременности	нг/мл	Двуплодная беременность	нг/мл
<b>Эстриол</b>	12 нед	0,3 - 1,0 нг/мл;	22-23 нед	3-18 нг/мл;
	13 нед	0,3 - 1,1 нг/мл;	24-25 нед	3-20 нг/мл;
	14 нед	0,4 - 1,6 нг/мл;	26-27 нед	4-21 нг/мл;
	15 нед	1,0 - 4,4 нг/мл;	28-29 нед	4-22 нг/мл;
	16 нед	1,4 - 6,5 нг/мл;	30-31 нед	5-25 нг/мл;
	17 нед	1,5 - 6,6 нг/мл;	32-33 нед	6-39 нг/мл;
	18 нед	1,6 - 8,5 нг/мл;	34-35 нед	7-39 нг/мл;
	19 нед	1,9 - 11,0 нг/мл;	36-37 нед	9-38 нг/мл;
	20 нед	2,1 - 13 нг/мл;	38-39 нед	13-40 нг/мл.
	21 нед	2,6 - 14,0 нг/мл;		
	22-23 нед	2,7-16 нг/мл;		
	24-25 нед	2,9-17 нг/мл;		
	26-27 нед	3,0-18,0 нг/мл;		
	28-29 нед	3,2-20,0 нг/мл;		
	30-31 нед	3,6-22,0 нг/мл;		
	32-33 нед	4,6-23,0 нг/мл;		
	34-35 нед	5,1-25,0 нг/мл;		
	36-37 нед	7,2-29,0 нг/мл;		
	38-39 нед	7,8-37,0 нг/мл;		
	40-42 нед	8,0-39,0 нг/мл.		

**Повышенный уровень ЕЗ:**

- многоплодная беременность;
- крупный плод;
- заболевания печени;
- резкий подъем при угрозе преждевременных родов.

**Сниженный уровень ЕЗ:**

- плацентарная недостаточность;
- угроза прерывания беременности ;
- пузырный занос;
- переносимая беременность;
- анэнцефалия плода, выраженные пороки развития ЦНС, синдром Дауна, врожденные пороки сердца, гипоплазия надпочечников плода ;
- внутриутробная инфекция;
- прием беременной глюкокортикоидов, антибиотиков.

**2.5.2. Хорионический гонадотропин человека (свободный бета-ХГЧ, free beta-HCG) -**

человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ), гормон из класса гликопротеинов, вырабатывается хорионом или опухолями из зародышевых клеток. Состоит из двух субъединиц:  $\alpha$  и  $\beta$ . Субъединица альфа включает 92 аминокислоты (она гомологична  $\alpha$ -субъединице гормонов ЛГ, ФСГ и ТТГ). Субъединица бета, содержащая 145 аминокислот, специфична для ХГЧ. С помощью этого теста можно подтвердить наличие беременности уже на 6-10 день после имплантации эмбриона.

*Биологическая роль ХГЧ* заключается в сохранении желтого тела во время беременности и влиянии на продукцию стероидных гормонов. Концентрация в сыворотке и моче общего ХГЧ в I триместре беременности возрастает экспоненциально, удваиваясь приблизительно за 40-48 часов, достигая максимума к 8-12 неделе, а начиная с 10-12 недели падает до значений 1/5-1/20 от максимальных концентраций, после чего наступает плато. Комбинированное определение ХГЧ, свободного эстриола и АФП во втором триместре беременности ("тройной тест") обладает ценностью при оценке риска хромосомных аномалий плода. В трофобластических опухолях имеет место повышенная выработка ХГЧ синцитиотрофобластными клетками .



### Показания к определению ХГЧ:

- маркер беременности: ранняя диагностика беременности, установление гестационного возраста, выявление эктопической беременности, угрозы прерывания беременности, неразвивающейся беременности, динамическое наблюдение за течением беременности;
- онкомаркер: выявление и мониторинг ХГЧ-секретирующих опухолей плацентарного, овариального и тестикулярного происхождения;
- аменорея;
- оценка полноты оперативного прерывания беременности;
- диагностика и контроль эффективности лечения трофобластических заболеваний (хорионэпителиомы, пузырного заноса);
- динамическое наблюдение после перенесенного трофобластического заболевания.
- пренатальная диагностика (входит в состав «тройного теста» вместе с АФП и свободным эстриолом).

Таблица 2.16

Показатель	мМЕ/мл	Медиана (мМЕ/мл)	
<b>бета-ХГЧ</b>	Небеременные женщины	0,1;	
	Беременные женщины		
	3 недели	5,8 - 71,2;	17,5;
	4 недели	9,5 - 750;	141;
	5 недель	217 - 7138;	1398;
	6 недель	158 - 31795;	3339;
	7 недель	3697 - 163563;	39759;
	8 недель	32065 - 149571;	90084;
	9 недель	63803 - 151410;	106257;
	10 -11 недель	46509 - 186977;	85172;
	12 -13 неделя	27832 - 210612;	66676;
	14 неделя	13950 - 62530;	34440;
	15 недель	12039 - 70971;	28962;
	16 неделя	9040 - 56451;	23930;
	17 неделя	8175 - 55868;	20860;
	18 недель	8099 - 58176.	19817

### **Повышенный уровень ХГЧ**

#### ***У небеременных женщин:***

- хорионкарцинома, рецидив хорионкарциномы;
- пузырный занос, рецидив пузырного заноса;
- новообразования ЖКТ (в т.ч. колоректальный рак), легких, почек, матки и т.д;
- исследование проведено в течение 4-5 суток после аборта;
- прием препаратов ХГЧ.

#### ***У беременных женщин:***

- многоплодная беременность;
- пролонгированная беременность;
- несоответствие реального и предполагаемого срока беременности;
- ранний токсикоз беременных;
- сахарный диабет у матери;
- хромосомная патология плода;
- прием синтетических гестагенов.

### **Сниженный уровень ХГЧ**

#### ***У беременных женщин:***

- внематочная беременность;
- неразвивающаяся беременность;
- угроза прерывания (уровень гормона снижается прогрессивно, более чем на 50% от нормативного значения);
- хроническая плацентарная недостаточность;
- истинное перенашивание беременности;
- антенатальная гибель плода (во II-III триместрах).

### **Ложноотрицательные результаты (необнаружение ХГЧ при беременности):**

- тест проведен слишком рано;
- внематочная беременность.

**2.5.3. Протеин-А плазмы, ассоциированный с беременностью (Pregnancy-associated plasma protein, PAPP-A).** ПАПП-А – белок плазмы, вырабатываемый во время беременности плацентой, представляет собой гликопротеин. Производится в огромных количествах трофобластом и высвобождается в кровоток матери.

Сывороточные уровни этого белка возрастают с увеличением срока беременности, что наиболее выражено во второй половине беременности. Показано, что снижение уровня ПАПП-А во время беременности напрямую связано с хромосомными аномалиями плода.

#### **Показания к определению ПАПП-А :**

- скрининговое обследование беременных для оценки риска хромосомных аномалий плода в I триместре беременности (11-12 недели) (синдромы Дауна (трисомия 21), Эдвардса (трисомия 18), Корнелии де Ланге);
- угроза выкидыша беременности в малых сроках;
- тяжелые осложнения беременности в анамнезе для решения вопроса о целесообразности прерывания данной беременности по абсолютным показаниям);
- возраст женщины старше 35 лет;
- наличие двух и более самопроизвольных;
- перенесенные в период, предшествующий беременности, бактериальные и вирусные (гепатит, краснуха, герпес, цитомегаловирус) инфекции;
- наличие в семье ребенка с болезнью Дауна, другими хромосомными болезнями, ВПР;
- наследственные заболевания у ближайших родственников;
- радиационное облучение или другое вредное воздействие на одного из супругов до зачатия.

Таблица 2.17

Показатель	Беременные женщины мМЕ/мл
<b>ПАПП-А (РАРР-А)</b>	11 неделя беременности-1337 мМЕ/мл 12 неделя беременности-1919 мМЕ/мл 13 неделя беременности-2926 мМЕ/мл 14 неделя беременности-4358 мМЕ/мл

**2.5.4. Альфа-фетопротеин ( $\alpha$ -Fetoprotein, AFP, АФП)** является белком, который синтезируется преимущественно в печени плода. Концентрация АФП во время беременности постепенно увеличивается от уровня 0,2 нг/мл примерно до 250 нг/мл на 32 неделе беременности. Уровни МоМ АФП выше при беременности, связанной с

открытыми дефектами нервной трубки и, в среднем, ниже при наличии синдрома Дауна (трисомия 21) и Эдвардса (трисомия 18).

### Показания к определению АФП:

- пренатальная диагностика врожденных аномалий плода (дефект нервной трубки, синдромы Дауна, Эдвардса).

Таблица 2.18

Показатель	нг/мл	Медиана нг/мл	Коефф. Пере-счета	Медиана МЕ/мл
АФП (AFP)	Не беременные 7,0; Беременные I триместр 5 – 9,0;		0,83	
	14 неделя 14,54 – 71,73;	27,9 нг/мл		23,1 МЕ/мл
	15 неделя 18,16 – 89,92;	30,9 нг/мл		25,6 МЕ/мл
	16 неделя 21,19 – 120,76;	36,1 нг/мл		29,9 МЕ/мл
	17 неделя 24,82 – 148,91;	40,4 нг/мл		33,5 МЕ/мл
	18 неделя 25,45 – 167,0;	48,3 нг/мл		40,0 МЕ/мл
	19 неделя 28,45 – 192,49.	54,8 нг/мл		45,5 МЕ/мл

### Повышенный уровень АФП

#### *Пренатальная диагностика патологии развития плода:*

- открытые дефекты развития нервной трубки (анэнцефалия, spina bifida);
- пупочная грыжа, атрезия пищевода или 12-типерстной кишки;
- синдром Меккеля (комплекс наследственных аномалий: поли- и синдактилия, гипоспадия, эписпадия, эктопия мочевого пузыря, кистомы почек, печени, поджелудочной железы);
- некроз печени плода вследствие вирусной инфекции.

#### *Экстрагенитальная патология:*

- состояния, сопровождающиеся регенеративными процессами в печени – хронический гепатит и цирроз печени;
- алкогольное поражение печени.

### Сниженный уровень АФП:

- синдромы Дауна (трисомия 21) и Эдвардса (трисомия 18) (после 10 недель беременности);
- смерть плода, самопроизвольный выкидыш;
- пузырный занос, хорионэпителиома;
- неправильно определенный большой срок беременности.

### 2.5.5. Плацентарный лактоген (хориомаммотропин, хорионический соматотропин, ПЛ)

Представляет собой полипептид из 190 аминокислот. Обладает лактотропной, соматотропной и лютеотропной активностью. Вырабатывается синцитиотрофобластом плаценты. 90% секретируемого гормона поступает в кровь беременной и только 10% попадает в амниотическую жидкость и к плоду. Плацентарный лактоген регулирует метаболические процессы в организме матери, направленные на обеспечение роста и развития плода. Определение уровня ПЛ на любом этапе беременности может служить диагностическим тестом для оценки функции плаценты и состояния плода.

#### Показания к определению ПЛ:

- оценка состояния плаценты и мониторинг развития нормальной беременности;
- диагностика плацентарной недостаточности;
- оценка перспектив развития плода при его задержке развития;
- оценка состояния плаценты и мониторинг развития беременности при экстрагенитальной патологии;
- диагностика трофобластических заболеваний – пузырного заноса и хорионкарциномы (чем выше степень злокачественности, тем ниже уровень плацентарного лактогена по отношению к хорионическому гонадотропину).

Таблица 2.19

Показатель	Недели беременности	мг/л
ПЛ	до 20 недель беременности	0,05-1,0
	21-22 недели беременности	1,5-3,0
	23-26 недели беременности	2,5-5,0
	27-30 недели беременности	4,0-6,5
	31-34 недели беременности	5,0-8,0
	35-38 недели беременности	5,5-9,5
	39-42 недели беременности	5,0-7,0

**Повышенный уровень ПЛ:**

- многоплодная беременность;
- наличие резус-конфликта в системе мать-плод;
- крупная плацента у женщин сахарнымдиабетом.

**Сниженный уровень ПЛ:**

- угроза спонтанного аборта;
- плацентарная недостаточность;
- риск для плода в сроке > 30 недель гестации (дистресс плода, задержка его развития);
- пузырный занос, хорионкарцинома.

## **ГЛАВА 3**

# **ДРУГИЕ МЕТОДЫ ГОРМОНОДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

### **3.1. Общее клиническое обследование**

**Жалобы** больных часто касаются нарушений менструального цикла, болей, связанных с менструациями или возникающих вне цикла, а также на невынашивание беременности или бесплодие. Нередко возникают жалобы на усиленный рост волос, прибавку в весе, что предшествует или совпадает с нарушениями МЦ, а также характерные жалобы для эндокринопатий: головная боль, утомляемость, сердцебиение, потливость, снижение либидо и т.д.

**Наследственная предрасположенность** имеет значение при возникновении ряда заболеваний: бесплодия, синдрома поликистозных яичников, эндометриоза, миомы матки, гирсутизма, нарушений менструального цикла. Имеет значение наличие по линии отца или матери нервно-психических заболеваний, эндокринной патологии, доброкачественных и злокачественных опухолей, нарушения жирового обмена, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.

**Соматический анамнез.** Изучение соматического анамнеза включает в себя детские инфекции и экстрагенитальные заболевания, а также оперативные вмешательства в период полового созревания девочки, которые нередко вызывают нарушение нейроэндокринной регуляции и менструальной функции в последующем.

**Специальный анамнез** – менструальная, половая, детородная и выделительная функции.

**Гинекологические заболевания.** Перенесенные заболевания, оперативные вмешательства на гениталиях, диагностические и лечебные процедуры (искусственные аборт, биопсия шейки матки, диагностические

выскабливания, гистеросальпингография, гидротубации, лечение патологии шейки матки и т.д.), наличие инфекций.

**Оценка телосложения, характера распределения жировой ткани, состояния кожных покровов, оволосения**

**Телосложение.** Андрогены стимулируют остеосинтез и обеспечивают скачок роста в начале пубертатного периода. Эстрогены ускоряют окостенение зон роста трубчатых костей и способствуют прекращению роста. Евнухоидное строение тела характерно для задержки полового развития. 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. При гипоестрогении различного генеза характерно раннее развитие остеопороза.

**Жировая ткань** – не только мишень для половых гормонов, но и место синтеза андрогенов 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) – отношение веса в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Нормальным для женщины репродуктивного возраста считается ИМТ 20-25;

превышение ИМТ до

26-30 – I степень ожирения;

31-35 – II степень ожирения;

36-40 – III степень ожирения;

более 40 –IV степень ожирения.

Характер ожирения определяется соотношением окружности талии к окружности бедер ОТ/ОБ. Если этот показатель менее 0,85 – характер ожирения женский, если более 0,85 – мужской (андроидный или висцеральный), при этом жировая ткань располагается в основном в области большого сальника. При ожирении мужского типа возрастает риск развития метаболического синдрома, для которого постоянными признаками являются гипертензия, инсулинорезистентность, гипергликемия,



гиперхолестеринемия. Для висцерального ожирения характерна гиперандрогения, вследствие которой возникают нарушения менструальной и репродуктивной функции.

**Кожные покровы.** При осмотре следует отметить сухость, жирность кожи, наличие акне, повышение ее пористости, пигментации, наличие кровоизлияний, стрии у рожавших и, особенно, у нерожавших женщин.

Недостаток глюкокортикоидов является причиной гиперпигментации кожи и слизистых оболочек, особенно на сосках, в ладонных бороздах, на участках тела, подвергающихся давлению и трению. Отечность лица, утолщенные губы и язык, грубая и шершавая кожа указывают на наличие гипотиреоза. При тиреотоксикозе наблюдается нервозность, тремор рук, тонкая и влажная кожа и выпячивание глазных яблок. При снижении продукции гормонов щитовидной железы и стероидных гормонов – кожа бледная, гладкая, сухая и без волосяного покрова. При первичном гипопитуитаризме отмечается низкорослость и отсутствие вторичных половых признаков и оволосения. У больных с дисгенезией гонад на теле выявляется множество веснушек и пигментных пятен [13].

**Характер оволосения.** При изучении характера оволосения выделяют – гипертрихоз и гирсутизм. Гипертрихоз – чрезмерный рост волос на конечностях, спине, голове. Гирсутизм – избыточное оволосение лица, груди, спины, конечностей и лобка по мужскому типу, связанное с избыточной продукцией андрогенов в организме женщины. Оценка степени оволосения проводится по шкале Ferriman и Galway (1961) и рассчитывается для каждой этнической группы индивидуально.

**Молочные железы** – составная часть единой репродуктивной системы, находятся под непосредственным влиянием стероидных гормонов. Уточняются жалобы на болезненность, нагрубание, отек молочных желез, время их появления, связь с менструальным циклом или его нарушениями. Степень развития молочных желез определяется по шкале Tanner (табл.3.1).

Таблица 3.1

**Степень развития молочных желез (Tanner, 1962)**

Степень развития молочной железы	Описание молочной железы
I степень	Возвышение соска над грудью
II степень	Соски и ареола слегка приподняты
III степень	Ареола и железы слегка приподняты
IV степень	Ареола и сосок возвышаются над молочной железой
V степень	Ареола сливается с контуром железы, сосок возвышается над общим контуром железы и ареолы

Мануальное исследование включает в себя сначала поверхностную пальпацию молочных желез, а затем глубокую. Определяется консистенция молочных желез, ее симметричность, наличие уплотнений и их характер. Особое внимание следует уделять наличию узловых образований: размер, плотность, однородность, количество, подвижность, связь с подлежащими тканями, кожей. Обязательным является обследование аксиллярных зон с целью выявления увеличенных лимфатических узлов.

При пальпации сосков определяется наличие выделений и их характер (бесцветные, сукровичные, гнойные, выделение молозива). Уточняется время появления выделений и их возможные причины.

Галакторея оценивается по классификации ВОЗ (1993):

**I степень** – умеренное выделение молозива при пальпации;

**II степень** – выделение молозива струей при пальпации;

**III степень** – спонтанное выделение молозива.

**Гинекологическое обследование** позволяет оценить характер оволосения гениталий (мужской, женский), особенности развития больших и малых половых губ, размеры и форму клитора, цвет и складчатость слизистой оболочки влагалища, форму и состояние шейки матки, характер и количество выделений из влагалища. Так, гипоплазия наружных половых органов, бледно-розового цвета слизистая

оболочка влагалища, лишенная складчатости, и отсутствие роста волос на лобке могут указывать на гипогонадизм. Гипоплазия больших половых губ, увеличение размеров клитора, наличие уrogenитального синуса, рост волос по мужскому типу указывают на наличие различных видов гиперандрогении. При гипоэстрогении складчатость влагалища может отсутствовать, выделения скудные, слизь густая, в небольшом количестве.

При бимануальном исследовании уточняют размеры, расположение и подвижность матки, патологические изменения яичников и придатков, их размеры, болезненность. Оценивают состояние ретроклиновидных связок и заднего свода влагалища с целью выявления наружного генитального эндометриоза, в частности, ретроцервикального.

### **3.2. Тесты функциональной диагностики деятельности яичников**

**Симптом растяжения шейечной слизи** позволяет судить о продукции эстрогенов яичниками. Максимальное растяжение слизистой нити из цервикального канала приходится на момент овуляции и достигает 10–12 см.

**Феномен папоротника (кристаллизации)** основан на способности шейечной слизи при высушивании кристаллизироваться. Интенсивность кристаллизации зависит от уровня эстрогенов и проявляется максимально во время овуляции, а в лютеиновую фазу уменьшается, вплоть до полного исчезновения перед месячными.

**Симптом «зрачка»** также зависит от продукции эстрогенов яичниками. При двухфазном менструальном цикле наружное отверстие шейечного канала с 5-го дня цикла начинает расширяться и заполняться слизью, достигая максимума к моменту овуляции. Во второй фазе цикла на фоне повышения выработки прогестерона наружный маточный зев начинает постепенно закрываться, а слизь в его просвете исчезает.

**Цервикальное число по Insler** дает комплексную оценку уровня эстрогенной насыщенности (табл. 3.2).

Таблица 3.2

**Подсчет цервикального числа (в баллах) [20]**

Параметры цервикальной слизи	Баллы	Характеристика параметров
Количество слизи	0	0 мл
	1	0,1 мл
	2	0,2 мл
	3	0,3 мл
Вязкость	0	Густая липкая
	1	Вязкая
	2	Маловязкая
	3	Водянистая
Кристаллизация	0	Нет
	1	Атипичный рисунок
	2	Первичные и вторичные ветви папоротника
	3	Третичные и четвертичные ветви папоротника
Растяжимость слизи	0	Менее 1 см
	1	1 – 4 см
	2	5 – 8 см
	3	9 см и более
Клеточность слизи	0	Более 11 клеток
	1	6 – 10 клеток
	2	1 – 5 клеток
	3	Отсутствуют

Показатели цервикального числа от 0 до 8 баллов указывают на низкую эстрогенную насыщенность, от 9 до 11 баллов – на умеренную, а от 12 до 15 баллов – на высокую эстрогенную насыщенность.

**Тест базальной температуры** зависит от фазы менструального цикла. При овуляторном цикле с полноценной первой и второй фазами базальная температура повышается на 0,5°C непосредственно после овуляции и держится на таком уровне 12–14 дней. Подъем температуры обусловлен влиянием прогестерона на центр терморегуляции. При недостаточности второй фазы цикла гипертермическая фаза продолжается менее 8–10 дней, температура поднимается ступенеобразно или периодически падает ниже 37°C. При ановуляции температурная кривая остается монофазной. Ложноположительный результат (повышение базальной температуры при отсутствии желтого тела) может быть при острых и хронических инфекциях, при изменениях ЦНС.

**Кожно-аллергический тест** основан на появлении аллергической реакции на внутрикожное введение – (эстрогенов или прогестерона) в периоды насыщенности организма одним из этих гормонов. Для проведения теста в кожу внутренней поверхности предплечья вводят 0,02 мл 0,1% масляного р-ра эстрадиола бензоата или 0,02 мл 2,5% масляного р-ра прогестерона. При максимальном содержании в организме того или иного гормона возникает гиперемия и увеличение папулы до 10–12 мм.

**Гормональная кольпоцитология.** В мазках из влагалища различают четыре вида клеток: 1) базальные; 2) парабазальные; 3) промежуточные; 4) поверхностные. По соотношению указанных эпителиальных клеток судят о функциональном состоянии яичников, так как созревание этих клеток находится под контролем эстрогенных гормонов. Мазки берут каждые 3–5 дней в течение 2–3-х менструальных циклов. При аменорее и опсоменорее мазки следует брать один раз в неделю. Содержимое для кольпоцитологии берут из бокового свода влагалища, так как в заднем своде оно смешано с секретом шейных желез. Кольпоцитологическое исследование не проводят при воспалении влагалища и маточном кровотечении.

*Различают следующие типы влагалищных мазков:*

*I тип* – мазок состоит из базальных клеток и лейкоцитов – резкая эстрогенная недостаточность;

*II тип* – мазок состоит из парабазальных клеток, встречаются отдельные промежуточные и базальные клетки, лейкоциты – значительная эстрогенная недостаточность;

*III тип* – обнаруживаются преимущественно промежуточные клетки, единичные парабазальные и поверхностные клетки, что свидетельствует о легкой эстрогенной недостаточности;

*IV тип* – мазок состоит из поверхностных клеток, единичных промежуточных; базальные клетки и лейкоциты отсутствуют – достаточная эстрогенная насыщенность.

**Индекс созревания** представляет собой процентное соотношение основных видов клеток влагалищного мазка – базальных (вместе с парабазальными), промежуточных и

поверхностных. У взрослой женщины сразу после завершения менструации он равен 0/85/15, во время пика эстрогенной насыщенности отклоняется вправо и равен 0/30/70 или 0/10/90, а перед месячными возвращается к исходному уровню 0/80/20. Недостаточность эстрогенов определяется крайне левым соотношением: 60/40/0 или даже 100/0/0.

*Кариопикнотический индекс (КПИ)* – это отношение числа поверхностных клеток с пикнотическим ядром к общему числу поверхностных клеток, выраженное в процентах. Во время фолликулярной фазы КПИ составляет 25–30%, при овуляции – 60–80%, в прогестероновой фазе – 25–30%.

### **3.3.Функциональные пробы с лекарственными препаратами**

Проведение функциональных проб позволяет уточнить функциональное состояние различных отделов репродуктивной системы и выяснить резервные возможности гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, яичников и эндометрия [3,6,18].

#### **3.3.1. Пробы для установления уровня поражения гипоталамо - гипофизарной системы**

*Проба с гонадолиберин*ом – определяются исходные концентрации ЛГ и ФСГ, вводится агонист гонадолиберина (декапептил-дейли) в дозе 100 мкг внутривенно. Проба считается положительной, если в ответ на введение препарата концентрации ЛГ и ФСГ увеличиваются не менее чем в 2-3 раза на 30-45 минуте исследования. Положительная проба свидетельствует о сохранности гипофизарных и поражений гипоталамических структур. При отрицательной пробе диагностируется поражение гипофиза.

*Проба с люлиберин*ом – проводится для прицельного выявления причин сниженной выработки ЛГ. В/в вводят 100 мкг синтетического аналога люлиберина (гонадорелина). До начала введения препарата и через 15, 30, 60 и 120 мин. после введения через постоянный катетер из локтевой вены берут кровь для определения ЛГ. При положительной пробе к 60-й мин. содержание ЛГ нарастает до цифр,

соответствующих овуляции, что указывает на сохраненную функцию передней доли гипофиза и нарушение функции гипоталамических структур.

*Проба с кломифеном* – основана на способности кломифена связывать рецепторы эстрогенов в гипоталамусе, что в норме приводит к компенсаторному усилению выработки гонадолиберина и, соответственно, гонадотропинов. Пробу проводят после месячных или менструальноподобной реакции, вызванной проведением эстроген-прогестероновой пробы. Кломифен в дозе 100 мг в день (2 табл) назначается с 5-го по 9-й день от начала менструальноподобной реакции. Результаты контролируются либо определением ФСГ, ЛГ и эстрадиола в плазме крови до начала исследования и на 5-6-й день после окончания приема препарата, либо по базальной температуре и появлению менструальноподобной реакции через 25–30 дней после приема кломифена. Положительная проба (повышение уровня гонадотропинов и эстрадиола в 2 раза, двухфазная базальная температура) указывает на сохраненную функциональную активность гипоталамуса, гипофиза и яичников. Отрицательная проба (отсутствие увеличения концентрации эстрадиола, гонадотропинов в плазме крови, монофазная базальная температура) свидетельствует о нарушении функциональной чувствительности гипофиза к ГнРГ.

Отрицательная проба на кломифен и положительная на гонадолиберин указывают на то, что снижение секреции ФСГ и ЛГ возникает в результате патологии отдельных гипоталамических ядер.

### **3.3.2. Проба для оценки способности яичников отвечать на действие гонадотропинов передней доли гипофиза**

*Проба с гонадотропинами* – позволяет оценить способность яичников отвечать на стимуляцию гонадотропинами ростом фолликулов. Используют пергонал (содержит по 75 мг ФСГ и ЛГ). Первые 3 дня вводят по 150 МЕ/день, затем – по 225–300 МЕ/день (всего для пробы используется 25 ампул препарата). Если после курса введения пергонала уровень эстрадиола в крови возрастает

до 500 мкг/мл и больше, тесты функциональной диагностики свидетельствуют об увеличении насыщенности эстрогенами и при УЗИ видны полостные фолликулы, проба считается положительной. Если же после введения 25 ампул пергонала не обнаруживаются признаки активности яичников, можно констатировать их функциональную несостоятельность.

### **3.3.3. Пробы для выяснения формы аменореи (яичниковой или маточной)**

*Проба с гестагенами.* Пробу проводят с целью установления степени дефицита эстрогенов и прогестерона при заболеваниях репродуктивной системы, сопровождающихся аменореей. В течение 7–10 дней вводят внутримышечно 1 мл 1% (10 мг) масляного раствора прогестерона в сутки ежедневно или 1 мл 2,5% (25 мг) масляного раствора прогестерона через день (всего 3 инъекции), или 2 мл 12,5% (250 мг) раствора 17-ОПК одновременно (2 ампулы по 125 мг). Можно применять также утрожестан per os по 200 мг/сутки или норколут, дуфастон по 10 мг/сутки 7–10 дней. Появление менструальноподобной реакции через 2–4 дня после отмены прогестерона или через 10–14 дней после введения 17-ОПК указывает на умеренный дефицит эстрогенов и значительный – гестагенов. Отрицательная проба может указывать на глубокую недостаточность эстрогенов или органические изменения в эндометрии.

*Проба с эстрогенами и гестагенами.* Проводится с целью исключения (или подтверждения) маточной или яичниковой формы аменореи. Больной в течение 21 дня вводят один из эстрогенных препаратов в/м (эстрадиола бензоат по 1 мл 0,1% р-ра) или внутрь этинилэстрадиол (микрофоллин по 0,05 мг 1 р/сут) или конъюгированные эстрогены (премарин, эстрофеминал по 625 мг в день) или 17 $\beta$ -эстрадиол (эстрофем). С 17 по 21 день приема эстрогенов дополнительно назначают препарат прогестерона (как в пробе с гестагенами). Наступление менструальноподобной реакции свидетельствует о выраженном дефиците эндогенных эстрогенов; отрицательный результат указывает на маточную форму аменореи.



### **3.3.4. Пробы для оценки секреции пролактина (при гиперпролактинемии)**

#### ***Стимулирующие пробы***

*Проба с тиролиберином* (прямым стимулятором секреции ПРЛ аденогипофизом) – проводится утром. В локтевую вену устанавливают постоянный катетер и берут кровь для определения исходного уровня ПРЛ. Внутривенно струйно вводят 500 мкг тиролиберина. Повторный забор крови производят через 15-30-45-60 мин. после введения препарата. Если максимальное повышение уровня ПРЛ более чем на 50% происходит на 15-30-й мин. после введения препарата – положительная. Снижение максимального уровня гормона или отсутствие его подъема после введения тиролиберина свидетельствует о недостаточной секреции ПРЛ аденогипофизом. Наибольшее значение проба с имеет при проведении дифференциальной диагностики между функциональной и органической гиперпролактинемией.

*Проба с метоклопрамидом(Мк)*. Стимулирующий эффект Мк (блокатора рецепторов дофамина в гипоталамусе) проявляется в результате подавления эндогенного дофамина и прекращения его ингибирующего влияния на секрецию ПРЛ. Проводятся аналогично пробе с тиролиберином. Утром через внутривенный катетер вводится 10 мг Мк. Забор крови для определения уровня ПРЛ производится до и через 15-30-45 мин. после введения препарата. Положительная реакция – повышение уровня ПРЛ более чем на 50% на 15-30-й минуте пробы. Отрицательная или слабоположительная проба указывает на поражение лактотрофов или снижение их резервных возможностей (у больных с пролактиномами).

#### ***Подавляющая проба***

*Проба с бромкриптином* основана на способности препарата подавлять избыточную секрецию ПРЛ, стимулируя рецепторы дофамина в гипоталамусе и повышая его уровень в организме. Назначается однократно в дозе 2,5 мг в сутки. Забор крови из вены для определения уровня ПРЛ производится ч/з 1-2-3 ч после приема препарата. Снижение уровня гормона более чем на 50% уже через один час свидетельствует о положительной реакции и функциональном

генезе заболевания. Отсутствие снижения уровня ПРЛ – аргумент в пользу гиперпролактинемии опухолевого генеза.

### **3.3.5. Пробы для выяснения источника гиперандрогенемии (яичники или надпочечники)**

*Пробы с дексаметазоном* - проводятся для установления причины гиперандрогении у женщин с признаками вирилизации, в первую очередь для исключения опухоли надпочечников. Проба основана на способности дексаметазона подавлять выделение АКТГ передней долей гипофиза, вследствие чего тормозятся образование и выделение андрогенов надпочечниками.

*Малая дексаметазоновая проба:* дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 ч. (2 мг/сут) в течение 3 суток, общая доза 6 мг. За 2 дня до приема препарата и на следующий день после его отмены определяют содержание в плазме крови тестостерона, 17-ОН-прогестерона и ДГЭА. Если такая возможность отсутствует, определяют содержание в суточной моче 17-КС. При снижении названных показателей по сравнению с исходными более чем на 50–75% проба считается положительной, что указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов. Снижение показателей менее чем на 25–30% означает яичниковое происхождение андрогенов.

При отрицательной малой пробе у женщин с проявлениями вирилизации проводят *большую дексаметазоновую пробу:* прием дексаметазона по 2 мг (4 табл. по 0,5 мг) каждые 6 часов, в течение 3-х суток (общая доза 24 мг). Контроль исследования проводится так же, как и при малой дексаметазоновой пробе. Отрицательный результат пробы – отсутствие снижения уровня андрогенов в крови или моче – указывает на вирилизирующую опухоль надпочечников.

*Проба с ХГЧ и дексаметазоном* - используется в дифференциальной диагностике различных форм гиперандрогении. На протяжении 5 дней назначают дексаметазон по 1 мг 4 р/сут. На 4-й и 5-й дни вводят ХГЧ в/м в дозе 1500 ЕД/м<sup>2</sup> поверхности тела. На 3-й и 5-й дни пробы повторно исследуют концентрацию Тс в крови и экскрецию 17-КС с мочой. Снижение уровня тестостерона и 17-КС на 3-й день пробы на 50% и более указывает на надпочечниковую

природу гиперандрогении, а повышение обоих показателей на 40% и более на 5-й день пробы (в сравнении с 3-м днем) свидетельствует о яичниковой природе гиперандрогении.

### 3.4. Экспресс-тесты

Тест-полоски давно и успешно используются во всем мире. Они просты, удобны и быстры в применении, не требуют больших материальных затрат. Принцип их действия состоит в том, что при погружении теста в физиологическую жидкость она начинает мигрировать вдоль мембраны по принципу тонкослойной хроматографии. Вместе с жидкостью движутся и антитела с красителями. Если в этой жидкости присутствует исследуемый антиген (гормон), то происходит его связывание как с первичным, так и с вторичным типом антител. При этом происходит накопление антител с красителем вокруг антител, жестко иммобилизованных в тест-зоне, что проявляется в виде яркой темной полосы. Несвязавшиеся антитела с красителем мигрируют далее вдоль полоски и неизбежно взаимодействуют с антителами в контрольной зоне, где и наблюдается вторая темная полоса. Взаимодействие (и темная полоса) в контрольной зоне должно проявляться всегда (если анализ проведен правильно), независимо от присутствия исследуемого антигена в физиологической жидкости. Результаты определяются визуально.

*Иммунохроматографический быстрый тест на беременность* предназначен для качественного определения ХГЧ в моче. Этот гормон появляется в моче уже через 8 дней после оплодотворения. Тест-полоска смачивается мочой пациентки. Если в моче присутствует ХГЧ, он связывается с фиксированными антителами (две полоски); если ХГЧ отсутствует, то антитела связываются только с латексными частицами в контрольной зоне (одна полоска). Результат проявляется уже через 2–5 мин. Достоверность теста 98%.

*Диагностика внематочной беременности.* Во время беременности в норме содержание интактного ХГЧ составляет 90% от общего количества ХГЧ, а модифицированного ХГЧ – приблизительно 10%. Внематочная беременность характеризуется тем, что почти весь ХГЧ представлен его

интактной формой, а содержание модифицированного ХГЧ очень малое относительно его количества при нормальной беременности. Этот факт и был положен в основу современных иммунохроматографических тестов для диагностики внематочной беременности.

*Контроль периода овуляции* основан на определении лютеинизирующего гормона в моче или слюне женщины. Пик лютеинизирующего гормона достигает максимальных значений за 24–48 часов перед овуляцией, что и определяется экспресс-тестами. Способность яйцеклетки к оплодотворению составляет примерно 24–30 часов, поэтому «опасными» для зачатия считают 4 дня после появления положительного теста. Используя этот тест, женщина может планировать свои отношения с партнёром для повышения или, наоборот, снижения вероятности забеременеть.

*Определение менопаузы.* Угасающая функция репродуктивной системы сопровождается снижением выработки прогестерона, а затем эстрадиола и ингибина. Это в свою очередь стимулирует синтез фолликулостимулирующего гормона. Поэтому в качестве диагностического критерия климактерического синдрома наиболее важным и значимым является определение повышенного уровня ФСГ. Выявление высокой концентрации ФСГ важно также для аргументированного назначения гормональной терапии в пременопаузе и постменопаузе, для определения ранней и преждевременной менопаузы, выявления овариального резерва после гистерэктомии, при бесплодии и подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

### **3.5. Сроки определения гормонов в зависимости от фаз менструального цикла**

Для получения достаточно полной информации о состоянии нейрогуморальной регуляции МЦ следует выбрать ключевые гормональные показатели: 7-й день МЦ является наиболее показательным сроком для определения большинства гормонов, т.к. в этот период их содержание в крови стабильно и не подвержено индивидуальным колебаниям. В этот период необходимо назначить

определение в крови уровней ФСГ, ЛГ, эстрогенов ( $E_2$ ), ПРЛ, Тс, ДГЭА и/или ДГЭА-сульфата, Кр, 17-ОНП, 11-дезоксид-Кс; на 14-й день целесообразно определение ЛГ,  $E_2$  и ПГ; на 21-й ФСГ и ПГ.

По приросту уровня ФСГ на 7-й день по сравнению с 21-м (в норме – в 2–3 раза) можно судить об адекватности центральной регуляции фолликулогенеза.

Прирост уровня  $E_2$  на 14-й день по сравнению с 7-м днем (в норме в 5–6 раз) указывает на нормальное развитие фолликула.

Прирост уровня ЛГ на 14-й день по сравнению с 7-м днем (в 8–10 раз) свидетельствует об адекватной центральной стимуляции овуляции.

Увеличение уровня ПГ на 21-й по сравнению с 14-м (в 4–5 раз) указывает на нормальное созревание желтого тела.

Содержание ПРЛ, Тс и Кр в динамике МЦ меняется мало и составляет, соответственно, 3.2–13.4 нг/мл, 0.3–5.4 нмоль/л и 220.1–509.0 нмоль/л.

Таблица 3.3

### Гормональные исследования при нарушениях менструального цикла

Гормон	Рекомендуемые дни для исследований			Характеристики нормального МЦ	Примечание
	7 день МЦ (середина фолликул инвой фазы)	14 день МЦ (середина МЦ)	21 день МЦ (середина лютеиново й фазы)		
ФСГ	+		+	$\frac{ФСГ_7}{ФСГ_{21}} = 2-3$	Свидетельствует об адекватной центральной регуляции фолликулогенеза
ЛГ	+	+		$\frac{ЛГ_{14}}{ЛГ_7} = 8-10$	Свидетельствует об адекватной центральной стимуляции овуляции
$E_2$	+	+		$\frac{Эстрадиол_{14}}{Эстрадиол_7} = 5-6$	Указывает на нормальное развитие фолликула
ПГ		+	+	$\frac{Прогестерон_{21}}{Прогестерон_{14}} = 4-5$	Указывает на нормальное созревание желтого тела

ПРЛ	+		+		Необходим для синтеза желтым телом прогестерона. Повышенное содержание ПРЛ подавляет стероидогенез и обуславливает ановуляцию.
Тс	+				Образуется в коре надпочечников и яичниках в соотношении 1:1. В женском организме служит субстратом для образования эстрогенов.
ДГЭ А-С	+				Оценка андрогенной и надпочечниковой секреции
Кр	+				Определяют при НМЦ, СПКЯ, эндокринного бесплодия, болезнях Аддисона и Иценко-Кушинга
17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон	+				Образуется в яичниках и надпочечниках. Используется в диагностике гиперплазии коркового вещества надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы.

### 3.6. Инструментальные методы обследования в гинекологической эндокринологии

**3.6.1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) –** неинвазивный инструментальный метод, показан всем больным с нарушениями менструальной или репродуктивной функции. Важно проведение исследования перед назначением гормональных методов терапии с целью выявления образований малых размеров, не диагностируемых при гинекологическом исследовании, особенно у пациенток с

ожирением. Выполнение УЗИ принципиально важно для определения патологических изменений эндометрия. Разработаны ультразвуковые нормативы, характерные для различных периодов жизни женщины, на которые следует ориентироваться при обследовании пациенток (табл.3.4, 3.5).

Таблица 3.4

### Толщина эндометрия (М - эхо), в мм

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

Таблица 3.5

### Нормальные размеры матки и яичников у девочек, девушек и женщин репродуктивного возраста

Возраст, годы	Длина матки, см	Ширина матки, см	Переднезадний размер матки, см	Объем яичника, см <sup>3</sup>
2-7	3,19±0,8	1,5±0,05	0,9±0,7	1,7±0,25
8-9	3,5±0,06	1,7±0,06	1,1±0,04	2,5±0,3
10-11	4,9±0,2	2,0±0,1	1,5±0,1	3.3±0,2
14-16	Длина тела 4,25±0,01 Длины шейки 2,57±0,03	3,8±0,8	2,82±0,1	6,9±0,3
17-19	Длина тела 4,8±0,11 Длина шейки 2,6±0,1	4,1±0,1	3,3±0,04	8,8±0,4
Женщины репродуктивного возраста	Длина тела (без шейки) 3,6-5,9	4,6-6,2	2,8-4,2	5,7±0,4 (до 9)

### 3.6.2. Рентгенологические исследования

Рентгенологическое исследование формы, размеров и контуров турецкого седла используется для диагностики опухоли гипофиза. Сагиттальный размер турецкого седла в

среднем равен 12 мм (колебание от 9 до 15 мм), вертикальный – 9 мм (колебание от 7 до 12 мм). Соотношение высоты и длины турецкого седла называется индексом седла, который изменяется в процессе роста организма.

Симптомы опухоли гипофиза: остеопороз и истончение костных стенок седла (атрофия); тотальный остеопороз стенок седла без изменений структуры костей свода черепа; неровность участка внутреннего контура костной стенки седла, частичное или тотальное истончение передних и задних клиновидных отростков, симптом двойных контуров. При подозрении на опухоль гипофиза по данным рентгеновского исследования проводят компьютерную томографию черепа.

Компьютерная томография (КТ) основана на изменении интенсивности рентгеновского излучения при прохождении через ткани различной плотности. Данный метод диагностики позволяет получить продольное изображение исследуемой области, срезы в сагитальной и фронтальной или в любой заданной плоскости. КТ дает полное пространственное представление об исследуемом органе, патологическом очаге, количественную информацию о плотности определенного слоя, что позволяет судить о характере поражения. Минимальная величина патологического очага, определяемого при КТ, равна 0,5–1 см. КТ области турецкого седла позволяет выявить небольшие опухоли гипофиза, расположенные интраселлярно, не деформирующие стенки турецкого седла.

### **3.6.3. Гистероскопия (ГС) проводится при:**

- дисфункциональных маточных кровотечениях;
- нарушении ритма менструаций;
- внутриматочной патологии (в т.ч. гиперплазии эндометрия, аденомиозе, миоме матки);
- бесплодии, привычном невынашивании..

В I фазу цикла ГС проводится при подозрении на субмукозную миому матки и аденомиоз. При подозрении на гиперпластические процессы эндометрия процедура назначается на любой день цикла, при внутриматочных сращениях – накануне менструации. При бесплодии «неясного генеза» или недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) ГС показана на 6-7-й день подъема базальной



температуры. После ГС проводится раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала.

Гистероскопическая картина в норме: стенки матки ровные, эндометрий в стадии пролиферации тонкий, бледно-розового цвета с мелкими, точечными кровоизлияниями. В фазе секреции эндометрий утолщен, с образованием складок желтоватого цвета. Устья маточных труб в виде овальных отверстий в углах матки.

**3.6.4. Лапароскопия** – метод, позволяющий диагностировать ряд причин нарушения менструальной и репродуктивной функции (наружный генитальный эндометриоз, кисты яичников, опухоли матки и придатков, трубно-перитонеальная патология). При проведении операции обращается внимание на качество и количество перитонеальной жидкости, состояние яичников, проходимость, конфигурацию и цвет маточных труб, состояние фимбрий, эндосальпинкса (тубоскопия). Важной является оценка состояния брюшины малого таза, наличие на ней эндометриоидных гетеротопий, дефектов брюшины.

### **3.6.5. Оценка минеральной плотности костной ткани**

*Денситометрия* – неинвазивный метод оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Для ее проведения используют одно- и двухэнергетические фотонные денситометры (источник–радиоизотоп), одно- и двухэнергетические рентгеновские денситометры, компьютерный томограф, ультразвуковой денситометр. Одноэнергетические денситометры позволяют оценивать МПКТ в одном участке скелета – чаще в дистальном отделе передплечья. Двухэнергетическая абсорбциометрия используется для измерения МПКТ осевого скелета (поясничные позвонки, проксимальный отдел бедренной кости) и периферических участков. В рентгеновской денситометрии при сканировании производится измерение площади проекции исследуемого участка ( $\text{см}^2$ ) и содержание минерала (г), из которых далее вычисляют МПКТ ( $\text{г}/\text{см}^2$ ).

**3.6.6. Гистологическое исследование эндометрия** является весьма точным методом оценки функции яичников. Получить материал для исследования можно путем выскабливания полости матки или аспирации эндометрия наконечником Пайпеля [21]. Для оценки деятельности яичника следует сопоставить полученную гистологическую картину (фазы регенерации, пролиферации, секреции) с днем менструального цикла.

### **3.7. Оценка овариального резерва**

Овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула и ооцита, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки. Применительно к методам стимуляции функции яичников полноценный овариальный резерв обеспечивает адекватный ответ яичника на введение индукторов овуляции [15].

**О снижении овариального резерва (ОР) свидетельствуют:**

- *перенесенные операции на яичниках;*
- *укорочение МЦ по сравнению с ранее имевшейся длительностью;*
- *повышение уровня ФСГ на 2-3-й день МЦ:*
  - 3-8 МЕ/л – норма;
  - 8-10 МЕ/л – умеренно сниженный ОР;
  - 10-12 МЕ/л – низкий ОР;
  - 12-15 МЕ/л – очень низкий ОР;
  - >15 МЕ/л – практически отсутствующий ОР;
- *увеличение соотношения ФСГ/ЛГ;*
- *снижение уровня ингибина В;*
- *уменьшение уровня антимюллерова гормона (АМГ)– точного маркера овариального возраста; АМГ жестко коррелирует с числом антральных фолликулов, величиной пула примордиальных фолликулов и снижается с возрастом женщины.*

Уровни АМГ: низкий 0,01-0,9 нг/мл; средний 1,0-2,5 нг/мл; высокий >2,5 нг/мл;

- *снижение объема яичника* (на 2-3-й день МЦ) <8 см<sup>3</sup>;
- *уменьшение числа антральных фолликулов* (на 2-3-й день МЦ) меньше 5 в каждом яичнике.

### **Простая клиническая оценка ОР:**

- *высокий овариальный резерв:*

- возраст пациентки <30 лет;
- уровень ФСГ на 2-3-й день МЦ <8 МЕ/л;
- число антральных фолликулов на 2-3 день МЦ >10 в каждом яичнике;
- объем яичника >12 см<sup>3</sup>;

- *низкий овариальный резерв:*

- возраст >35 лет;
- уровень ФСГ >10 МЕ/л;
- число антральных фолликулов <5 в каждом яичнике;
- объем яичников <8 см<sup>3</sup>;

- *очень низкий овариальный резерв:*

- возраст старше 40 лет;
- уровень ФСГ >15 МЕ/л;
- число антральных фолликулов <5 в каждом яичнике;
- объем яичников <3 см<sup>3</sup>.

## ГЛАВА 4

# ЧАСТНАЯ ГОРМОНОДИАГНОСТИКА В ГИНЕКОЛОГИИ

### 4.1. Аменорея

Параметрами нормального менструального цикла являются:

- его регулярность;
- длительность кровотечения 3-7 дней;
- интервал между кровотечениями 21-35 дней;
- кровопотеря до 80-140 мл.

**Аменорея** – отсутствие менструации в течение 3 и более месяцев у женщин в возрасте 16–45 лет. Аменорея не самостоятельное заболевание, а симптом не только нарушения регуляции репродуктивной функции на различных уровнях, но и других нейроэндокринных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований.

Аменорея подразделяется на физиологическую и патологическую; первичную и вторичную; истинную, ложную и фармакологическую.

*Физиологическая аменорея* – отсутствие менструаций, обусловленное физиологическими периодами жизни женщины: до менархе, при беременности, лактации и в постменопаузе.

*Патологическая аменорея* – возникает в результате генетических нарушений, на фоне врожденной или приобретенной гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой патологии и заболеваний органов-мишеней (влагалище, матка, шейка матки).

*Первичная аменорея* – состояние, при котором отсутствие спонтанных менструаций продолжается весь период жизни женщины (менструаций никогда не было).

*Вторичная аменорея* – когда прекращение менструаций на 3 месяца и более произошло после предшествующего наличия менструальной функции.

*Истинная аменорея* – отсутствие менструаций, вызванное наличием изменений в системе органов, регулирующих менструальный цикл.

*Ложная аменорея* (криптоменорея) – отсутствие выделения менструальной крови из-за механического препятствия оттоку, при наличии циклических изменений в яичниках, эндометрии и др. органах.

*Фармакологическая аменорея* – индуцирована приемом препаратов, которая ожидаема и обратима.

**Первичная аменорея** по уровню поражения подразделяется:

- гипоталамический гипогонадизм;
- гипофизарный гипогонадотропный гипогонадизм;
- аменорея яичникового генеза;
- маточная форма аменореи;
- ложная аменорея;
- аменорея при заболеваниях надпочечников и ЩЖ.

**Вторичная аменорея** по уровню поражения классифицируется:

- гипоталамического генеза;
- гипофизарного генеза;
- яичникового генеза;
- маточная форма аменореи;
- ложная аменорея;
- аменорея при заболеваниях надпочечников и ЩЖ;
- аменорея при тяжело протекающих соматических заболеваниях.

Гормональное исследование включает в себя определение уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола, ДГЭА, ДГЭА-С по фазам менструального цикла (см. таблицу 3.3). При необходимости – определение концентраций ТТГ, Т4своб., антител к тиреоглобулину, СТГ, АКТГ, антимюллерова гормона, ингибина В, инсулина.

Гормональные пробы: с гонадолиберинами, кломифеном, гонадотропинами, прогестероновою, циклическая проба с эстроген-гестагенными препаратами, с метоклопрамидом, бромкриптином, дексаметазоном и др. (подробнее – раздел 3.3).

Таблица 4.1

## ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ

Уровень поражения	Причины первичной аменореи	Изменения уровня гормонов
<p style="text-align: center;"><b>Гипогонадотропный гипогонадизм</b></p> <p>Общие диагностические признаки: резко снижен уровень ФСГ и ЛГ (&lt;1 МЕ/л и 2,5 МЕ/л).</p> <p>Выделяют степени тяжести гипогонадотропного гипогонадизма:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>легкая степень</i>: уровень гонадотропинов - ФСГ- 21,6 МЕ/л, ЛГ – 5,8 МЕ/л, эстрадиол – меньше 30 пг/мл. Проба с прогестероном и люлиберинот – положительная, с клостильбегитом – отрицательная;</li> <li>• <i>умеренная степень</i>: ФСГ – 1,3 МЕ/л, ЛГ – 2 МЕ/л, эстрадиол – меньше 20 пг/мл. Проба с прогестероном и клостильбегитом – отрицательная, с люлиберинот – положительная;</li> <li>• <i>тяжелая степень</i>: ФСГ – ниже 1,0 МЕ/л, ЛГ – 1,8 МЕ/л, эстрадиол – меньше 10 пг/мл. Все пробы отрицательные.</li> </ul>		
<p><b>Гипоталамического генеза</b> (гипоталамический гипогонадизм)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Колмена</li>   <li>• синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха (адипозогенитальная дистрофия)</li>   <li>• болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена</li>   <li>• синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля</li> </ul>	<p>снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона, гонадотропиновая проба положительная;</p> <p>снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона, гонадотропиновая проба положительная;</p> <p>снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона, СТГ, ТТГ, гонадотропиновая проба положительная;</p> <p>снижение уровня ФСГ, ЛГ, ТТГ, эстрогенов, прогестерона, гонадотропиновая проба положительная;</p>

<p><b>Гипофизарного генеза</b> (гипогонадотропный гипогонадизм):</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гипофизарный нанизм</li>   <li>• гигантизм</li>   <li>• гипофизарный евнухоидизм</li> </ul>	<p>снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона, СТГ, гонадотропиновая проба положительная;</p> <p>относительно снижается ФСГ, ЛГ, эстрогены, прогестерон, содержание СТГ резко повышено;</p> <p>снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона,</p>
--	--	--

<b>Гипергонадотропный гипогонадизм</b>		
<p>Общие диагностические признаки: содержание ФСГ и ЛГ в крови повышено (&gt; 25 МЕ/л), особенно это касается ФСГ (индекс ФСГ/ЛГ, как правило, &gt; 3.0), тогда как Е2 и Пг – снижено (соответственно, до 0,01-0,03 нмоль/л и 0,5-1,0 нмоль/л). Содержание Прл, Кр, андрогенов – в норме.</p>		
<p><b>Яичникового генеза</b> (гонадный)</p>	<p>Дисгенезия гонад:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• типичная форма (синдром Шерешевского–Тернера)</li>   <li>• чистая форма (синдром Свайера)</li>   <li>• смешанная форма</li>   <li>• рефрактерные яичники (в т.ч. склерокистозные)</li> </ul>	<p>значительно повышен уровень гонадотропных гормонов и снижена концентрация яичниковых, гонадотропиновая проба отрицательная;</p> <p>высокий уровень гонадотропных гормонов, снижение уровня эстрогенов, прогестерона; гонадотропиновая проба отрицательная;</p> <p>высокий уровень ФСГ, ЛГ, снижение уровня эстрогенов, прогестерона; повышение в крови и экскреции Тс, ДГЭА-с и других андрогенов (в 1,5-2 раза) и увеличение 17-КС в моче; гонадотропиновая проба отрицательная;</p> <p>повышение свободного и связанного Тс, ДГЭА и ДГЭА-С, ЛГ (&gt;10 МЕ/л), сниженный уровень ФСГ, инсулинорезистентность.</p>

<b>Периферическая форма</b> (энзимный дефект синтеза гормонов)	Синдром тестикулярной феминизации (полная форма, неполная форма) (синдром Мориса).	ФСГ и Прл в норме, Тс-повышен.
<b>Маточная форма аменореи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Рокитанского-Кюстнера</li> <li>• агенезия матки.</li> </ul>	
<b>Ложная аменорея</b>	врожденные пороки развития наружных и внутренних половых органов.	
<b>Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• врожденный адреногенитальный синдром</li> <li>• врожденный гипотироз.</li> </ul>	<p>увеличение концентрации 17-кортикостероидов (после пробы с глюкокортикоидами – нормализуется), тестостерона и его предшественников;</p> <p>высокий уровень ТТГ, уменьшение уровня трийодтиронина и тироксина.</p>

Таблица 4.2

**ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ**

<b>Уровень поражения</b>	<b>Причины вторичной аменореи</b>	<b>Изменения уровня гормонов</b>
<i>Диагностическое значение имеет снижение до базального уровня и ниже секреции ФСГ, ЛГ (до 0,5-3 МЕ/л) при отсутствии колебаний их содержания в крови в течении МЦ. Содержание эстрогенов и Пг снижено (Е2 – 0,1нмоль/л, Пг – 1,5 нмоль/л),отсутствуют колебания концентрации этих гормонов в течении 1-2 месяцев.</i>		
<b>Гипоталамический гипогонадизм</b>		
<b>Гипоталамического генеза</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• психогенная</li> <li>• при нервной анорексии</li> <li>• при дефиците массы тела</li> </ul>	снижение уровня ЛГ и ФСГ, эстрадиола в крови, проба с гонадотропином положительная;



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при ложной беременности</li> <li>• при чрезмерных физических нагрузках</li>   <li>• нейрообменно-эндокринный синдром</li>   <li>• синдром Морганьи-Стюарта-Мореля</li> </ul>	<p>выброс больших доз АКТГ, эндорфинов и нейротрансмиттеров, уменьшение синтеза и выделения гонадолибериновых гонадотропинов;</p> <p>повышение уровней АКТГ, кортизола, тестостерона, 17-КС, определение толерантности к глюкозе (толерантность снижена).</p>
<b>Гипогонадотропный гипогонадизм</b>		
<p>По снижению уровня в крови ФСГ и ЛГ выделяют степени гипогонадотропной аменореи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>легкой степени</i> – содержание в крови гонадотропных гормонов составляет: ЛГ – 3-10 МЕ/л, ФСГ – 1-4 МЕ/л, Е2 – менее 0,01 нмоль/л;</li> <li>• <i>выраженной степени</i> – снижение содержания гормонов выражено в большей степени – ЛГ – менее 1,0 МЕ/л, Е2 – менее 0,01 нмоль/л.</li> </ul>		
<b>Гипофизарного генеза</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Шихана</li>   <li>• синдром «пустого» турецкого седла</li>   <li>• синдром Симмондса</li>   <li>• синдром Марфана</li> </ul>	<p>снижение уровня ФСГ, ЛГ и Прл, АКТГ, ТТГ, эстрадиола, Пг, кортизола, ТЗ, в крови (при введении топных гормонов уровень в крови повышается);</p> <p>снижение уровня тропных гормонов гипофиза, гонадотропиновая проба положительная;</p>

<p><b>Гипофизарный гиперпролактинемический гипогонадизм</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• функциональная гиперпролактинемия</li> <li>• синдром Киари-Фроммеля</li> <li>• синдром Аргонса-дельКастильо</li> <li>• синдром Форбса-Альбрихта</li> </ul>	<p>пролактин в крови на 5–7 день МЦ (при неопухоловом генезе– не более 3000 мЕД/л, при опухолях – более 4000 мЕД/л), ФСГ и Е2 понижены;</p> <p>Прл повышен, ФСГ, ЛГ и Е2 – понижены;</p> <p>Прл повышен, ФСГ, ЛГ и Е2 – понижены;</p> <p>Прл повышен, ФСГ, ЛГ и Е2 – понижены;</p>
<p><b>Аменорея при опухолях гипофиза, не вырабатывающих пролактин</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• акромегалия;</li> <li>• болезнь Иценко-Кушинга</li> </ul>	<p>гиперфункцией СТГ гипофизом;</p> <p>избыточная продукция АКТГ гипофизом и кортикостероидов.</p>
<p><b>Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза</b></p>		<p>снижение уровня эстрогенов, гонадотропинов</p>
<p><b>Яичникового генеза (гонадный)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром истощения яичников</li> <li>• синдром резистентных яичников (синдром Сэвиджа)</li> <li>• болезнь поликистозных яичников; (подробнее - см.раздел 4.5)</li> </ul>	<p>концентрация ФСГ и ЛГ повышена в 5–10 раз, уровень эстрогенов снижен (Е2 меньше 0,01 нмоль/л), АМГ ниже 0,01-0,9 нг/мл, конц. ингибина В – резко снижена. Прл на нижней границе нормы. Отсутствие реакции на пробы с гонадолиберинами и гонадотропинами указывает на необратимые изменения в яичниках. Проба с Пг отрицательная.</p> <p>уровень ФСГ и ЛГ повышен умеренно (ФСГ- в 2 раза, ЛГ- в 1,5 раза), уровень эстрадиола– на нижней границе нормы (до 0,1-0,2 нмоль/л), .Прл - в норме. Проба с Пг-положительная (высокий уровень эстрогенизации).</p> <p>повышение содержания связанного и свободного Тс, увеличение концентрации ДГЭА и ДГЭА-С; в моче умеренное повышение 17–КС и 17–ОКС. Характерно повышение уровня ЛГ &gt; 10 МЕ/л при сниженном или нормальном уровне ФСГ, что обуславливает возрастание соотношения ЛГ/ФСГ &gt; 2,5;</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• андрогенпродуцирующая опухоль яичника</li> <li>• двустороннее гнойное расплавление ткани яичников;</li> </ul>	<p>высокий уровень 17–КС, тестостерона, ДГЭА, андростендиона. При проведении дексаметазон-гестагенной пробы снижение уровня 17–КС происходит на 10-й день;</p> <p>уровень тропных гормонов в крови в норме, половых гормонов снижен.</p>
<b>Преждевременная менопауза</b>		<p>повышенный уровень ФСГ, уровень ЛГ может не меняться, выраженная гипозестрогения. Прогестероновая проба отрицательная.</p>
<b>Маточная форма аменореи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Ашермана</li> <li>• генитальный туберкулез</li> </ul>	<p>уровень гормонов в крови в норме</p> <p>уровень гормонов в крови в норме</p>
<b>Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Иценко-Кушинга</li> <li>• синдром Ван-Вик-Росс-Эннеса</li> <li>• гипотиреоз</li> <li>• постпубертатный адено - генитальный синдром</li> </ul>	<p>избыточная продукция глюкокортикоидов коры надпочечников, выявление повышенной экскреции 17–ОКС и 17–КС с мочой;</p> <p>резко снижены гормоны щитовидной железы (Т4– ниже 60 нмоль/л, Т3 – ниже 1,18 нмоль/л), при повышенном уровне ТТГ (более 5 МЕ/л) и Прл (более 13 нг/мл);</p> <p>высокий уровень ТТГ, низкий – тироксина, трийодтиронина;</p> <p>увеличение концентрации 17-кортикостероидов (после пробы с глюкокортикоидами – нормализуется), тестостерона и его предшественников.</p>

## 4.2. Дисфункциональные маточные кровотечения

Таблица 4.3

Содержание половых гормонов в сыворотке крови во время нормального менструального цикла ( $M \pm m$ )

Фаза цикла	ФСГ, мкг/л	ЛГ, мкг/л	E2, нмоль/л	Пг, нмоль/л
<b>Фолликулиновая (7-8 день)</b>	5,6±0.6	2.3±0.4	0.17±0.01	1.59±0.3
референтные интервалы	3.5-5.9	1.2-5.1	0.1-0.5	0.1-6.4
<b>Овуляция (13-14 день)</b>	7.2±0.7	13.0±1.1	1.2±0.13	4.77±0.8
референтные интервалы	4.0-14.5	6.5-10.0	1.2-2.2	6.0-10.0
<b>Лютеиновая(20-21 день)</b>	2.0±0.2	3.5±0.8	0.51±0.07	29.6±5.8
референтные интервалы	0.9-3.2	1.4-5.6	0.2-0.8	10.0-40.0
<b>Менопауза</b>	>25	13.1±2.1	-	-

**Дисфункциональное маточное кровотечение (ДМК)** – это аномальное (обильное, частое или пролонгированное) кровотечение из матки, возникающее вследствие функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и не связанное с органической патологией органов малого таза, системными заболеваниями или осложнениями беременности [22]. Выделяют понятия меноррагия и метроррагия:

*Меноррагия* – обильные менструальные кровотечения при сохранении регулярности менструального цикла.

*Метроррагия* – обильные или длительные маточные кровотечения, не связанные с менструальным циклом.

В основе развития ДМК лежат патологические изменения функции гипоталамо-гипофизарной системы, контролирующей нейротрансмиттерные механизмы, с

последующим дисхронозом гормональной функции яичников. Эндометрий почти не имеет стромы, поэтому склонен к кровоточивости. Наиболее частая причина ДМК – гиперэстрогения при ановуляторном менструальном цикле с персистенцией зрелого фолликула. Избыточная и продолжительная стимуляция эстрогенами за счет увеличения митотической активности клеток способствует чрезмерному утолщению эндометрия с развитием его гипоксии (из-за спазма артериол) и повышением сократительной активности матки, что обуславливает непрерывное повреждение одного участка эндометрия за другим с неодновременным его отторжением, и сопровождается продолжительными и обильными маточными кровотечениями.

### ***Классификация ДМК***

*I. По характеру нарушений МЦ и морфофункциональным изменениям:*

1. Ановуляторные ДМК (однофазные):

- эстрогенные кровотечения прорыва (персистенция фолликула);
- эстрогенные кровотечения отмены;
- прогестероновые кровотечения прорыва;
- прогестероновые кровотечения отмены.

2. Овуляторные ДМК (двухфазные):

- гипофункция желтого тела (недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ);
- гиперфункция желтого тела;
- гипофункция зреющего фолликула;
- гиперфункция зреющего фолликула.

*II. По возрасту:*

- подросткового возраста (ювенильные маточные кровотечения);
- репродуктивного возраста;
- климактерического периода;
- постменопаузального периода.

### 4.2.1. Клинико-патофизиологическая характеристика ДМК

#### ДМК при ановуляторных менструальных циклах

**Ановуляторные ДМК** – это кровотечения при ановуляторном менструальном цикле и отсутствии второй фазы цикла. Ановуляторный МЦ при отсутствии обильных маточных кровотечений не является патологическим явлением в период становления половой функции (до 1–2 лет после менархе), при лактации и сразу после ее окончания, а также в пременопаузальном периоде. Во всех остальных случаях при обильных кровотечениях с нарушением самочувствия или работоспособности ановуляторный МЦ является патологическим состоянием.

**Ановуляторные менструальные кровотечения прорыва (персистенция фолликула)** – это кровотечения, связанные с дисбалансом эстрогенов (гиперэстрогенией): несинхронная продукция ГнРГ, ФСГ и ЛГ приводит к нарушению созревания фолликулов и продлению их гормональной функции. Овуляции не происходит, фолликул персистирует, желтое тело не образуется. Под влиянием избытка эстрогенов и длительного их воздействия эндометрий совершает только фазу пролиферации, отторжение эндометрия с повреждением сосудов происходит отдельными участками, что сопровождается продолжительными обильными кровотечениями.

#### **Диагностика:**

- *гормональные исследования:* выявление отсутствия II фазы МЦ — содержание Е2 и ФСГ повышено (до 1.2 нмоль/л и 8 мкг/л), а ЛГ и ПГ — понижено (до 1-2 нмоль/л и 3 мкг/л, соответственно), снижение экскреции прегнандиола с мочой, нарушение соотношения гонадотропинов (преобладание ФСГ), отсутствие правильного ритма секреции всех гормонов;
- *УЗИ и лапароскопия:* увеличение матки и яичников с поликистозной их дегенерацией;
- *гистероскопия и гистологическое исследование эндометрия:* различные варианты гиперплазии эндометрия (железисто-кистозная, полипозная, аденоматозная,

атипичная);

- *кольпоскопия*: изменения шейки матки (гипертрофия с гиперпластическими процессами, псевдоэрозии, цервицит и эндоцервицит, лейкоплакии, дисплазии).

**Ановуляторные эстрогенные кровотечения отмены** обусловлены резким падением уровня этих гормонов в крови. Чаще всего это ятрогенные кровотечения, возникающие после овариоэктомии, удаления фолликулярной кисты, резекции значительной части яичника, отмены приема эстрогенных препаратов (*прогинова, микрофоллин*) или комбинированных оральных контрацептивов с высоким содержанием этинилэстрадиола (*нон-овлон, овидон, норинил, ановлар*).

*Клиника*: метроррагия; кровотечения начинаются без каких-то определенных интервалов через 10–15 дней, затем следуют 1–2 месячные перерывы. Кровотечения продолжаются длительное время без массивных и острых кровопотерь, сопровождаясь анемией.

**Ановуляторные прогестероновые кровотечения прорыва** – возникают в результате патологически высокого соотношения прогестерон/эстрогены. В частности, при приеме пролонгированных гестагенных препаратов или оральных контрацептивов, содержащих малое количество эстрогенов и гестагенный компонент с выраженной прогестероновой активностью (*джаз, логест, линдинет -20, мерсилон, новинет*), а также при персистенции желтого тела. Клинически прогестероновые кровотечения прорыва проявляются в виде кровомазаний, но бывают и массивные кровотечения.

**Ановуляторные прогестероновые кровотечения отмены** – клинически проявляются умеренным или обильным менструальноподобным кровотечением, возникающим в результате резкого снижения уровня прогестерона (после прекращения применения прогестерона или синтетических гестагенов). Прогестероновое кровотечение отмены встречается лишь в тех случаях, когда в эндометрии предварительно наступили пролиферативные изменения под предшествующим воздействием достаточного количества экзогенных или эндогенных эстрогенов.

## **ДМК при овуляторных менструальных циклах**

**Овуляторные ДМК** – это кровотечения при овуляторном менструальном цикле, возникающие в результате нарушений на уровне эндометриальных факторов регуляции, а также вследствие неполноценности зреющего фолликула или жёлтого тела, нарушения синтеза простагландинов, ФСГ или ЛГ. Причиной овуляторных кровотечений часто являются воспалительные процессы гениталий, вегетоневрозы, дисфункция щитовидной железы.

**Гипофункция желтого тела** (недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ). При НЛФ высвобождаются эндометриальные факторы агрессии – цитокины, простагландины, эндотелин, которые расщепляют компоненты экстраклеточного матрикса и базальной мембраны с коротким сроком функционирования желтого тела. Менструальный цикл укорочен (менее 21 дня) или неполноценный. Характерны мажущиеся кровянистые выделения в течение 4–5 дней перед менструацией. Фолликул созревает нормально, а желтое тело функционирует недолго и/или им выделяется недостаточно прогестерона.

### **Диагностика:**

- *ультразвуковое исследование ОМТ;*
- *гистероскопия:* позволяет выявить полипы, субмукозные миомадозные узлы, гиперплазию эндометрия;
- *снижение уровня прогестерона* в крови и его соотношения во II и I фазах МЦ ( $< 10$ );
- *гистологическое исследование эндометрия:* преждевременное его отторжение или неполноценность децидуальной муфты с лейкоцитарной инфильтрацией и недостаточным формированием II фазы;
- *тесты функционально диагностики:* II фаза начинается на 2–3 дня раньше по сравнению с началом секреторной трансформации эндометрия.

**Гиперфункция желтого тела.** В основе лежит персистенция желтого тела. Менструация задерживается на несколько дней или недель и сопровождается обильным кровотечением: прогестерона выделяется недостаточно для полноценной секреторной фазы, но он препятствует быстрому интенсивному отторжению эндометрия.



*Диагностика.* Гистологическое исследование: децидуальные изменения стромы эндометрия, синдром неполного отторжения эндометрия.

**Гипофункция зреющего фолликула.** Снижение уровня эстрогенов в середине цикла приводит к появлению коротких менструальных циклов (каждые 2 недели). Кровотечения бывают разной интенсивности – от мажущих до обильных. Характерны затяжные менструации, что обусловлено замедлением регенерации и пролиферации эндометрия [22].

**Гиперфункция зреющего фолликула** характеризуется чрезмерной менструальной кровопотерей на фоне гиперэстрогемии.

#### **4.2.2. Особенности клинического течения ДМК в разные возрастные периоды**

##### **Ювенильные кровотечения**

**Ювенильные кровотечения (ЮК)** – это ДМК периода полового созревания (от возраста менархе до 18 лет), обусловленные нарушением регуляции менструальной функции и не связанные с органическими заболеваниями половой системы или других систем организма (опухоли, аномалии развития, тромбофилии и др.).

В основе развития ЮК лежит незрелость гипофизиотропных структур гипоталамуса в пубертатном возрасте, которая находит свое выражение в отсутствии еще не сформировавшегося цирхорального ритма выделения ГнРГ. Это приводит к нарушению циклического образования и выделения ФСГ и ЛГ, что, в свою очередь, нарушает процессы фолликулогенеза в яичниках и приводит к ановуляции [21].

*Клиника.* ЮК бывают чаще в первые 2 года после менархе, но могут начинаться уже с момента менархе. Они различны по интенсивности и продолжительности, безболезненны, быстро приводят к анемии и вторичным нарушениям свертывающей системы крови. В конце пубертатного периода возникают овуляторные кровотечения по типу полименореи (из-за недостаточной продукции ЛГ и неполноценности желтого тела).

*Клинические симптомы ювенильного кровотечения:*

- длительные (> 7–8 суток) кровянистые выделения из половых путей;
- кровотечения с интервалом менее 21 дня;
- кровопотеря более чем 100–120 мл в сутки.

**Диагностика**

1. *Оценка соматического статуса* (общее состояние, окраска кожи и слизистых оболочек, пульс, АД, рост, масса тела, общее физическое развитие, осмотр и пальпация живота для исключения опухоли брюшной полости).
2. *Оценка развития вторичных половых признаков* (молочные железы, оволосение наружных половых органов и лобка), внешние признаки гиперандрогении.
3. *Гинекологический осмотр* в присутствии матери или родственников женского пола: осмотр наружных половых органов (степень развития, наличие аномалий развития, характер кровотечения); ректоабдоминальное исследование (оценка развития и состояния внутренних половых органов); бимануальное исследование и осмотр в зеркалах проводится у сексуально-активных подростков).
4. *Анализ крови*: клинические (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, длительность кровотечения), биохимические (с определением сывороточного железа), коагулограмма.
5. *Определение уровня гормонов*: гонадотропных (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) и половых. Характерны: снижение содержания ЛГ (при приближающихся к норме величинах ФСГ), гипоестрогения и дефицит прогестерона.
6. *Тесты функциональной диагностики*:
  - монофазная базальная температура;
  - низкие показатели КИ = 5–40%;
  - невыраженные симптом «зрчка», «папоротника».

7. *УЗИ органов малого таза* (размеры и структура матки, размеры и состояние фолликулярного аппарата яичников, наличие гиперплазии эндометрия.)
8. *Для гистологического исследования* состояния эндометрия получают аспират из полости матки.

### **ДМК репродуктивного возраста**

Это аномальные маточные кровотечения (черезмерные, частые или пролонгированные) у женщин репродуктивного возраста, не связанные с органической патологией органов малого таза, с системными заболеваниями или осложнениями беременности.

Причины этих ДМК: аборты, эндокринные болезни, стрессы, инфекции, интоксикации, прием нейролептики и др.

Чаще всего ДМК возникают вследствие ановуляторных кровотечений на фоне персистенции фолликулов с избыточной продукцией эстрогенов. Дефицит прогестерона при этом способствует развитию в эндометрии железисто-кистозной гиперплазии. Интенсивность кровотечения зависит от степени гиперплазии, выраженности сосудистых нарушений в эндометрии, местных изменений гемостаза.

Реже такие ДМК связаны с недостаточностью лютеиновой фазы МЦ. Кровотечения при этом менее интенсивные и длительные, чем при ановуляторных ДМК.

*Клинически диагноз ДМК в репродуктивном возрасте* основывается на следующих признаках:

- ациклический характер кровотечений;
- первичное бесплодие;
- ювенильные кровотечения в анамнезе;
- наличие гиперпластических процессов эндометрия.

*Дифференциальную диагностику* проводят с задержкой частей плодного яйца, плацентарным полипом, миомой матки, полипами эндометрия, аденомиозом, внематочной беременностью, аденокарциномой эндометрия, травмой эндометрия внутриматочными контрацептивами.

### **Гормональная диагностика**

При персистенция фолликула (гиперэстрогении) цикл

ановуляторный, содержание Е2 и ФСГ повышено (более 1,5 нмоль/л и 25 МЕ/л), а ПГ и ЛГ – понижено. Гиперэстрогения при ДМК может быть как абсолютной (уровень Е2 в крови выше нормальных величин), так и относительной (когда уровень Е2 в крови в норме или даже ниже ее); относительная гиперэстрогения формируется за счет хронического дефицита прогестерона, уровень которого в крови не превышает уровня его надпочечниковой секреции – до 1 нмоль/л ( т.к. желтое тело в яичниках не образуется).

При атрезии фолликула (гипоэстрогения) содержание половых гормонов и ЛГ существенно снижено (Е2 менее 0,2 нмоль/л, ПГ – менее 1 нмоль/л, ЛГ - до 3 МЕ/л), за исключением ФСГ, уровень которого может быть повышенным или нормальным (4-8 МЕ/л).

### **ДМК в период менопаузы**

Это частая гинекологическая патология у женщин 45–55 лет. Такие кровотечения называют также климактерическими.

На фоне старение гипоталамуса угасает функция репродуктивной системы, снижается количество фолликулов, возрастает их резистентность к стимулирующему влиянию гормонов гипофиза, ановуляторные циклы преобладают над овуляторными. При сохранении ритма менструаций возрастает уровень ФСГ с неизменной концентрацией ЛГ и эстрадиола, нарушается секреторная трансформация эндометрия. Кровотечение возникает из гиперплазированного (вследствие относительной гиперэстрогении) эндометрия [9].

*Дифференциальный диагноз* проводят с миомой матки, полипами эндометрия, аденомиозом, аденокарциномой эндометрия, гормонпродуцирующими опухолями яичников.

*Диагностика* – см.раздел 4.8 " Климактерий".

*Дополнительные обследования:*

- УЗИ (скрининг-метод для выявления органических изменений матки и яичников);
- гистероскопия в жидкой среде;
- гистеросальпингография с водорастворимыми контрастными веществами.

## Маточные кровотечения в постменопаузе

Маточные кровотечения в постменопаузе могут являться симптомом злокачественного новообразования (аденокарциномы эндометрия или рака шейки матки), гормоноактивных опухолей яичников, полипов эндометрия или сенильных кольпитов. Часто подобные МК возникают после больших физических нагрузок, половых сношений.

**Диагностика.** Выскабливание и гистологическое исследование соскобов эндометрия и слизистой оболочки цервикального канала. Для исключения гормоноактивных опухолей яичников применяют определение уровня половых стероидов в крови, эхоскопию, лапароскопию.

## 4.3. Альгодисменорея

**Альгодисменорея (альгоменорея, дисменорея)** – циклически повторяющийся патологический процесс, который проявляется болезненными менструациями и сопровождается нарушением общего состояния женщины.

### *Классификация*

- А. Первичная альгодисменорея (эссенциальная, идиопатическая, функциональная) – носит функциональный характер.
- Б. Вторичная альгодисменорея (приобретённая, органическая) – развивается на фоне органического поражения половых органов.

*По скорости прогрессирования процесса:*

- компенсированная альгодисменорея – выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении длительного времени не изменяются;
- декомпенсированная альгодисменорея – у пациенток с каждым годом отмечают нарастание интенсивности боли.

### **Этиопатогенез**

*Причины развития первичной альгодисменореи:*

- *эндокринные:* спастические сокращения мышцы матки, вызванные усилением синтеза и ослаблением процессов деградации простагландинов;
- *нейропсихогенные:* лабильность нервной системы с понижением порога болевой чувствительности;
- *механические:* затруднения оттока менструальной крови из матки (неправильные положения матки);
- *конституциональные:* гипоплазия матки при инфантилизме, слабое развитие мышечных элементов, которые плохо поддаются растяжению при менструальном полнокровии, вследствие чего происходит раздражение нервных окончаний и возникновение болевого синдрома.

*Причины развития вторичной альгодисменореи:*

- *внутренний и наружный генитальный эндометриоз:* болезненные менструации обусловлены тем, что эндометриодные гетеротопии претерпевают циклические изменения аналогично эндометрию;
- *миома матки:* при подслизистом расположении узлы могут быть механическим препятствием для оттока менструальной крови, приводящим к усилению маточных сокращений и, следовательно, к болевым ощущениям;
- *воспалительные заболевания внутренних половых органов,* особенно хронические, приводят к развитию спаечного процесса и нарушению правильного расположения матки в малом тазу;
- *наличие ВМК* способствует усиленному синтезу простагландинов;
- *синдром Аллена-Мастерса:* при травматических родах, грубом выполнении искусственного аборта возникают разрывы заднего листка широкой связки и варикозное расширение тазовых вен в основании широкой связки матки, приводит к альгодисменореи;

- *аномалии развития половых органов*: рудиментарный рог матки с активным эндометрием, удвоение матки, атрезия цервикального канала шейки матки приводят к затруднению оттока менструальной крови;
- нарушение оттока менструальной крови вследствие наличия *синехий в полости матки* (возникшие после грубого выскабливания полости матки или после выраженного воспалительного процесса).

### **Клиника**

Первичной альгодисменореей страдают девушки и женщины астенического телосложения, с пониженной массой тела, легко возбудимые и эмоционально лабильные. Вторичная дисменорея наблюдается у женщин в возрасте 30–40 лет, имеющих в анамнезе роды, аборт, гинекологические заболевания и оперативные вмешательства, использующих ВМК, а также у пациенток, длительно страдающих бесплодием.

Клинические проявления альгодисменореи:

- *болевого синдром*: боль появляется через 1–1,5 года после наступления менархе и совпадает с установлением овуляторных циклов. Боли, как правило, начинаются за 12 часов до начала или в первый день МЦ и продолжаются на протяжении первых 2–42 часов или в течение всей менструации;
- *эмоционально-психические нарушения*: раздражительность, анорексия, булимия, депрессия, сонливость, непереносимость запахов, извращение вкуса;
- *вегетативные расстройства*: тошнота, отрыжка, икота, озноб, ощущение жара, потливость, гипертермия, сухость во рту, частое мочеиспускание, тенезмы, вздутие живота;
- *вегето-сосудистые проявления*: головокружения, обмороки, головная боль, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, похолодание и чувство онемения верхних и нижних конечностей, отеки век, лица;

- *обменно-эндокринные нарушения*: рвота, ощущение «ватных» ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия.

Таблица 4.4

## Критерии тяжести клинических проявлений альгодисменореи

Степень тяжести	Работоспособность пациентки	Системные симптомы	Эффективность анальгетиков
<b>0 степень</b> – менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	<i>Не снижена</i>	Отсутствуют	Анальгетики не требуются
<b>1 степень</b> – слабовыраженные боли во время менструации, редко приводящие к снижению активности женщины	<i>Снижена редко</i>	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
<b>2 степень</b> – боли выраженные, повседневная активность снижена.	<i>Умеренно снижена</i>	Единичные	Приём анальгетиков необходим и даёт хороший эффект
<b>3 степень</b> – повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов (головная боль, утомляемость, тошнота, диарея )	<i>Резко снижена</i>	Возникают часто	Анальгетики малоэффективны



## Диагностика альгодисменореи

1. **Анамнез жизни и болезни.**
2. **Объективное обследование** (особенно – оценка изменений кожных покровов, скелетных аномалий, симптомов магниевого дефицита).
  3. **Гинекологическое обследование.**
  4. **УЗИ** (для исключения аденомиоза, аномалий развития матки и влагалища).
  5. **Гормональные изменения:**
    - **прогестерон** – у больных наблюдается снижение уровня этого гормона перед менструацией, что запускает каскад реакций, приводящих к повышенному синтезу простагландинов из арахидоновой кислоты;
    - **эстрогены** – уровень гормона существенно снижен;
    - **простагландины** – у больных их уровень существенно повышен, в первый день МЦ содержание простагландинов возрастает в несколько раз по сравнению с лютеиновой фазой. Чем выше концентрация простагландинов в эндометрии, тем тяжелее протекает альгодисменорея;
    - **вазопрессин** – у женщин с альгодисменореей уровень гормона в плазме крови во время менструации повышен, что способствует увеличению уровня простагландинов (особенно PgF<sub>2α</sub>) и усилению сократительной активности матки.
  6. **Гистероскопия** (при подозрении на внутренний эндометриоз тела матки, субмукозные миоматозные узлы).
  7. **Лапароскопия** в предменструальный период (для исключения «малых» форм наружного эндометриоза, варикозного расширения тазовых вен, разрыва широких связок).
  8. **Диагностическое выскабливание** стенок полости матки.

## 4.4. Предменструальный синдром

**Предменструальный синдром (ПМС)** – комплекс симптомов, возникающих с приближением менструаций и исчезающих с началом кровотечения; проявляется нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями.

### Этиология ПМС

Симптомокомплекс ПМС обусловлен дисбалансом уровней прогестерона, эстрогенов, пролактина, альдостерона и минералокортикоидов, а также изменением активности моноаминоксидазы. Ключевой характеристикой ПМС является его возникновение в последнюю неделю лютеиновой фазы и исчезновение после начала менструации.

К факторам, способствующим возникновению ПМС, относят стрессовые ситуации, нейроинфекции, осложненные роды и аборт, различные травмы и оперативные вмешательства.

### Клиническая картина ПМС

- **Нейропсихическая форма** ПМС характеризуется эциональной лабильностью, раздражительностью, плаксивостью, бессонницей, агрессивностью, апатией, депрессивным состоянием, слабостью, быстрой утомляемостью;
- **Отёчная форма** характеризуется отёками лица, голеней, пальцев рук; нагрубанием и болезненностью молочных желез, кожным зудом, потливостью, жаждой;
- **Цефалгическая форма** характеризуется превалированием вегетативно-сосудистой и неврологической симптоматики: головные боли по типу мигрени с тошнотой, рвотой и поносами, головокружение, сердцебиение, повышенная чувствительность к запахам, агрессивность;
- **При кризовой форме** ПМС преобладают симпато-адреналовые кризы, сопровождающиеся повышением АД, тахикардией, болями в сердце без изменений на ЭКГ, чувством страха. Приступы нередко заканчиваются обильным мочеотделением.

**К атипичным формам** ПМС относятся вегетативно-дизоварияльная миокардиопатия, гипертермическая

офтальмоплегическая форма мигрени, «циклические» аллергические реакции (псевдокрапивница, отек Квинке).

**В зависимости от длительности и выраженности симптомов выделяют лёгкую и тяжёлую форму ПМС:**

- *лёгкая форма* ПМС – появление 3–4 симптомов за 2–10 дней до менструации при значительной выраженности 1–2 симптомов;
- *тяжёлая форма* ПМС – появление 5–12 симптомов за 3–14 дней до менструации, из них 2–5 или все значительно выражены.

**Стадии ПМС:**

- *компенсированная*: появление симптомов в предменструальном периоде, с началом менструации симптомы проходят; с годами проявления ПМС не прогрессируют;
- *субкомпенсированная*: с годами тяжесть течения ПМС прогрессирует, увеличивается длительность, количество и выраженность симптомов;
- *декомпенсированная*: тяжелое течение ПМС со временем проявления заболевания нарастает, а «светлые» промежутки постепенно сокращаются.

**Диагностика**

Активный опрос пациентки, при котором выявляется циклический характер патологических симптомов, возникающих в предменструальные дни. Желательно вести дневник в течение не менее 2–3 менструальных циклов, в котором пациенткой отмечаются все симптомы.

**Гормональные исследования** включают

определение уровней прогестерона, эстрадиола, пролактина и альдостерона во второй фазе цикла:

- **прогестерон** – у больных с ПМС наблюдается снижение показателей этого гормона;
- **эстрогены** – возможно относительное или абсолютное повышение содержания гормона в крови;
- **альдостерон** – отмечается подъем уровня гормона, особенно при отечной форме, и повышение активности ренина в плазме крови;

- **пролактин** – содержание его в крови в пределах нормы, но при кризовой форме наблюдается повышение уровня этого гормона;
- **серотонин** – возрастание содержания во 2–й фазе цикла;
- **кортизол** – увеличивается вследствие гиперфункции коры надпочечников.

## 4.5. Поликистозные яичники

**Поликистозные яичники (ПКЯ)** – патология структуры и функции яичников на фоне нейрообменных нарушений, характеризующаяся овариальной гиперандрогенией с нарушением менструальной и генеративной функции, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Выделяют болезнь и синдром ПКЯ [3].

### 4.5.1. Болезнь поликистозных яичников

Болезнь поликистозных яичников (БПКЯ) называют также первичными ПКЯ, синдромом Штейна-Левенталя.

Это гетерогенное заболевание, наследственно обусловленное, характеризующееся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, увеличением размеров яичников в 2–6 раз. Кардинальные признаки БПКЯ – овариальная гиперандрогения, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

В период полового созревания нарушается цирхоральный ритм выделения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе, что вызывает повышенную секрецию ЛГ при уменьшении выделения ФСГ гипофизом. Повышается выработка гормона роста, под влиянием которого усиливается синтез андрогенов в яичниках. Андрогены способствуют атрезии фолликулов и гиперплазии стромы яичников. При недостатке ФСГ (и избытке ЛГ) подавляется образование ароматаз, в результате уменьшается синтез эстрогенов в яичниках, что нарушает формирование доминантного фолликула в яичниках и приводит к кистозной атрезии антральных фолликулов.

**Клинические симптомы:** увеличение яичников (двустороннее); олигоаменорея (МЦ нарушен с менархе); ановуляция; пролиферация и гиперплазия эндометрия; первичное бесплодие; ожирение.

#### 4.5.2. Синдром поликистозных яичников

СПКЯ – метаболический синдром, характеризующийся эндокринными нарушениями, гипергликемией, дислипидемией, гипертензией и связанных с ними инсулинзависимого сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В основе СПКЯ лежит гиперандрогенная ановуляция.

Гиперандрогения, как основной фактор возникновения СПКЯ, является результатом воздействия факторов:

- *эндокринных:* увеличение уровня ЛГ и инсулина;
- *тканевых факторов роста:* ИПФР-I, ЭФР и ТФР- $\alpha$ ;
- *генетических:* полиморфизм генов, увеличивающих синтез  $P_{450}$  17 $\alpha$ -редуктазы и уменьшающих синтез  $P_{450}$  ароматазы;
- *уменьшение уровня ГСПС* – глобулина, связывающего половые стероиды.

Если СПКЯ формируется с началом функционирования яичников и клинически проявляется в пубертатном возрасте, его называют *первичным СПКЯ*.

*Вторичные СПКЯ* формируются после периода нормальной менструальной и генеративной функции. Причинами могут быть: осложнения беременности и родов, аборт, эмоционально-психологические потрясения, стрессы, травмы головного мозга, инфекции, интоксикации.

#### Формы СПКЯ

Выделяют 3 формы СПКЯ: типичную (яичниковую), надпочечниковую и центрального генеза (гипоталамическую).

**Типичная (яичниковая) форма СПКЯ** характеризуется: *аменореей* (первичной и вторичной), гипоменструальным синдромом, ациклическими маточными кровотечениями; *бесплодием* (чаще первичным), которое обусловлено стойкой ановуляцией.

Ановуляция при СПКЯ является следствием: дефицита

ФСГ, нарушения развития доминантного фолликула и процессов апоптоза, атрезии недозревших фолликулов.

### **СПКЯ на фоне надпочечниковой гиперандрогении**

Причинами надпочечниковой гиперандрогении являются нарушения на любом этапе обмена андрогенов: их синтеза, транспорта, периферического действия. При увеличении секреции андрогенов в надпочечниках нарушается образование фолликулов (антральных и предовуляторных) и синтез эстрогенов в яичниках. Развивается кистозная атрезия фолликулов.

Характерна *вирилизация женщин*: уменьшение размеров таза, увеличение ширины плеч, молочные железы гипопластичны; гипертрихоз (стержневые волосы расположены на внутренней поверхности бедер, промежности, внизу живота, над верхней губой, на щеках и подбородке); акне, жировая себорея. Менструальный цикл – по типу *олигоменории*; может быть ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы. Беременность наступает редко и, как правило, заканчивается *самопроизвольным абортом* в ранние сроки.

### **СПКЯ центрального генеза**

*Этиопатогенез*: нейроэндокринный синдром, послеродовое ожирение, гипоталамический синдром, дизэнцефальный синдром, инфекция, интоксикация, эмоциональный и психологический стресс, беременность.

В передних медиобазальных структурах гипоталамуса уменьшается синтез и секреция дофамина и эндорфинов, что приводит к нарушению ритма выделения ГнРГ и, соответственно, повышению выработки ЛГ в аденогипофизе. Это приводит к ановуляции, гиперплазии стромы и кистозной атрезии фолликулов.

### **Клинические признаки:**

- *дизэнцефальные (гипоталамические) нарушения*: нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, повышение аппетита, полидипсия, нарушение сна, раздражительность, плаксивость;
- *ожирение III–IV степени* с отложением жира на плечевом поясе, молочных железах, внизу живота; появляются полосы растяжения, усиливается пигментация кожных складок;

- *нарушения менструального цикла*: позднее менархе, в пубертатном периоде МЦ неустойчивый (21–36 дней); в дальнейшем – олигоменорея, дисфункциональные маточные кровотечения на фоне гиперпластических процессов эндометрия;
- *вторичное бесплодие* (ановуляторное);
- *гипертрихоз* имеет умеренный характер.

### 4.5.3. Диагностика ПКЯ

**Анамнез:** перенесенные нейроинфекции, отягощенная наследственность по инсулинзависимому сахарному диабету, избыточной массе тела, артериальной гипертонии; нарушения МЦ и ановуляция, позднее менархе.

**Общее обследование** – женский фенотип сохранен, гирсутизм различной выраженности. Ожирение наблюдается в  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  случаев, возможны стрии белого цвета на коже бедер и молочных желез. Молочные железы развиты умеренно, часто – лакторея.

**Гинекологическое обследование:** У  $\frac{2}{3}$  женщин – двустороннее увеличение яичников (5 x 6 см); они плотной консистенции, шаровидной формы.

**УЗИ органов малого таза.** Критериями ПКЯ являются двустороннее увеличение размеров и объема яичников ( $> 9 \text{ см}^3$ ), а также визуализация в паренхиме более 10 эхонегативных включений диаметром 2–8 мм. Строма при ПКЯ утолщенная с повышенной эхогенностью.

**Определение уровня гормонов крови.** Повышение содержания связанного и свободного тестостерона, что косвенно свидетельствует об увеличении уровня инсулина и наличии инсулинорезистентности. Характерно возрастание уровня ЛГ  $> 10 \text{ МЕ/л}$  при сниженном или нормальном уровне ФСГ, что обуславливает рост соотношения ЛГ/ФСГ  $> 2,5$ . Увеличение концентрации ДГЭА ( $N=17,4\text{--}19,07 \text{ мкмоль/л}$ ) и ДГЭА-сульфата ( $N=2,1\text{--}8,8 \text{ мкмоль/л}$ ).

**Определение уровня метаболитов гормонов в моче:** 17–ОКС ( $N=11\text{--}28 \text{ мкмоль/л}$ ) и 17–КС ( $N=20\text{--}41 \text{ мкмоль/л}$ ). При СПКЯ имеет место умеренное повышение их уровня.

**Исследование чувствительности к инсулину** (тест на толерантность к глюкозе: определение уровня глюкозы до и

через 2 час после дачи внутрь 75 г глюкозы); согласно критериям ВОЗ, уровень глюкозы > 7,6 ммоль/л указывает на нарушение толерантности к глюкозе, если > 11 ммоль/л – о наличии диабета II типа. Для СПКЯ характерно снижение чувствительности к инсулину.

**Изучение липидного профиля крови.** Факторы риска развития СПКЯ: повышение индекса массы тела, гиперинсулинемия, снижение ЛПВП, повышение ЛПНП и ЛПОНП, увеличение индекса талия/бедр, повышение уровня триглицеридов, увеличение общего холестерина.

**Для установление источника гиперандрогении (яичникового или надпочечникового генеза) используют дексаметазоновые пробы (раздел 3.3.5).**

При снижении содержания 17–КС по сравнению с исходными показателями более чем на 50% проба считается положительной, что указывает на надпочечниковый источник андрогенов; снижение уровня 17–КС менее чем на 30% указывает на яичниковое происхождение андрогенов. Полное отсутствие снижения 17–КС с определенностью указывает на наличие вирилизирующей опухоли надпочечников, поскольку секреция андрогенов в такой опухоли имеет автономный характер и не снижается при блокаде АКТГ гипофиза дексаметазоном.

### Общие критерии диагностики СПКЯ (Rotterdam, 2003)

Наличие 2 из 3 критериев:

- олиго/аменорея;
- гиперандрогения;
- поликистозные изменения яичников.

Таблица 4.5

### Дифференциальная диагностика различных форм ПКЯ

Признак	Первичные ПКЯ ( БПКЯ и первичный СПКЯ )	Вторичные ПКЯ(вторичный СПКЯ)		
		Яичниковая форма	На фоне надпочечниковой гиперандрогении	На фоне нейроэндокринного синдрома
<b>Менструальный цикл</b>	Олигоменорея	Аменорея, ациклические маточные кровотечения, первичное бесплодие	Вторичное бесплодие	Вторичное бесплодие
<b>Ожирение</b>	Универсальное	Универсальное	Отсутствует	Специфическое



Телосложение	Женского типа	Женского типа	Мужского типа	Женского типа
Характер оволосения	Гипертрихоз	Незначительный гирсутизм	Гирсутизм II-III ст.	Гирсутизм на фоне прибавки массы тела
Уровень тестостерона в крови (N до 1,5нмоль/л)	Повышен	Повышен >2,5 нмоль/л	Повышен >2.5 нмоль/л	Повышен
Экскреция 17-ОКС (N= 0,11-0,47 мкмоль/сут) и 17-КС (N=20,8-34,6 мкмоль/сут)	Нормальная	Увеличена	Увеличена	Нормальная
ЛГ/ФСГ (N<1,5)	Повышено >1,5	Повышено >2,5	Не повышено ( 1:1)	Повышено >1,5
ДГЭА (N=17,4-19,0 мкмоль/л) и ДГЭА-С (N=2,1-8,8 мкмоль/л)	Норма	Повышен	Повышен	Норма
ПРЛ (N=283,2 ± 58,4 мМЕ/мл)	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Инсулин	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Эхоскопия матки	Норма		Гипоплазия	Норма
Проба с дексаметазоном	Отрицательная	Отрицательная	Положительная	Отрицательная

## 4.6. Эндометриоз

**Эндометриоз** – доброкачественное гормонозависимое заболевание, которое развивается на фоне гормонального и иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности и характеризуется появлением ткани, идентичной по структуре и функции эндометрию, за пределами нормальной локализации эндометрия [1,2].

### Теории этиопатогенеза:

- *транспортная теория* (имплантационная, трансплантационная) – очаг эндометриоза возникает в результате ретроградного заброса в брюшную полость клеток эндометрия, отторгнувшихся во время менструации;

- *теория метаплазии целомического эпителия* – происходит метаплазия (перерождение) мезотелия брюшины, эпителия канальцев почек, плевры, эндотелия лимфатических сосудов, в результате которой образуются фокусы эндометриоидоподобных желез и стромы;

- *эмбриональная теория* – эндометриоидные очаги развиваются из зародышевых остатков мюллеровых протоков и первичной почки, из которых в процессе эмбриогенеза формируются женские половые органы;

- *гормональная теория* – эндометриоз различной локализации возникает на фоне неполноценности системы гипоталамус–гипофиз–яичники (недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия, изменения соотношения эстрадиол/прогестерон и др.);

- *иммунологическая теория* – эндометриоз развивается вследствие дисфункции иммунной системы (гипофункция Т-супрессоров, активация В-лимфоцитов, снижение активности натуральных киллеров, повышение провоспалительных цитокинов и факторов роста в очагах эндометриоза и в перитонеальной жидкости).

### **Клиника:**

- *болевой синдром* – особенно выражен в предменструальном периоде и во время месячных;
- *синдром «четырёх дис»:*
  - дисменорея – нарушение менструальной функции (гиперполименорея, мено-метроррагия, пред- и постменструальные мажущие кровянистые выделения);
  - диспареуния – сексуальная дисфункция (боль и дискомфорт во время полового акта, оргазма);
  - дизурия – боли и/или рези во время мочеиспускания;
  - дисchezия – болезненный и затрудненный акт дефекации;
- *бесплодие;*
- *психоземциональные и неврологические расстройства;*
- *особенности динамики клинической картины;*
  - увеличение размеров эндометриоидного очага

- накануне и во время месячных;
- регресс очагов эндометриоза во время беременности, лактации и постменопаузальном периоде;
- длительное и прогрессирующее течения заболевания;

➤ *По частоте встречаемости выделяют:*

- *часто встречающиеся (типические) симптомы:*
  - болезненные менструации;
  - диспареуния (расстройства полового акта);
  - бесплодие;
  - тазовые боли;
- *симптомы, встречающиеся реже:*
  - пред- и постменструальные кровомазания;
  - дисфункциональные маточные кровотечения;
  - дизурия;
  - дисхезия (нарушения дефекации).

### **Диагностика**

#### **Характерные жалобы.**

**Анамнез:** роды, выскабливания полости матки, операции на органах малого таза, диатермокоагуляция шейки матки, безрезультативное лечение воспалительных процессов, длительное ношение ВМК, эндометриоз в роду.

**Гормональные исследования** – позволяют выявить присущее эндометриозу нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с развитием дисбаланса половых гормонов. Определяют в динамике концентрацию ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона. Характерными для эндометриоза являются:

- отсутствие пика уровней ФСГ и ЛГ в крови в середине менструального цикла и, одновременно, их хаотический выброс в другие фазы МЦ;
- снижение базального уровня прогестерона;
- увеличение концентрации эстрадиола в крови во II фазе МЦ;
- часто – гиперпролактинемия и гиперандрогенемия надпочечникового генеза.

#### **Ультразвуковое исследование:**

- *эндометриоидные кисты яичников* – округлые образования с плотной капсулой, размерами от 1 до

12 см с гиперэхогенным содержимым в виде мелкодисперсной взвеси, иногда – с пристеночными гиперэхогенными включениями однородной структуры;

- **аденомиоз** – участки повышенной эхогенности в миометрии, неравномерность и зазубренность границы эндометрия и миометрия, увеличение переднезаднего размера матки за счет утолщения одной из стенок матки, округлые анэхогенные включения около 5 мм диаметром, а при узловатых формах – жидкостные полости до 30 мм в диаметре, содержащие мелкодисперсную взвесь;
- яичники – имеют признаки дегенерации яйцеклеток, кистозной и фиброзной атрезии фолликулов, текаматоза, фолликулярные кисты.

**Гистероскопия** – проводится при подозрении на внутренний эндометриоз тела матки не позднее 5–7 дня цикла. Обнаруживаются эндометриоидные ходы в виде темно-красных точечных отверстий на фоне бледно-розового оттенка слизистой шейки матки, из которых изливается кровь (симптом «пчелиных сот»). Диффузная форма аденомиоза: расширение полости матки и появление складчатости и неровного контура поверхности базального слоя эндометрия. Узловая форма аденомиоза: увеличение и деформация полости матки вследствие локального выбухания ее пораженных стенок, появление на них эндометриоидных «глазков».

**Лапароскопия с последующей биопсией** представляет собой наиболее точный инструментальный метод диагностики перитонеального эндометриоза. Высокая разрешающая способность оптической техники позволяет рассмотреть очаги эндометриоза на ранних этапах развития и провести дифференцированное лечение различными видами энергий в зависимости от формы заболевания.

#### **Биохимические маркеры эндометриоза**

Специфические биохимические маркеры эндометриоза неизвестны. Используются маркеры рака яичника: СА -125 и СА-19-9. Уровни этих веществ значительно повышаются при среднетяжелом и тяжелом, но остаются в пределах нормы при легком эндометриозе.

## 4.7. Эндокринное бесплодие

**Бесплодие** – отсутствие беременности у супругов детородного возраста в течение 12 месяцев при регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств.

В структуре бесплодия частота мужского и женского факторов примерно одинакова и составляет по 40%; в 15% случаев причина бесплодия обусловлена обоими партнерами, в 5–10% она остается неустановленной.

**Эндокринное бесплодие** – объединяет все состояния, связанные с нарушением процесса овуляции, что может выражаться синдромом хронической ановуляции, недостаточностью лютеиновой фазы и синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула [8,16].

**Факторы риска развития эндокринного бесплодия:**

- *медико-биологические:*
  - раннее и позднее менархе, нарушения МЦ;
  - возраст более 25 лет;
  - кисты яичников, опухоли матки;
  - искусственное прерывание 1-й беременности;
  - наследственный фактор;
  - сопутствующая эндокринная патология;
  - перенесенные воспалительные гинекологические заболевания;
  - нерациональный прием КОК.
- *социально-гигиенические:*
  - алкоголизм и курение;
  - сочетание учебы и работы;
  - профессиональные и экологические вредности.

### Формы эндокринного бесплодия

**Синдром хронической ановуляции** – группа заболеваний, характеризующихся нарушением процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе:

- гипоталамо-гипофизарная дисфункция;
- синдромы поликистозных яичников, истощения яичников, резистентных яичников;
- гиперпролактинемия;

– надпочечниковая гиперандрогения.

Хроническая ановуляция сопровождается дисфункциональными маточными кровотечениями, олигоменореей, аменореей (кроме маточной формы).

Гиперпролактинемия составляет 40% в структуре эндокринного бесплодия. Проявляется повышением концентрации пролактина более 500 нг/л в двух последовательных анализах (при аменорее – через 2 недели, при нормальном МЦ – на 5–7-й день следующего МЦ). Органическая гиперпролактинемия (микро- и макропролактиномы гипофиза) проявляется аменореей, галактореей, хронической ановуляцией гипозэрогений.

### **Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) цикла**

Бесплодие при этом развивается в связи с неполноценной секреторной трансформацией эндометрия, снижением перистальтической активности маточных труб вследствие дефицита прогестерона, возникшего вследствие:

- дисфункции гипоталамо–гипофизарной системы после стрессов, травм, нейроинфекции;
- гиперандрогении яичникового, надпочечникового или смешанного генеза;
- функциональной гиперпролактинемия;
- воспаления придатков матки;
- гипо- или гипертиреоза.

*Клинически* при НЛФ отмечаются скудные предменструальные кровянистые выделения за 4–7 дней до очередной менструации. Нарушается МЦ по типу олигоменореи или аменореи. Снижается базальный уровень секреции ЛГ и ФСГ, эстрадиола, на фоне чего возникает гипогонадотропная аменорея, чаще первичная. Выявляется гипоплазия молочных желез, наружных и внутренних половых органов, малое турское седло.

**Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула** – преждевременная лютеинизация фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и запоздалой секреторной трансформацией эндометрия вследствие стресса, гиперандрогении, гиперпролактинемии, воспалительных процессов в яичниках.

## Диагностика эндокринного бесплодия

### 1. Установление характера МЦ:

- *регулярный менструальный цикл* – менструации через 21–35 дней, длятся 3–7 дней, количество теряемой крови 50–150 мл. При этом часто регистрируется неполноценность лютеиновой фазы;
- *первичная аменорея* – отсутствие хотя бы одной спонтанной менструации, что свидетельствует о выраженном угнетении функции яичников; *вторичная аменорея* – отсутствие спонтанной менструации в течение 6 и более месяцев; в ее основе лежит хроническая ановуляция;
- *опсоменорея* – редкие менструации с интервалом от 36 дней до 6 месяцев, при этом НЛФ и аменорея встречаются одинаково часто; *пройоменорея* – частые менструации с интервалом менее 21 дня;
- *гипоменорея* – скудные менструации, вследствие нарушений в эндометрии или снижения функции яичников (переходное состояние к аменорее); *гиперменорея* – обильные менструации;
- *олигоменорея* – короткие менструации (менее 2-х дней); *полименорея* – затяжные менструации (7–12 дней и более);
- *метроррагия* – беспорядочные кровянистые выделения различной интенсивности и продолжительности, свидетельствующие об отсутствии циклических изменений в эндометрии.

### 2. Оценка гормональной функции яичников и наличия овуляции:

- измерение базальной температуры (раздел 3.2). НЛФ характеризуется укорочением 2-й фазы цикла и разница температуры в обе фазы цикла составляет менее 0,4°C;
- гормональная кольпоцитология (раздел 3.2);
- подсчет цервикального числа – количество слизи, ее вязкость, кристаллизация (раздел 3.2);
- оценка уровня прогестерона в крови, определение экскреции прегнандиола с мочой. Начинают

исследование не ранее 4–5 дня после подъема ректальной температуры, т.к. пик прогестерона приходится на 7–8 день после овуляции. При НЛФ уровень прогестерона снижен. В норме уровень прогестерона в плазме крови 9–80 нмоль/л и прегнандиола в моче более 3 мг/сут;

- биопсия эндометрия проводится за 2–3 дня до начала менструации, выявляется недостаточность секреторной трансформации эндометрия;
- УЗ фолликулометрия и контроль толщины эндометрия в динамике МЦ.

### 3. Гормональный скрининг:

- при регулярном ритме менструаций определяют: ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат на 5–7 день цикла, пролактин и прогестерон в фазу расцвета желтого тела (на 6–8 день после подъема базальной температуры); уровень 17-КС в суточной моче определяют дважды: на 5–7 день и 21–22 дни цикла;
- при олигоменорее и аменорее исследуют в крови концентрацию пролактина, ЛГ, ФСГ, ТТГ, эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола,  $T_3$  и  $T_4$ ; содержание 17-КС в суточной моче. Определение прогестерона проводят при наличии двухфазной кривой базальной температуры;
- при выявлении повышенного уровня пролактина в плазме крови его определение повторяют через неделю при аменорее, и на 5–7 день МЦ при регулярном ритме менструаций и олигоменорее.

#### ***Характерны изменения гормонального фона при ЭБ:***

- $T_3$ ,  $T_4$  – повышается уровень этих гормонов, что подавляет продукцию выработки гормонов гипофиза (ТТГ и пролактина), это влияет на выработку гормонов женской половой сферы;



- *ТТГ* – уровень гормона повышен, что ведет к подавляющему действию на выработку гормонов яичников, нарушая процесс оплодотворения и вынашивания беременности;
- *прогестерон* – у больных при НЛФ уровень гормона в плазме крови снижен;
- *ЛГ, ФСГ* – характерно снижение базального уровня гормонов, на фоне чего возникает гипогонадотропная аменорея;
- *пролактин* – наблюдается повышение концентрации гормона более 500 нг/л;
- *андрогены* – повышенное содержание гормонов в крови типично для дисфункциональной яичниковой гиперандрогении;
- *ДГЭА-С* – надпочечниковый андроген, повышение его уровня всегда указывает на надпочечниковый характер гиперандрогении.

#### 4. Гормональные и функциональные пробы:

Подробное описание методики проведения гормональных проб содержится в разделе 3.3:

- *прогестероновая проба* – определение уровня эстрогенной насыщенности организма при аменорее, адекватной реакции эндометрия на прогестероновое воздействие и особенностей его отторжения при снижении уровня прогестерона;
- *кломифеновая проба* – проводят при нерегулярных менструациях или аменорее после индуцированной менструальноподобной реакции. Проба указывает на количество синтезируемых стероидных гормонов в фолликуле и сохранении резервных способностей гипофиза;
- *пробы с метоклопрамидом и тиролиберин* – дифференциальная диагностика между функциональной и органической гиперпролактинемией;
- *дексаметазоновая проба* – показана пациенткам с гирсутизмом, для уточнения генеза гиперандрогении (надпочечникового или яичникового генеза).

**Диагноз ановуляции** можно поставить на основании:

- монофазной базальной температуры;
- цервикального числа менее 10 баллов;
- отсутствия секреторной трансформации эндометрия;
- снижения уровня прогестерона в плазме крови менее 15 нмоль/л.

**Диагноз ЛНФ:**

- укорочение второй фазы МЦ до 10 дней и менее;
- снижение колебаний базальной температуры между I и II фазами цикла менее, чем на 0,4°C;
- снижение уровня прогестерона во II фазу МЦ (менее 15 нмоль/л);
- неполноценная фаза секреции в эндометрии по данным гистологического исследования пайпель – биоптата, полученного на 4–6 день подъема базальной температуры.

**Диагноз лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ)** ставится с помощью УЗИ и лапароскопии во II фазу МЦ. При ЛНФ в середине цикла отсутствует эхографический признак овуляции (отсутствие фолликула, который визуализировался в I фазе), отмечается медленное постепенное сморщивание фолликула. Лапароскопическая картина ЛНФ характеризуется наличием геморрагического тела без овуляционной стигмы.

## 4.8. КЛИМАКТЕРИЙ

**Климактерий** – переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы с регулярными овуляторными менструальными циклами и соответствующими циклическими изменениями в репродуктивной системе к состоянию после прекращения менструаций (постменопаузе и старости). Вначале снижается и прекращается фертильность, затем – гормональная функция яичников [9, 13, 22].

**Фазы климактерического периода:**

- *менопаузальный переход (пременопауза)* – угасание репродуктивной функции в период от 40-45 лет до менопаузы;
- *менопауза* – последняя спонтанная менструация;

- *перименопауза* – объединяет менопаузальный переход и 1 год после последней самостоятельной менструации;
- *постменопауза* – длится от менопаузы до 65–70 лет, после чего наступает старость.

### **Эндокринные изменения в климактерии**

Возраст наступления менопаузы зависит от количества и функциональных возможностей примордиальных фолликулов. Снижение способности к зачатию у женщины связано с возрастным снижением этого резерва.

В *пременопаузальном периоде* при сохранении ритма менструаций повышается содержание ФСГ при неизменной концентрации ЛГ и  $E_2$ , сниженном уровне прогестерона, ингибинов В и А.

В *постменопаузе* уровень эстрадиола снижен (<80 пмоль/л), концентрация ФСГ и ЛГ повышена, причем содержание ФСГ значительно превалирует над ЛГ. Падает синтез эстрадиола, основным эстрогеном становится эстрон ( $E_1$ ), поэтому величина отношения  $E_2 / E_1$  после менопаузы составляет менее единицы. Более выраженное снижение концентрации  $E_2$  по сравнению с андрогенами проявляется повышением индекса андрогены/эстрогены.

Снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ) является маркером овариального возраста женщины, который не всегда совпадает с хронологическим.

По характеру изменений гормонального состояния организма женщины выделяют **четыре фазы климактерия**:

I фаза – *гиполютеиновая* – овуляция еще сохраняется, но уже отмечается недостаточная функция желтого тела;

II фаза – *гиперфолликулярная* – ановуляторные менструальные циклы с повышенной продукцией эстрогенов;

III фаза – *гипергонадотропная* – снижается количество и чувствительность эстрогенчувствительных рецепторов, фолликулы теряют способность созреть и рано атрофируются; уменьшается продукция эстрогенов, усиливается выработка гонадотропных гормонов;

IV фаза – *афолликулярная* – полностью прекращается функция яичников, до минимума снижается уровень эстрогенов и гонадотропинов.

### Менопаузальные нарушения:

**I группа – ранние симптомы.** Возникают еще до прекращения менструации в период перехода к менопаузе. *Вазомоторные:* «приливы» жара, потливость, сердцебиение, гипертензия. *Психозмоциональные:* бессонница, депрессия, раздражительность, ослабление памяти, головные боли.

**II группа – средневременные симптомы,** возникают через 2–4 года после менопаузы. *Урогенитальные нарушения:* сухость, зуд и жжение во влагалище, боли при половом сношении, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи. *Трофические изменения кожи.*

**III группа – поздние симптомы,** возникают через несколько лет после менопаузы: сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

### Диагностика патологии пери- и постменопаузального периодов

#### *А. Вегетативные и психозмоциональные симптомы:*

- внезапные приступы жара – «приливы»;
- усиление потовыделения и/или гиперемии кожи;
- раздражительность, плаксивость;
- плохое настроение, депрессия, неудовлетворенность жизнью, окружающими;
- парестезии, зуд, метеоризм, запор;
- страх, беспокойство;
- быстрая утомляемость, забывчивость;
- головные боли, головокружения, шум в ушах;
- ухудшение сна (бессонница).

#### *Б. Соматические проявления:*

- нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (боли в области сердца, сердцебиение, повышение АД, ИБС, стенокардия, миокардиодистрофия); атеросклероз, гиперхолестеринемия; боли ревматического характера;
- увеличение массы тела;
- остеопороз;
- изменения кожи (снижение эластичности, морщинистость);
- избыточное оволосение (рост волос на лице), себорея, алопеция.

### *В. Урогенитальные симптомы:*

- нарушения менструального цикла, возрастная аменорея;
- снижение либидо;
- сухость влагалища, зуд в области вульвы и/или промежности;
- рецидивирующие инфекции влагалища;
- диспареуния (болезненность при половом акте вследствие бактериального вагиноза, атрофического вагинита);
- хронический цистит, цисталгии;
- выворот слизистой оболочки уретры;
- частое мочеиспускание – поллакиурия;
- прогрессирующее недержание мочи;
- опущение или выпадение влагалища и матки.

### **Алгоритм обследования женщин в пери- и постменопаузе:**

1. **Сбор анамнеза** (выяснить наследственные и семейные факторы риска, перенесенные онкологические, соматические, гинекологические заболевания, акушерский анамнез).
2. **Гинекологический осмотр** (обязательно включает в себя онкоцитологию и кольпоскопию).
3. **Соматический осмотр** (обязательно определять гемодинамические параметры – АД, пульс; желательны – ЭКГ, УЗИ печени, почек, щитовидной железы).
4. **Исследование крови:** общий анализ крови; биохимические показатели (глюкоза, липидный спектр); исследование системы гемостаза.
5. **Гормональные исследования:** ФСГ, ЛГ, эстрогены, прогестерон и др.

Угасающая функция репродуктивной системы сопровождается снижением выработки половых стероидов в гонадах. Задолго до менопаузы уменьшается секреция прогестерона, а затем антимюллерова гормона, эстрадиола и ингибина. Снижение уровня ингибина В стимулирует синтез фолликулостимулирующего гормона, уровень которого возрастает в 10 – 14 раз. Содержание ЛГ повышается в меньшей степени – в 3 – 4 раза.

В качестве диагностического критерия климактерического синдрома наиболее важным и значимым является определение повышенного уровня ФСГ. Для этого можно использовать струйный экспресс-тест – *Менотест*, позволяющий за 10 минут в условиях женской консультации определить в моче женщины наличие избытка ФСГ (т.е. его количества, превышающего пороговое значение данного гормона – 25 мМЕ/мл).

Для аргументированного назначения гормональной терапии на этапе пре- и постменопаузы, определения ранней и преждевременной менопаузы важным является определение *овариального резерва*, истощение которого характеризуется:

- повышением в крови количества ФСГ;
- снижением уровня антимюллера гормона;
- уменьшением выработки ингибина В.

#### ***Критерии наступления климактерия:***

- увеличение уровня ФСГ ( $> 20\text{--}30$  мМЕ/л);
- индекс ФСГ/ЛГ – больше единицы;
- увеличение соотношения андрогены/эстрогены;
- снижение уровня эстрадиола ( $< 80$  пмоль/л) и прогестерона;
- уменьшение содержания ингибина В и антимюллера гормона (до 0,01-0,9 нг/мл при норме у женщин репродуктивного возраста  $> 2,5$  нг/мл);
- снижение индекса эстрадиол/эстрон ( $< 1$ ).

#### ***6. УЗИ внутренних половых органов с оценкой толщины эндометрия:***

- толщина эндометрия до 5 мм – назначение ЗГТ не противопоказано;
- толщина эндометрия 6–8 мм – необходимо назначение гестагенов с последующим определением толщины эндометрия на 5-й день МЦ, после чего будет решаться вопрос о возможности использования ЗГТ;
- толщина эндометрия 8 мм и более – показана гистероскопия и/или фракционное диагностическое выскабливание с последующим гистологическим исследованием материала

### 7. *Диагностика остеопороза:*

- а) *рентгенография:* остеопороз в позвонках (изменение трабекулярного рисунка, истончение замыкательных пластинок суставных впадин, повышенная их контрастность);
- б) *денситометрия* – неинвазивный метод оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (раздел 3.6.5);
- в) *маркеры костного ремоделирования:* прямой показатель – гистоморфометрическое исследование биоптатов костной ткани; непрямые показатели – ферменты, участвующие в ремоделировании и выделяемые в кровь в период резорбции и формирования кости.

## 4.9. Миома матки

**Миома матки (ММ)** – доброкачественная гормонозависимая опухоль, состоящая из мышечных и соединительнотканых элементов. При преобладании в опухоли мышечных элементов говорят о миоме, соединительнотканых – о фибромиоме [3, 5].

### Этиология миомы матки

**Гормональная теория.** Согласно этой теории в организме женщины нарушается баланс половых гормонов с повышением концентрации ФСГ и ЛГ на протяжении всего цикла, отсутствием их овуляторного пика, ановуляцией, увеличением концентрации эстрогенов, снижением содержания прогестерона. Значение имеет не столько повышение выделяемых эстрогенов, сколько нарушение их метаболического превращения и изменение соотношения между фракциями эстрогенов (с преобладанием эстриола).

В то же время накоплены данные, что наряду с эстрогенами рост **миомы матки** стимулирует и прогестерон (с участием факторов роста). Эти гормоны принимают участие в патогенезе миомы, используя противоположные пути.

**Экстрамединовая теория.** Эстрогены и прогестерон воздействуют на возникновение и рост миомы матки опосредованно через стимуляцию локальной продукции полипептидных факторов роста (ЭФР, ИПФР-I, ГФР, ТФР-1), которые реализуют все эффекты стероидов в этих тканях.

### ***Теория гормоночувствительного пролиферата.***

Эта теория опровергает ведущую роль системных гормональных изменений с преобладанием гиперэстрогении, а обосновывает взгляд на ММ как на локальную патологию миометрия, обусловленную действием прогестерона на клетки-предшественники миомы матки.

***Теория миогенной гиперплазии.*** Согласно этой теории миома матки является не опухолью, а гиперплазией миометрия и развивается на фоне нормального менструального цикла. Пусковым механизмом гиперпластического процесса является локальная тканевая гипоксия мышечных элементов матки.

### **Патогенез миомы матки:**

- образуется клетка-предшественник, которая в дальнейшем даст клон клеток ММ (за счет онтогенетических нарушений или соматической мутации зрелого миоцита);
- происходит инициация и поддержание роста клеток миомы матки за счет трех основных факторов – эстрогенов, прогестерона и тканевых факторов роста:
  - эстрогены и прогестерон действуют синергически, при этом роль эстрогенов – «вспомогательная», а ключевым митогеном для клеток ММ является прогестерон (защищающий также клетки ММ от апоптоза);
  - ведущими факторами роста в патогенезе ММ являются эпидермальный и инсулиноподобный факторы (ЭФР и ИПФР-I), которые способны оказывать свой эффект независимо от половых гормонов, что часто обуславливает отсутствие регресса опухоли несмотря на проводимую гормонотерапию.

### **Классификация миомы матки**

#### ***I. По соотношению форменных элементов опухоли:***

1. Фибромиома – соотношение мышечной и соединительной ткани 1 : 2–3.
2. Миома – соотношение мышечной и соединительной ткани 4–5 : 1



- лейомиома – опухоль, состоящая только из гладкомышечных клеток миометрия;
- рабдомиома – опухоль, состоящая из поперечноисчерченных клеток миометрия.

**II. По морфологическому типу и активности пролиферативных процессов:** простая миома, пролиферирующая миома, предсаркома.

**III. По характеру роста и локализации узлов:**

А. Диффузный рост миомы.

Б. Узловатый рост миомы:

- интрамуральное расположение узлов – в толще мышечного слоя стенки матки;
- субсерозное расположение узлов – рост опухоли под серозную оболочку матки в сторону брюшной полости;
- субмукозное (подслизистое) расположение узлов – опухоль растет в сторону полости матки;
- интралигаментарное расположение узлов – рост опухоли в сторону параметрия между листками широкой связки матки.

### **Основные клинические признаки ММ:**

- маточные кровотечения;
- боли в нижних отделах живота и пояснице;
- бесплодие;
- нарушение функции экстрагенитальных органов (особенно дизурические явления и затруднения дефекации).

Клиническому проявлению заболевания часто сопутствуют железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, эндометриоз, гипертоническая болезнь, ожирение, ишемическая болезнь сердца.

*Субмукозная миома* – маточные кровотечения по типу мено- и метрорагий, болевой синдром.

*Межмышечные миомы* – быстрый рост опухоли, бесплодие, ожирение, обильные менструации и ноющие боли внизу живота.

При *субсерозной миоме* возможен перекрут ножки субсерозного узла.

## Диагностика миомы матки

### 1. Характерные жалобы больной.

2. **Гинекологическое исследование:** позволяет определить размеры опухоли, направленность ее роста, локализацию, диффузный или очаговый характер. Скорость роста опухоли оценивается по изменению ее размеров за год: увеличение размеров на величину беременной матки до 4 недель – медленный рост, свыше 4 недель – быстрый.

3. **Тест на беременность** – для исключения беременности как причины увеличения размеров матки.

4. **Гормональные исследования.** Примерно у 2/3 больных гормональные параметры менструального цикла не отличаются от соответствующих нормативных показателей.

- У пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы и с ановуляторными циклами изменения содержания гормонов в крови в большей степени зависят от функционального состояния репродуктивной системы, а не от наличия ММ.
- **ФСГ и ЛГ.** У женщин с ановуляторным циклом базальный уровень ЛГ и ФСГ повышен на протяжении всего цикла и отсутствует их овуляторный пик.
- **Эстрогены.** У ряда женщин происходит увеличение концентрации эстрогенов. Однако значение имеет не столько повышение количества выделяемых эстрогенов, сколько нарушение их метаболического превращения и изменение соотношения между фракциями эстрогенов (с преобладанием эстриола). Высокий уровень эстриола (Е3) приводит к развитию быстрорастущих миом без нарушения менструального цикла. При повышенном содержании эстрадиола (Е2) повреждается эндометрий и клиническая картина характеризуется небольшими размерами опухоли и кровотечениями.
- **Прогестерон.** Возможно снижение уровня прогестерона у женщин с ММ, однако чаще наблюдается нормальный и даже повышенный уровень данного гормона у больных. Это подтверждает накопленные за последние годы данные, что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки.

- **Андрогены.** Наблюдается умеренное повышение содержания тестостерона в плазме крови.
- **Пролактин.** Содержание пролактина в плазме находится в пределах нормы здоровых женщин, а после 40 лет — превышает ее.

**5. УЗИ** (определение размеров, формы, локализации узлов, вариантов риска и структуры миомы — возможных процессов дегенерации и малигнизации).

*УЗ-критерии ММ с интрамуральным расположением узлов:* увеличение размеров матки, появление в стенках матки структур округлой или овальной формы.

*УЗ-признаки подбрюшинной ММ:* образование округлой конфигурации, плотно спаянное с маткой; отсутствие эффекта «врастания» узла в миометрий.

*УЗ-признаки подслизистой ММ:* округлое или овальное образование внутри расширенной полости матки с ровными контурами и средней эхогенностью.

#### **6. Цветовое доплеровское картирование.**

Используется для дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки:

*простая миома:* снижение скорости кровотока в миометрии и миоматозных узлах;

*пролиферирующая миома:* регистрируется рассыпной тип кровоснабжения по ходу сосудистого пучка матки, интенсивный высокоскоростной в миометрии и миоматозных узлах.

**7. Диагностическое фракционное выскабливание полости матки и цервикального канала** — для исключения рака эндометрия, выявления гиперпластических процессов эндометрия.

**8. Метросальпингография (МСГ)** — оценка состояния эндометрия, определение наличия субмукозных узлов, их локализации, структурная характеристика узлов, размеры полости матки, ее деформация.

**9. Гистероскопия:** диагностируются *субмукозные узлы* даже небольших размеров. Они имеют сферическую форму, четкие контуры, белесоватый цвет, плотной консистенции, деформируют полость матки. Эндометрий над поверхностью узла тонкий, бледный.

**10. Лапароскопия** применяется для дифференциальной диагностики субсерозной миомы и опухолей яичников. *Подбрюшинная миома матки* имеет округлую форму, гладкую блестящую поверхность, бледно-розовый оттенок; узлы миомы тесно спаяны с маткой широким основанием или «ножкой».

## 4.10. Гиперпластические процессы эндометрия

**Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ)** – доброкачественная патология эндометрия, заключающаяся в избыточной пролиферации эпителия и, реже, стромы слизистой оболочки матки. Характеризуется прогрессированием клинико-морфологических проявлений (от простой и комплексной гиперплазии к атипическим предраковым состояниям эндометрия) и возникает на фоне хронической ановуляции, когда имеет место абсолютная или относительная гиперэстрогения при отсутствии или недостаточном антипролиферативном влиянии прогестерона.

### Этиопатогенез ГПЭ

Формирование ГПЭ происходит в условиях стойкой гиперэстрогении на фоне пониженной продукции прогестерона, из-за чего не происходит секреторная трансформация гиперплазированного эндометрия.

*Причины гиперэстрогении:* дисфункция яичников; гиперплазия коры надпочечников; нарушение гонадотропной функции гипофиза; некорректное применение эстрогенов; изменения в метаболизме гормонов (цирроз печени, гипотиреоз); ожирение, приводящее к повышенному превращению андростендиола в эстрон в жировой ткани.

В развитии ГПЭ большую роль играет состояние рецепторного аппарата эндометрия. При прогрессировании ГПЭ количество прогестероновых рецепторов уменьшается. Нарушение жирового и углеводного обмена, наследственные факторы предрасполагают к развитию ГПЭ.

Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите обуславливают патологическую афферентацию в структуры ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушения в ней ведут к развитию вторичной гипофункции яичников, формированию ановуляции с абсолютной или относительной гиперэстрогенией и, следовательно, ГПЭ [14, 20].

### ***Основные факторы развития ГПЭ:***

- ановуляция (с персистенцией фолликула и гиперэстрогенией) и дефицит прогестерона;
- нарушение процессов пролиферации эндометрия;
- подавление процессов апоптоза в слизистой оболочке матки;
- нарушения рецепторного аппарата эндометрия.

### **Классификация ГПЭ**

*Функциональные категории гиперпролиферативных процессов эндометрия (по классификации субкомитета по телу матки Межд.общества гинекологов-патологов, ВОЗ, 1994)*

<b>Классификация ВОЗ</b>	<b>Функциональная категория</b>
Простая неатипическая гиперплазия эндометрия	Фоновые состояния (эффект относительной или абсолютной гиперэстрогении)
Комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия	
Простая атипическая гиперплазия эндометрия	Предраковые состояния
Комплексная атипическая гиперплазия эндометрия	
Аденокарцинома	Рак эндометрия

В данной классификации не выделен термин «полип эндометрия», т.к. эксперты ВОЗ рекомендуют трактовать его как результат продуктивного хронического эндометрита, который требует лишь этиопатогенетической противовоспалительной терапии.

### **Фоновые процессы**

***Простая неатипичная гиперплазия эндометрия*** – увеличение количества как железистых, так и стромальных элементов, при незначительном превалировании первых.

***Комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия*** – тесное расположение желез, более выражена их пролиферация, структура неправильной формы, нарушен баланс между пролиферацией желез и стромы, более выражена многоядерность эпителия, атипия ядер отсутствует.

### **Предраковые заболевания**

***Простая атипичная гиперплазия эндометрия*** – наличие атипии клеток желез с потерей полярности расположения и необычной конфигурацией ядер, клеточной дисполярированностью, неправильной стратификацией ядер, анизоцитозом, гиперхроматизмом, увеличением ядер, расширением вакуолей, эозинофилией цитоплазмы.

***Комплексная атипичная гиперплазия эндометрия*** характеризуется выраженной пролиферацией эпителиального компонента, что сопровождается тканевой и клеточной атипией без инвазии в базальную мембрану железистых структур. Железы очень разнообразны по форме и размерам. Эпителий, выстилающий железы, состоит из крупных клеток с полиморфными, округлыми или вытянутыми ядрами с нарушенной полярностью и многоядерностью их расположения.

### **Аденокарцинома**

***Высокодифференцированная аденокарцинома*** – I степень гистологической дифференцировки. Опухоль характеризуется сохранением железистого строения или формированием сосочковых структур

***Умереннодифференцированная аденокарцинома*** – II степень гистологической дифференцировки. Опухоль сохраняет железистое строение или состоит

преимущественно из сосочковых разрастаний. Однако в отличие от высокодифференцированных аденокарцином железы значительно варьируют по величине и форме.

**Железисто–сóлидная аденокарцинома** – III степень гистологической дифференцировки. Опухоль состоит из сóлидных пластов или тяжей полигональных или вытянутых клеток, чередующихся с участками железистого строения.

**Сóлидная (низкодифференцированная) аденокарцинома** – IV степень дифференцировки. Опухоль состоит из тяжей или пластов полигональных клеток, реже вытянутых или неправильной формы.

Редким вариантом злокачественных эпителиальных опухолей тела матки являются светлоклеточные аденокарциномы, состоящие из клеток со светлой, прозрачной цитоплазмой и четкими клеточными границами. Такие аденокарциномы могут быть преимущественно железистого, сосочкового или железисто–сóлидного и сóлидного строения.

### **Клиника гиперпластических процессов эндометрия**

Жалобы больных с гиперпластическими процессами эндометрия можно разделить на 3 группы:

- связанные с нарушением менструальной функции (кровянистые выделения из половых путей);
- обусловленные болевым синдромом или контактными кровянистыми выделениями;
- вызванные обменными или эндокринными нарушениями.

Главным клиническим проявлением всех вариантов ГПЭ являются дисфункциональные маточные кровотечения.

Характерными для ГПЭ являются также жалобы на головные боли, избыточную прибавку массы тела, патологическое оволосение, нарушение сна, периодически возникающую жажду, розовые стрии, пониженную работоспособность, раздражительность.

Из экстрагенитальных заболеваний часто отмечаются ожирение, артериальная гипертензия, болезни печени.

## Диагностика ГПЭ

1. **Жалобы больной** (кровянистые выделения из половых путей, болевой синдром, обменные и/или эндокринные нарушения).

2. **Анамнез жизни** (нарушения жирового и углеводного обмена, гипертензия, болезни печени).

3. **Гинекологический анамнез** (нарушения МЦ с кровотечениями, бесплодие, миома матки, склерополикистоз яичников, мастопатия).

4. **Гинекологический осмотр.**

**5. Гормональное обследование состояния репродуктивной системы:**

- **ФСГ, ЛГ** — характерно повышение активности выделения этих гормонов у женщин с ГПЭ;
- **эстрогены** — абсолютная или относительная гиперэстрогения ( на фоне НЛФ) при участии ряда факторов роста (ЭФР, ТФР- $\alpha$ , ИПФР-I);
- **прогестерон** — как правило, его уровень у больных снижен с соответствующим ослаблением антипролиферативного эффекта;
- **инсулин** — сах. диабет и инсулинорезистентность способствуют развитию гиперпластических процессов в женской половой сфере.

**6. Биохимические маркеры факторов риска ГПЭ:**

- гиперинсулинемия, нарушение резистентности к инсулину;
- гиперэстрогения как следствие внегонадного синтеза эстрогенов в жировых клетках;
- гиперлипидемия.

7. **Гистологическое исследование полного соскоба эндометрия.** Выскабливание эндометрия следует проводить накануне ожидаемой менструации или в ее первые часы. Особенно тщательно необходимо удалить слизистую в области дна матки и ее трубных углов.

8. **Гистероскопия** проводится как до выскабливания — для уточнения характера патологической трансформации эндометрия, так и после него — с целью контроля за тщательностью выполненной операции.



*Гиперплазия эндометрия:* эндометрий неравномерно утолщен, складчатый; основание складок широкое, вершина тонкая с неровными краями, цвет складок от бледно-розового до ярко-красного. Характерен признак «подводных растений» – волнообразные движения слизистой оболочки при изменении давления в полости матки во время ее растяжения жидкими средами. Сосудистый рисунок резко выражен. Устья маточных труб свободны. Возможно наличие множественных кистозных полостей, расположенных в проекции поверхностных кровеносных сосудов слизистой, имеющих различную толщину (феномен «ловушки»).

*Аденокарцинома:* папилломатозные разрастания серого или грязно-серого цвета с участками кровоизлияния и некроза. Сосудистый рисунок усиленный. При увеличении объема вводимой жидкости ткань легко распадается, кровоточит и крошится.

#### **9. УЗ-исследование с использованием трансвагинального датчика.**

При подозрении на гиперпластический процесс и рак тела матки особое внимание уделяется изучению срединного маточного эхо (М-эхо) – отражение от эндометрия и стенок полости матки. Оценивают его величину, форму, контуры и внутреннее строение. При гиперплазии эндометрия в зоне расположения М-эхо выявляются овальные образования, увеличенные в переднезаднем направлении с однородной структурой и повышенной эхоплотностью (I тип эхограмм). Для II типа эхограмм характерно появление ровных утолщенных (до 4–7 мм) контуров эндометрия с низким уровнем звукопроводимости, отграничивающих гомогенную зону с меньшим волновым импульсом.

УЗИ полипов эндометрия: внутри расширенной полости матки визуализируется округлое или овальное образование с ровными контурами и высокой эхоплотностью. М-эхо отличается выраженным полиморфизмом.

#### *УЗИ-показания для морфологического исследования эндометрия:*

- в пременопаузе и репродуктивном периоде: увеличение толщины эндометрия >16 мм; эндометриально-маточный коэффициент (ЭМК) – отношение толщины эндометрия к величине передне-заднего размера матки >0,33;

- в постменопаузе: увеличение толщины эндометрия  $>5$  мм; ЭМК $>0,15$ ; обширная сквамозная дифференциация; воспалительные процессы в эндометрии.

**10. Определение активности ферментов нуклеотидного обмена.** В сыворотке крови определяют ферменты нуклеотидного обмена: тимидинфосфорилазу (ТФ), аденозиндезаминазу (АДА). Максимальное увеличение ТФ (в 1,9 раза) и АДА (в 3,5 раза) отмечается при аденоматозной гиперплазии. При железисто-кистозной гиперплазии уровень активности ТФ превышает нормальный в 1,4 раза. Уровень активности АДА наибольший при аденоматозных изменениях эндометрия, при полипах он ниже в 1,4 раза, при железисто-кистозной гиперплазии – в 1,6 раза.

#### **4.11. Дисгормональные гиперплазии молочных желез (мастопатии)**

**Мастопатии** – группа дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез (МЖ) с гиперплазией ее ткани.

По определению ВОЗ (1984), мастопатия – это фиброзно-кистозная болезнь с широким спектром пролиферативных изменений в ткани молочных желез и патологическим соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

#### **Классификация дисгормональных гиперплазий молочных желез (ДГМЖ)**

В 1984 г. в Женеве принята **Международная гистологическая классификация ДГМЖ:**

- протоковая гиперплазия (пролиферация эпителия экстрадольковых протоков);
- дольковая гиперплазия (гиперпластические изменения внутридольковых молочных ходов);

- аденоз (пролиферация альвеолярных пузырьков, приводящая к увеличению железистых структур);
- склерозирующий аденоз;
- кисты МЖ;
- очаговый фиброз.

**Клинико-рентгенологическая классификация ДГМЖ :**

**1. Диффузная форма:**

- фиброзная (грубые тяжистые структуры без узловых компонентов);
- фиброзно–кистозная (зернистые структуры с кистозными компонентами);
- аденозная (мягкие бугристые структуры, болезненные при пальпации);
- фиброзно–аденоматозная (сочетание грубых тяжистых и мягких бугристых структур);
- инволютивная (липоматозные изменения молочных желез);
- смешанная.

**2. Узловая форма** (оформленный узловой компонент разных размеров).

Выделяют **три степени тяжести ДГМЖ**, исходя из соотношения соединительнотканевого, железистого компонентов и жировой ткани:

**1 степень** – нерезко выраженная; жировая ткань преобладает над паринхиматозной.

**2 степень** – средней выраженности; жировая ткань и плотные структуры находятся в равных соотношениях.

**3 степень** – резко выраженная; структура МЖ представлена в основном железистыми элементами, жировая ткань представлена мало.

**Фиброзная форма ДГМЖ.** Отмечаются фиброзные изменения соединительной ткани при наличии пролиферации внутрипротоковой ткани с сужением просвета протоков железы вплоть до полной их облитерации. Характерна для женщин пременопаузального возраста. Рентгенологическая картина: плотные гомогенные участки с выраженной тяжистостью (вид «матового стекла»).

**Фиброзно–кистозная форма ДГМЖ.** Отмечаются множественные кистозные структуры эластической консистенции, четко отграниченные от окружающей ткани железы, образованные из атрофированных долек и расширенных протоков с фиброзными изменениями интерстиция. Развивается в перименопаузальном периоде, преимущественно в постменопаузе. Рентгенологическая картина: крупнопятнистый рисунок с многочисленными просветлениями и четким контуром

**Аденозная форма ДГМЖ (с преобладанием железистого компонента).** Данная форма встречается в молодом возрасте. Это высокодифференцированная неосумкованая гиперплазия долек железы с плавным переходом уплотнений в окружающие ткани. Рентгенологическая картина: наличие множественных теней правильной формы с нечеткими границами.

**Фиброзно–аденоматозная форма ДГМЖ (фиброаденома)** – доброкачественная опухоль молочной железы, возникающая из эпителия железистых долек, имеющая капсулу и четкие границы. Пальпаторно определяется плотное округлое подвижное образование с гладкими контурами. Возникает при половом созревании, является следствием избытка гормонов и увеличенных темпов роста тканей. На рентгенограммах визуализируется правильной овальной или округлой формы образование с четкими контурами без перифокальной реакции.

**Смешанная форма ДГМЖ.** Характерны: гиперплазия долек, склероз внутريدольковой и междольковой соединительной ткани, атрофия альвеол, расширение протоков и превращение их в кистозные образования.

**Узловая форма ДГМЖ** – локальные изменения в виде отдельных или множественных узлов.

Все виды мастопатий делят также на две разновидности – с пролиферацией и атипией и без таковых. Под термином «пролиферация» подразумевается активное деление клеток, под термином «атипия» – появление клеток, отличающихся от нормальных.

Выделяют особую форму патологии молочной железы – **мастодинию** или **масталгию** – понятие, подразумевающее наличие боли в МЖ. Боль в МЖ может быть обусловлена

различными причинами: воспалительным процессом, опухолью (редкий симптом), реактивным склерозом соединительной ткани МЖ, воспалением костно-хрящевых сочленений позвоночника, межреберной невралгией и т.д. Патогенез мастодинии включает задержку жидкости (отек МЖ), сдавление нервных окончаний, усиленную клеточную пролиферацию, действие вырабатываемых в повышенных количествах биологически активных веществ (гистамина, серотонина, простагландинов и болевых аминов).

Мастодинию подразделяют на циклическую и нециклическую. Нециклическая мастодиния не связана с менструальным циклом и чаще всего является симптомом других заболеваний.

**Циклическая мастодиния** связана с циклическим функционированием яичников и воздействием половых гормонов на МЖ, может проявляться:

- как симптом предменструального синдрома (ПМС);
- как самостоятельный симптом при отсутствии других проявлений ПМС (предменструальное нагрубание и боль в МЖ);
- как симптом доброкачественной гиперплазии МЖ (мастопатии);
- на фоне применения гормональных препаратов, в т.ч. комбинированных оральных контрацептивов.

### **Этиопатогенез ДГМЖ**

Среди эстрогенов наиболее важную роль в жизнедеятельности молочной железы играет *эстрадиол*. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия, инициирует формирование ацинуса, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани.

*Прогестерон*, противодействуя этим процессам, предотвращает развитие пролиферации, обеспечивает дифференцировку эпителия, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы.

*Жировая ткань* молочной железы содержит много рецепторов к эстрогенам и гораздо меньше рецепторов к прогестерону. Адипоциты являются депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон.

Под влиянием *пролактина* повышается количество рецепторов эстрадиола в ткани железы.

*Тиреоидные гормоны*, являющиеся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать прогрессированию ДГМЖ.

Повышение уровня *кортизола* способствует развитию гиперпластических изменений в молочных железах, как через кортикостероидные рецепторы в МЖ, так и путем экспрессии пролактиновых рецепторов.

Под влиянием избытка *простагландинов* изменяется просвет сосудов железы, проницаемость сосудистых стенок, нарушается гемодинамика и водно-солевые соотношения, что приводит к тканевой гипоксии.

К внутренним факторам риска, способствующим возникновению и развитию ДГМЖ и рака молочной железы, относится ожирение, особенно сочетающееся с диабетом и артериальной гипертензией.

#### ***Основные причины возникновения ДГМЖ:***

- генетическая предрасположенность;
- факторы репродуктивного характера (начало менструаций до 12 и после 15 лет, большое количество беременностей, родов, абортов, возраст при беременности до 20 и после 30 лет, крупный плод, длительная лактация, менопауза до 45 или после 53 лет, нарушения МЦ);
- воспалительные процессы в малом тазу;
- прием экзогенных гормонов: комбинированная оральная контрацепция или ЗГТ;
- эндокринные нарушения (диабет, дисфункция щитовидной железы, гипоталамичный синдром);
- болезни печени и желчных путей;
- злоупотребление алкоголем и метилксантинами (кофе, чай, шоколад, какао);
- травмы молочных желез.

## Клиника ДГМЖ

Боли в молочных железах, которые появляются в середине менструального цикла и перед менструацией, сопровождаются уплотнением молочных желез, иногда выделениями из сосков. Боль может быть колющая, стреляющая, острая, с иррадиацией в спину, шею, возникающая в результате сдавления нервных окончаний отечной соединительной тканью, кистозными образованиями и вовлечением их в склерозированные ткани.

При пальпации молочных желез определяют уплотнения дольчатого характера с неровной поверхностью, тяжесть ткани, ее болезненность. После менструации при диффузной мастопатии боль незначительная, вся молочная железа равномерно уплотнена, тяжиста. При узловой мастопатии определяют одиночные или множественные очаги; они малобользненны, не связаны с кожей и соском.

Выделяют 3 клинические фазы мастопатии:

*1-я фаза:* развивается в 20–30 лет, характеризуется нагрубанием и болезненностью молочных желез за неделю до менструации, уплотнением и чувствительностью их при пальпации; менструальный цикл регулярный, но часто укороченный до 20–21 дня;

*2-я фаза:* отмечается в возрасте 30–40 лет и проявляется постоянной болью в молочных железах, возникающей за 2–3 недели до менструации, уплотнениями в них с кистозными включениями;

*3-я фаза:* развивается в возрасте 40–45 лет и характеризуется непостоянными и менее интенсивными болями в молочных железах с наличием множества кистозных образований, содержащих коричневатозеленый секрет, выделяющийся при надавливании соска.

## Диагностика ДГМЖ

### 1. Анамнез.

### 2. Осмотр и пальпация молочных желез.

Клинические признаки малигнизации: опухоль, выявляемая при пальпации; втяжение соска или кожи соска; асимметрия соска; эрозия соска; боль в молочной железе; аксиллярная лимфаденопатия; отек верхней конечности; отек

кожи молочной железы – «лимонная корка»; боль в аксиллярной области.

### 3. Гормональная диагностика :

- **эстрогены** — вызывают развитие и пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы МЖ за счет:
  - прямой стимуляции клеточной пролиферации;
  - непрямого стимуляции пролиферации за счет индукции факторов роста (ЭФР, ТФР— $\alpha$  и ИПФР—I);
  - блокируя воздействие ингибирующих факторов роста (в частности, ТФР— $\beta$ ).

Однако у таких больных пролиферирующий эффект эстрогенов проявляется, в основном, не за счет абсолютного повышения их уровня в крови, а вследствие дисбаланса половых гормонов со снижением содержания прогестерона;

- **прогестерон** — у больных ДГМЖ его уровень, как правило, снижается. А, учитывая его антипролиферативный эффект (за счет уменьшения количества РЭ в ткани МЖ и повышения активности 17—ОН—дегидрогеназы, инактивирующий эстрадиол), недостаточность воздействия прогестерона приводит к пролиферации МЖ;

- **пролактин** — у женщин с ДГМЖ уровень этого гормона часто находится на верхней границе нормы. ПРЛ, увеличивая в молочных железах число рецепторов к эстрогенам, способствует развитию пролиферативных процессов в них;

- **гормоны щитовидной железы** — часто наблюдается гипофункция ЩЖ, при которой риск возникновения ДГМЖ возрастает в 3,8 раза[Манушарова];

- **андрогены** — вероятно повышение их уровня у больных. Эти гормоны обеспечивают пролиферацию ткани МЖ как за счет их конверсии в эстрон, так и вследствие прямой стимуляции пролиферативных процессов.

**4. Маммография** – рентгенологическое исследование молочных желез позволяет установить изменения структуры их ткани, наличие микрокальцинатов и изменений в подмышечных лимфатических узлах, выявить опухолевый узел диаметром в 10 мм, т.е. узел такого размера, который врач, как правило, не может определить при пальпации, если узел расположен в глубоких отделах молочной железы большого размера.



**5.Эхография.** Стандартная методика исследования молочных желез дополнена измерением толщины паренхимы (слоя железистой ткани) в каждом секторе молочной железы вдоль воображаемых линий, сходящихся к соску, и определением показателей эхоплотности железистой ткани.

*Аденозный (железистый) вариант:*

- железистая гиперплазия (утолщение слоя железистой ткани от 15 до 33 мм);
- средние показатели эхоплотности (28–30);
- отсутствие явлений обратной инволюции.

*Кистозный вариант:*

- толщина слоя железистой ткани 10 мм;
- повышение показателей эхоплотности (35–37);
- наличие множественных мелких кист.

*Фиброзный вариант:*

- утолщение слоя железистой ткани до 16 мм;
- эхоплотность значительно повышена (41–43).

*Смешанный вариант:*

- утолщение слоя железистой ткани до 22 мм;
- повышение показателей эхоплотности (35–37);
- наличие кист, дуктэктазия.

*Гиперплазия соединительной ткани МЖ:*

- наличие тяжистых структур неправильной формы, высокой эхоплотности. Кисты определяются как эхонегативные образования с четкими контурами, ровными краями, округлой формы, однородной структуры.

**6.Пункционная биопсия с цитологическим исследованием аспирата** – основной метод диагностики характера новообразований молочной железы.

**7.**По особым показаниям — **секторальная резекция** измененного участка и его гистологическое исследование.

**8.**Комбинация диагностических приемов под названием **«тройного теста»:**

- клиническое обследование молочных желез;
- билатеральная маммография;
- при наличии объемных образований проводят тонкоигольчатую аспирационную биопсию под контролем УЗИ с последующей цитологией.

## 4.12. Гиперпролактинемия

Избыточная секреция пролактина — гиперпролактинемия (ГП) — один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов.

Нарушение секреции пролактина и связанный с этим симптомокомплекс возникают как при первичном поражении пролактинсекретирующих структур, так и при других эндокринных и неэндокринных заболеваниях, а также при приеме некоторых фармакологических препаратов.

*Физиологическая гиперпролактинемия* наблюдается во время сна, после физических упражнений, при стрессовых ситуациях, в поздней фолликулиновой фазе МЦ, при беременности и в процессе кормления грудью. *Патологическая гиперпролактинемия* развивается в результате органических или функциональных нарушений в системе гипоталамус – гипофиз.

### Классификация гиперпролактинемий

#### Первичные формы (интракраниальные):

- *опухоли гипофиза* (макро- и микропролактиномы);
- *синдром Куари-Фроммеля* (развивается в послеродовом периоде, проявляется длительной лактореей, гипертрофией молочных желез и атрофией внутренних половых органов);
- *синдром Аргонса дель Кастильо* (у рожавших женщин с опухолью гипофиза, краниофарингеомой, менингеомой);
- *синдром Форбса-Альбрихта* (у нерожавших женщин после психотравмы, приема нейротропных препаратов);
- травматические повреждения ножки гипофиза, воспалительные заболевания гипоталамуса, опухоли, синдром пустого турецкого седла;
- *хроническая внутричерепная гипертензия*.

#### Вторичные формы (висцеральные):

- *эндокринопатии*: первичный гипотиреоз; заболевания надпочечников, болезни Аддисона и Иценко - Кушинга, синдром Штейна - Левенталя, акромегалия;

- *нейрогенная ГП*;
- *эктопическая продукция ПРЛ* (карцинома бронхов, гипернефроз, рак молочных желез, ХПН, травма молочных желез).

**Фармакологическая ГП** - при применении некоторых лекарственных препаратов (нейролептики, антидепрессанты, антигипертензивные средства, высокие дозы эстрогенов).

**Идиопатическая (функциональная) ГП.**

### Патогенез

Основа первичной гиперпролактинемии — нарушение ингибирующего влияния дофамина на секрецию пролактина. Это обусловлено тем, что на фоне дисфункции гипоталамуса происходит снижение концентрации дофамина, что влечёт за собой уменьшение синтеза пролактин-ингибирующего фактора. Высокий уровень пролактина, в свою очередь, вызывает гипертрофию пролактотрофов и возникновение микро-и макроаденом гипофиза.

К нарушению синтеза дофамина приводят также воспалительные процессы и травмы гипофиза. Повреждение ножек гипоталамуса ведёт к нарушению транспортировки дофамина в гипофиз.

Гиперпролактинемии часто сопутствует гиперандрогенемия, которая обусловлена общностью регуляции синтеза пролактина и АКТГ.

Нарушения репродуктивной функции возникают из-за того, что повышенное количество пролактина приводит к уменьшению синтеза ГнРГ в гипоталамусе. Это влечёт за собой снижение концентрации ФСГ и ЛГ, и угнетение гонадотропинзависимого синтеза половых гормонов, в том числе и секрецию прогестерона желтым телом [1, 5, 8].

### Клиника

Как правило, гиперпролактинемические состояния сопровождаются недостаточностью лютеиновой фазы с последующей ановуляцией, олигоменореей, аменореей, галактореей, себореей, гирсутным синдромом, вирилизацией, снижением либидо и метаболическими нарушениями.

При идиопатической ГП доминируют вегетативные расстройства и симптомы нейроциркуляторной дистонии

(головная боль, головокружение, снижение остроты зрения, сужение полей зрения). При ГП, связанной с опухолью гипофиза, преобладают жалобы на нарушение репродуктивной функции и галакторею.

Наиболее часто в гинекологической практике встречается синдром галактореи-аменореи (гиперпролактинемический гипогонадизм), для которого характерны увеличение секреции пролактина, галакторея и аменорея или гипоменструальный синдром. Симптоматическая ГП часто сочетается с первичным гипотиреозом и характеризуется преждевременным половым созреванием, галактореей, менометроррагией (синдром Ван Вика - Росса - Генесса).

Гиперпролактинемия довольно часто сочетается с синдромом поликистозных яичников и проявляется нарушением менструального цикла, гирсутизмом, хронической ановуляцией и бесплодием.

Патологическое повышение уровня пролактина играет особую роль в патогенезе развития мастопатий, вызывая в молочных железах нагрубание, их отек (мастодиния) и болезненность (масталгия).

### Диагностика:

- **пролактин:** нормальный уровень ПРЛ у здоровых женщин составляет 240–300 мМЕ/л, верхняя граница нормы гормона - 500 мМЕ/л. Пролактинемия выше 200 мкг/л (2000 мМЕ/л) достаточно часто указывает на наличие пролактиномы. При уровнях ПРЛ 150 мкг/л и выше рекомендуется динамическое его определение.

Для установления истинной частоты ГП необходимо 3-кратное измерение уровня гормона ввиду стрессзависимого характера его продукции;

- **гипофизарные гонадотропные гормоны** имеют тенденцию к снижению, особенно при пролактиномах. Уровни ТТГ и АКТГ существенно не отличаются от нормы, за исключением гиперпролактинемии при гипотиреозе, когда содержание ТТГ существенно повышено;

- **эстрогены**- значительное снижения уровня (в 1,5 – 3 раза);

- **функциональные диагностические пробы:**

- *проба с тиролиберином*: у здоровых женщин после введения тиролиберина уровень ПРЛ повышается уже через 15 мин в 2 раза, при ГП функционального генеза — повышение незначительное, а при опухоли гипофиза уровень ПРЛ не изменяется;

- *проба с парлоделом*: уровень ПРЛ определяется после приема 5 мг парлодела. Снижение содержания ПРЛ почти в 2 раза отмечается у больных с функциональной ГП, а при опухолях гипофиза оно не изменяется;

- *проба с метоклопрамидом (церукалом)* - антагонистом дофамина. После в/в введения 10 мг препарата у здоровых людей уровень ПРЛ через 1-2 ч повышается в 7- 8 раз, при функциональной ГП – возрастает незначительно, а при пролактиномах - не изменяется.

- **состояние турецкого седла** (краниография, компьютерная томография, политомография турецкого седла, каротидная ангиография и др.);

- **исключение симптоматических форм ГП** (гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, почечно-печеночная недостаточность и др.);

- **осмотр глазного дна и цветная периметрия** (обязательно при подозрении на макропролактиному);

- **исследование функции щитовидной железы;**

- **УЗИ молочных желез.**

## ГЛАВА 5

### ЧАСТНАЯ ГОРМОНОДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ

#### 5.1. Диагностика беременности ранних сроков

Диагностика ранних сроков беременности основана на определении в моче или сыворотке крови ХГЧ — гормона, продуцируемого хорионом уже с первых дней после имплантации зародыша. При нормальном течении беременности гормон появляется в моче уже на 5-7 уже сутки после зачатия. ХГЧ оказывает поддержку желтому телу и стимулирует выработку прогестерона и эстрогенов, необходимых для поддержания беременности. Это происходит до тех пор, пока система плод-плацента не начнет формировать необходимый гормональный фон.

В первые недели беременности содержание ХГЧ удваивается каждые 2 дня. По мере увеличения срока беременности скорость роста уровня ХГЧ падает. При достижении уровня 1200 мЕд/мл ХГЧ удваивается каждые 3 дня, после 6000 мЕд/мл удвоение происходит в среднем каждые 4 дня (96 часов). Концентрация ХГЧ достигает максимума на 9-11 неделях беременности, затем его уровень начинает медленно снижаться (до 200 МЕ/мл). Подробнее содержание ХГЧ по срокам беременности приведено в разделе 2.5.2.

При многоплодной беременности содержание ХГЧ увеличивается пропорционально числу плодов.

Пониженные концентрации ХГЧ могут говорить о внематочной беременности или угрозе ее прерывания.

ХГЧ определяется и в моче небеременных здоровых женщин, однако его уровень не превышает 15 мМЕ/мл.

### **Показания к назначению качественного определения ХГЧ в моче:**

- дифференциальная диагностика аменореи и беременности;
- дифференциальная диагностика прервавшейся беременности и дисфункционального маточного кровотечения;
- дифференциальная диагностика маточной и внематочной беременности, а также опухолей матки и придатков;
- для диагностики трофобластических заболеваний (пузырный занос, хорионэпителиома).

**Ложноотрицательная реакция** при проведении иммуноферментного теста на беременность чаще всего может быть при слишком раннем ее сроке (когда количество выделяемого ХГЧ ниже пороговой чувствительности применяемого метода), а также при нарушенной беременности (маточной или внематочной) вследствие возможного некроза хориальной ткани с резким ограничением выработки гормона. При этом концентрация ХГЧ бывает ниже чувствительности метода (50 мМЕ/мл). В таких случаях отрицательный результат пробы не свидетельствует об отсутствии беременности, в то время как положительный результат всегда подтверждает этот диагноз.

**Ложноположительная реакция** может наблюдаться при гинекологических заболеваниях, связанных с повышенной секрецией ЛГ (при опухолях гипофиза или яичника, воспалительных заболеваниях половой системы и у женщин в перименопаузе). При подозрении на эту патологию следует повторить исследование при разведении мочи в 2 раза. Отрицательная реакция в этом случае исключает беременность. Ложноположительный результат может быть связан также с примесью крови в моче и с выделением значительного количества некоторых лекарственных веществ (алкалоиды, транквилизаторы, производные фенотиазина).

## 5.2. Невынашивание беременности

**Невынашиванием беременности (НБ)** — самопроизвольное ее прерывание от начала до 36 недель + 6 дней. Если самопроизвольное прерывание беременности происходит более 2 раз, то оно считается привычным.

В зависимости от срока беременности различают:

- *самопроизвольный выкидыш (аборт)* — прерывание беременности в первые 22 недели. Масса плода не превышает 500г. Различают ранний самопроизвольный аборт (до 11 недель + 6 дней беременности) и поздний самопроизвольный аборт (от 12 недель до 21 недели + 6 дней беременности);
- *преждевременные роды* — прерывание беременности в сроке от 22 до 36 недель + 6 дней (154–259 дней). При этом рождается недоношенный ребенок массой 500–2500г.

### Этиопатогенез [12, 17]

#### I. Генетические факторы и хромосомные аномалии.

#### II. Нейроэндокринные факторы:

- **Недостаточная выработка прогестерона:**
  - *недостаточность лютеиновой фазы цикла (НЛФ)* — сопровождается дефицитом прогестерона (< 10 пмоль/л; в норме во II фазе цикла – 20-30 пмоль/л), сокращением лютеиновой фазы МЦ (< 11 дней) и отставание надлежащего созревания эндометрия от фазы цикла на 3 дня и более;
  - *нарушение прогестеронового лютео-плацентарного перехода* — желтое тело изначально продуцирует сниженное количество прогестерона и его уровень начинает возрастать лишь с началом гормонопродуцирующей функции плаценты. Клинически этот спад уровня прогестерона может проявляться в виде кровянистых выделений из половых путей;



- *увеличение латентного периода начала секреции прогестерона плацентой* — замедленный переход «передачи» функции продукции прогестерона от желтого тела к плаценте;
- **гиперандрогения (ГА):**
  - *надпочечниковая ГА;*
  - *яичниковая ГА* — повышенное образование андрогенов яичниками, чаще всего при их склерополикистозе;
  - *смешанная форма ГА* — клиника зависит от места преобладания нарушений метаболизма гормонов (надпочечники или яичники);
- **гиперпролактинемия** — нарушает репродуктивную функцию у женщин вследствие: снижения чувствительности яичников к эндогенным и экзогенным гонадотропинам; торможения гонадотропинсекретирующей функции гипофиза; снижения чувствительности гипоталамуса к эстрогенам.

**III. Инфекционные факторы:** бактериальные, вирусные, паразитарные, вызванные условно-патогенными микроорганизмами. При генитальной инфекции беременность может прерваться в любом сроке в связи с поражением микроорганизмами околоплодных оболочек, плаценты, матки с повышением синтеза простагландинов, которые и стимулируют сократительную деятельность матки.

**IV. Генитальные факторы:** пороки развития половых органов, истмико-цервикальная недостаточность, гипоплазия матки, аденомиоз, хр. эндометрит, опухоли матки, яичников.

**V. Иммунологические факторы:**

- *иммунологический дисбаланс* — реакция материнского организма на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров и иммунный ответ сдвигается в сторону Т-хелперов 1-го типа с продукцией провоспалительных абортотропных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-2);

- *аллоиммунные взаимоотношения* — наблюдаются при изоантигенной несовместимости крови матери и плода по резус-фактору и системе АВ0;
- *аутоиммунные реакции* — продукция материнской иммунной системой антител, направленных против антигенов собственного организма;
- *антифосфолипидный синдром* — мультисистемное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем антифосфолипидных антител, тромбозами, тромбоцитопенией, синдромом потери плода и неврологическими расстройствами.

**VI. Факторы, связанные с беременностью:** преэклампсия, неправильные положения плода, многоплодная беременность, аномалии прикрепления и развития плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, многоводие, маловодие.

**VII. Экстрагенитальные факторы:** сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, органов брюшной полости, сахарный диабет.

**VIII. Социальные факторы и факторы окружающей среды:** юный или старший возраст матери, неблагоприятные бытовые условия, экологический канцеро- и мутагенез, в т.ч. промышленный, вредные привычки, стрессы.

**IX. Неблагоприятные состояния организма отца** (в т.ч. патологические изменения эякулята).

### **Наиболее частые причины невынашивания по триместрам беременности:**

- **в I триместре:**
  - *до 6 недель беременности:* вследствие генных и хромосомных аномалий, иммунологических нарушений;
  - *в сроке 7-10 недель:* из-за недостаточной гормональной функции яичников (в первую очередь, недостаточности лютеиновой фазы), гиперандрогении, генитальной инфекции, аномалий развития матки;

- **во II триместре:**
  - урогенитальная инфекция;
  - истмико-цервикальная недостаточность;
  - антифосфолипидный синдром и другие тромбофилические состояния;
  - операции на матке и придатках;
- **в конце II и в III триместре** беременность прерывается у женщин, страдающих:
  - тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями (пиелонефрит, заболевания ЖКТ, нервной и сердечно-сосудистой систем);
  - различными осложнениями беременности (преэклампсия, аномалии предлежания плаценты, преждевременная отслойка плаценты, многоводие и многоплодие, преждевременный разрыв плодных оболочек и хориоамнионит).

### **Клиника самопроизвольного аборта:**

- **угрожающий выкидыш** — характерно усиление сократительной активности матки, плодное яйцо полностью сохраняет связь с ней. Проявляется ноющими болями внизу живота. Кровотечение отсутствует, однако возможны мажущие выделения из половых путей. Матка легко возбужима;
- **аборт «в ходу»** — развивается при дальнейшем прогрессировании самопроизвольного аборта. При этом плодное яйцо теряет связь с маткой и опускается в нижний отдел матки или в шейный канал. Сопровождается сильными схваткообразными болями в нижних отделах живота и обильным кровотечением;
- **неполный аборт** — большая часть плодного яйца выходит за пределы матки, а в полости матки остаются его элементы. Проявляется кровотечениями разной степени выраженности, неинтенсивными болями внизу живота;
- **полный аборт** — плодное яйцо отторгается целиком, при этом затихают боли и прекращается кровотечение.

## Диагностика

### 1. Изменения гормонального статуса женщины:

- изменения кольпоцитогаммы (эстрогенный тип мазка, увеличение кариопикнотического индекса до 50% и выше);
- уменьшение содержания ХГЧ в крови в I триместре;
- уменьшение содержания прогестерона в крови и соотношения эстрогенов и прогестерона в плазме крови (при физиологической беременности – 1:5);
- снижение уровней плацентарного лактогена, эстриола,  $\alpha$ -фетопротеина;
- гиперандрогения – повышение тестостерона, ДГЭА, кортизола, 17-гидроксипрогестерона;
- нарушения функции щитовидной железы: при гипотиреозе – снижение свободных  $T_4$ ,  $T_3$  при повышении ТТГ; при гипертиреозе –  $T_4$ ,  $T_3$  повышены, ТТГ снижен, повышение тиреостимулированных антител.

### ***Диагностика недостаточности лютеиновой фазы:***

- снижение соотношения уровня прогестерона в I и II фазах МЦ (различие менее чем в 10 раз);
- высокий показатель цервикального числа по Insler (табл. 3.2);
- позднее исчезновение симптома «зрачка» (закрытие цервикального канала после 21 дня цикла);
- гиполютеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии – сохраняется высокий уровень кариопикнотического индекса при снижении эозинофильного индекса;
- малая разница базальной температуры (разница между наименьшими значениями в I фазу МЦ и наивысшими во II фазу МЦ  $< 0,4^{\circ}\text{C}$ );
- трехдневное отставание состояния эндометрия от фазы цикла по данным гистологического исследования пайпель-биоптатов на 22–24 день цикла.

## 2. Медико-генетические исследования:

- кариотипирование супругов;
- пренатальная диагностика (УЗИ, определение уровня ХГЧ,  $\alpha$ -фетопротеина и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А ( PAPP-A) в сыворотке крови, фетоскопия, фето- и амниография, амниоцентез, кордоцентез и кардиоцентез, биопсия и аспирация хориона, биопсия плаценты);
- молекулярно-биологический скрининг генов.

Для прогнозирования риска возникновения аномалий развития плода используется *метод расчета МоМ* (multiple of median-кратное медианы), показывающий степень отклонения значения того или иного показателя пренатального скрининга от среднего значения для данного срока беременности (медианы). МоМ рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{МоМ} = [\text{Значение показателя в сыворотке крови пациентки}] / [\text{Значение медианы показателя для данного срока беременности}].$$

При любом сроке беременности нормальные величины МоМ составляют 0,5 - 2,0.

## 3. Бактериологические исследования:

- бактериоскопия мазка;
- культуральный метод с определением чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам;
- иммунофлюоресцентный анализ;
- молекулярно-биологические методы (полимеразная цепная реакция – ПЦР, лигазная цепная реакция – ЛЦР, метод гибридизации ДНК – ДНК-зонды);
- иммуноферментный анализ (ИФА).

## 4. УЗИ органов малого таза и плодного яйца:

- *угроза самопроизвольного аборта:*
  - наличие локального утолщения миометрия;
  - деформация контуров плодного яйца за счет гипертонуса матки;
  - участки отслойки хориона или плаценты;

- во II триместре — признаки ИЦН (укорочение ш/матки до 3 см и <, увеличение диаметра внутреннего зева ш/матки > 1 см) и пролабирование плодного пузыря;
- *аборт «в ходу»*: полное или почти полное отслоение плодного яйца от стенки матки;
- *неполный аборт*: полость матки расширена (> 15 мм), шейка матки раскрыта, плодное яйцо не визуализируется;
- *полный аборт*: полость матки свободная, щелевидная (< 15 мм), цервикальный канал закрыт, остатки плодного яйца в полости матки не визуализируются.

**5. Иммунологическое обследование:** для выявления причин невынашивания определяют антитела:

- к агглютиногенам А, В и Rh-фактору;
- к фосфолипидам;
- антиспермальные антитела;
- антиовариальные антитела;
- антитела к хорионическому гонадотропину;
- антикардиолипиновые антитела;
- обнаружение волчаночного антикоагулянта в плазме .

**6. Диагностика истмико-цервикальной недостаточности:**

- обнаружение дефектов эктоцервикса;
- открытие шейки матки до 2 см и более во II триместре беременности при отсутствии маточных сокращений и отслойки плаценты;
- пролабирование плодного пузыря из наружного зева шейки матки;
- трансвагинальное УЗИ:
  - укорочение ш/матки до 25 мм и > в 16–24 недели;
  - клинообразная трансформация канала ш/матки на 40% длины и более.

## Тактика ведения женщин с невынашиванием беременности

При определении тактики ведения пациенток с НБ следует учитывать прогностические критерии развития данной беременности (таблица 5.1).

*Таблица 5.1*  
**Критерии прогноза развития беременности [17]**

Признаки	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Анамнез	Прогрессирующая беременность	Наличие спонтанных аборт
		Возраст женщины > 34 лет
Ультразвуковые исследования	Наличие сердцебиений при краниально-тазовом размере (КТР) плода 6мм (трансвагинально)  Отсутствие брадикардии	Отсутствие сердцебиения при КТР плода 6мм (трансвагинально) или 10мм (трансбдоминально). Брадикардия
		Пустое плодное яйцо диаметром 15мм при сроке гестации 7 недель; 21мм – при сроке 8 недель <b>(достоверность признака 90,8%)</b>
		Диаметр плодного яйца 17-20мм и более при отсутствии в нем эмбриона или желточного мешка <b>(достоверность признака 100%)</b>
	Соответствие размеров эмбриона размерам плодного яйца	Несоответствие размеров эмбриона размерам плодного яйца
	Рост плодного яйца в динамике	Отсутствие роста плодного яйца через 7-10 дней
		Субхориальная гематома (чем больше субхориальная гематома, тем хуже прогноз)
Биохимические исследования	Нормальный уровень биохимических маркеров	Уровень ХГЧ ниже нормы для срока гестации
		Уровень ХГЧ возрастает менее чем на 66% за 48 часов (до 8 недель беременности) или снижается
		Содержание прогестерона ниже нормы

### 5.3. Гестационная трофобластическая болезнь

Трофобластическая болезнь включает родственные опухоли, развивающиеся из плаценты [4]:

- пузырьный занос – полный или частичный;
- инвазивный (деструктирующий) пузырьный занос;
- хорионэпителиома, связанная с беременностью;
- трофобластическая опухоль плацентарной площадки;
- реакция плацентарной площадки;
- гидрорическая регенерация.

#### ***Стадии трофобластических опухолей:***

- **стадия I** – опухоль ограничена маткой; повышен уровень  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в сыворотке;
- **стадия II** – поражение придатков матки, влагалища, параметрия;
- **стадия III** – метастазы в легкие высокий уровень  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в сыворотке, связь заболевания с беременностью;
- **стадия IV** – отдаленные метастазы (кроме метастазов в легкие): в головной мозг, печень, почки или ЖКТ.

#### **Этиопатогенез гестационной трофобластической болезни**

Наиболее определенными являются две позиции по этому вопросу. Согласно первой теории, гестационная трофобластическая болезнь обусловлена патологией хориального эпителия плодового яйца. Согласно второй теории развитие заболевания связывают с патологией материнского организма (снижение иммунитета, гормональные нарушения). Подтверждением последней является тот факт, что риск возникновения трофобластической болезни значительно выше у женщин с осложненным течением предыдущих беременностей.

Актуальны предположения о *вирусной природе* и *хромосомных абберациях* трофобластической болезни.

Неоспоримы в этиопатогенезе трофобластической болезни являются *иммунологические аспекты*. Они связаны с



аллоантигенными свойствами плода, а также с механизмами, препятствующими инициации его иммунологических детерминант.

*Гормональные нарушения*, обусловленные гиперпродукцией эстрогенов, кистами яичников, значительно увеличивают частоту злокачественной трансформации пузырного заноса.

Вероятность возникновения трофобластических болезней наиболее высока у женщин молодого репродуктивного возраста или после 40 лет, в случае позднего менархе, раннего начала половой жизни (раньше 15 лет), высокого паритета, особенно при сочетании этих факторов.

### 5.3.1. Пузырный занос

**Пузырный занос (ПЗ)** – заболевание хориона, характеризующееся резким увеличением ворсин, которые превращаются в комплекс гроздевидных образований, состоящих из пузырьков разного размера, заполненных светлой прозрачной жидкостью:

- *полный пузырный занос* развивается в первые три месяца беременности с перерождением всех первичных ворсин хориона; плод фактически не определяется;
- *неполный пузырный занос* развивается в более поздние сроки беременности. Патологический процесс поражает только часть плаценты. Ее ворсины отекают, развивается гиперплазия синцитиотрофобласта. Плод живой, но при повреждении более одной трети плаценты он погибает;
- *инвазивный (деструктивный) пузырный занос* развивается как следствие полного или частичного ПЗ. Происходит глубокое проникновение пузырьков с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта, но с сохранением плацентарной структуры ворсин. Ворсины могут проникать в мышечный слой матки, разрушать его и распространяться по кровеносным и лимфатическим путям в брюшную полость.

#### **Клиническая картина пузырного заноса**

Характеризуется наличием признаков беременности с несоответствием ее срока и размеров матки. Размеры матки значительно больше нормы для данного срока гестации. Такая

беременность сопровождается ранним гестозом, гипертензией, отеками, протеинурией.

Кровянистые выделения – один из патогномоничных признаков при пузырном заносе – могут быть разной интенсивности, но, как правило, длительные. Даже после прерывания беременности и удаления пузырного заноса у некоторых женщин продолжается кровомазание. Это неблагоприятный прогностический признак в плане малигнизации пузырного заноса.

При вагинальном исследовании определяется плотно-эластическая консистенция матки с участками размягчения. При больших размерах матки не удается определить части плода, услышать его сердцебиение и ощутить движения.

Характерным для пузырного заноса является образование тека-лютеиновых двухсторонних кист яичников.

Как инвазивная, так и другие формы ПЗ могут приводить к образованию метастазов во влагалище, вульве, легких, головном мозге.

## Диагностика пузырного заноса

### Гормональные исследования:

- **определение высокого уровня хорионического гонадотропина.** Во время нормальной беременности максимальный уровень гормона в моче приходится на 7–11 неделю и составляет не более 20–40 тыс. МЕ на 1 л мочи. В случае пузырного заноса концентрация ХГЧ в моче превышает 80–100 тыс. МЕ на 1 л. Кроме этого, ХГЧ при пузырном заносе, в отличие от ХГЧ при физиологической беременности, является термостабильным, т.е. устойчивым к нагреванию;
- **гормональный метод** используют для дифференциальной диагностики пузырного заноса и беременности в миоматозной матке. В случае сочетания миомы и беременности уровень хорионического гонадотропина всегда ниже даже в сравнении с нормальной беременностью аналогичного срока;
- определение **трофобластического  $\beta$ -глобулина**. Этот тест также является одним из прогностических критериев в плане течения трофобластической патологии.

**Ультразвуковое исследование** — на эхограмме определяется увеличенная в размерах матка, выполненная гомогенной мелкозернистой тканью при отсутствии плода, а также кистозные перерождения яичников.

**Гистологическое исследование** соскоба из полости матки. При микроскопии определяют отечные ворсины хориона, ограниченно васкуляризированные; развивается «слоновость ворсин». Если пролиферация эпителия хориона отсутствует, то вышеперечисленные признаки характеризуются как простой (непролиферирующий) пузырьный занос. Проплиферирующий пузырьный занос отличается пролиферацией покровного эпителия хориона.

Деструктурирующий пузырьный занос имеет все признаки пролиферирующего, но с инвазией его элементов в миометрий и сосуды матки, вплоть до ее перфорации.

### 5.3.2. Хорионэпителиома (хорионкарцинома)

**Хорионэпителиома** — злокачественная опухоль, которая развивается из элементов трофобласта, синцития ворсин хориона, изредка — (из смешанных опухолей эмбрионального происхождения (тератогенная хорионкарцинома)). В связи с этим выделяется *первичная опухоль* яичников у девочек до полового созревания, а также у небеременных женщин из тератобластомы. *Вторичная опухоль* развивается из трофобласта плодного яйца, который потерял связь с последним: стал автономным образованием с большими инвазивными возможностями. Хорионэпителиома формируется на фоне пузырьного заноса из его элементов.

Метастазирование происходит исключительно по венозным путям. Метастазы развиваются в легких, влагалище, головном мозге, почках, реже в коже, скелетных мышцах, перикарде, поджелудочной железе, стенке кишечника, мочевого пузыря. Половые органы, за исключением влагалища, повреждаются метастазами редко.

*Макроскопически* хорионэпителиома имеет характерный вид: узлы ее сине-багровые, мягковатой консистенции, заполненные кровянистым содержимым, имеют небольшие размеры (с вишню или грецкий орех).

*Микроскопия:* при хорионэпителиоме происходит разрастание обоих слоев трофобласта. Элементы хорионкарциномы проникают в миометрий, повреждая кровеносные сосуды и образуя участки некроза. Собственных сосудов и стромы хорионэпителиома не имеет.

### **Клиническая картина хорионэпителиомы**

Как правило, хорионэпителиома развивается через 3–4 недели после перенесенной беременности. Характерны кровянистые выделения различной интенсивности, боли внизу живота или в других участках тела (при метастазах в легкие, печень, мозг), повышение температуры тела, признаки интоксикации (головная боль, головокружение, недомогание, тошнота, рвота, сердцебиение).

Кровянистые выделения плохо поддаются лечению и не исчезают после выскабливания полости матки, наоборот, они провоцируют более быстрое метастазирование.

При вагинальном исследовании определяется цианоз слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки, ее разрыхление. Матка различных размеров – от нормальной до 16–18 недель беременности, неравномерной консистенции, бугристая, безболезненна.

*Метастазы в легкие.* Жалобы на боль в грудной клетке, кашель, одышку, кровохарканье. Эти симптомы могут возникать остро или наблюдаются длительно, в течение нескольких месяцев. Метастазы бывают бессимптомными. В этом случае их выявляют при рентгенографии грудной клетки.

*Метастазы во влагалище* локализуются в области сводов или по передней стенке влагалища, проявляются кровянистыми или гнойными выделениями.

*Метастазы в печень* возникают поздно, обычно при большой первичной опухоли. Растяжение капсулы печени проявляется болью в эпигастрии или правом подреберье. При кровоизлиянии возможен разрыв печени и обильное внутримозговое кровотечение.

*Метастазы в головной мозг* поражается на поздних стадиях заболевания. Метастазирование сопровождается значительными головными болями, рвотой, гемиплегией. У  $\frac{2}{3}$  больных наблюдается картина острого внутримозгового кровотечения.

## **Диагностика хорионэпителиомы**

**Анамнез.** Обращают внимание на связь с предыдущей беременностью, перенесенным пузырным заносом, имея в виду, что латентный период в развитии хорионэпителиомы может быть достаточно длительным.

### **Гинекологический осмотр.**

#### **Гормональное исследование:**

- определяют уровень хорионического гонадотропина. Количество ХГЧ в моче при хорионкарциноме достигает уровня 80 тыс.–1 млн. 200 тыс. МЕ/л, в крови его уровень превышает 200 нг/мл (при показателе у здоровых женщин 1,7 нг/мл), но в некоторых случаях (при распаде опухоли) увеличения концентрации гормона не отмечается. Термостабильный ХГ обнаруживается почти у половины больных хорионэпителиомой;
- обнаружение трофобластического  $\beta$ -глобулина.

**Ультразвуковое исследование и КТ** брюшной полости показаны всем больным при изменениях биохимических показателей функций печени. КТ головы позволяет исключить бессимптомные метастазы в головной мозг. КТ грудной клетки иногда выявляет мелкие метастазы в легкие, невидимые при рентгенографии. УЗИ позволяет определить распространенность первичной опухоли.

**Рентгенологические исследования** позволяют определить метастазирование в легкие. Метастазы могут быть солитарными (одиночными) и множественными; определяются в виде очагов округлой формы до 10 см и больше в диаметре, чаще в обоих легких.

**Гистерография** позволяет выявить зазубренность контуров полости матки и дефекты наполнения.

Определение **маркеров злокачественных опухолей** – карциозембрионального  $\alpha$ -фетопротейна,  $\beta$ -хориогонина.

**Гистологическое исследование соскоба** из полости матки или биоптического материала, полученного при *гистероскопии*. Определяются частицы хориона с атипичными пролифератами синцития и цитотрофобласта при отсутствии среди них стромы.

### 5.3.3. Другие формы трофобластической болезни

По классификации ВОЗ определяют ещё несколько форм гестационной трофобластической болезни.

*Трофобластическая опухоль плацентарной площадки* встречается редко. Она образована преимущественно клетками цитотрофобласта. Секреция ХГЧ и плацентарного лактогена низкая. Опухоль характеризуется преимущественно инвазивным ростом.

*Реакция плацентарной площадки* – наличие трофобластных клеток в области ложа плаценты.

*Гидропическая дегенерация* – состояние, когда плацентарные ворсины расширяются за счет увеличения в них и в окружающей строме жидкости. При этом гиперплазии трофобласта не происходит. Это состояние напоминает пузырьный занос, но не приводит к развитию хорионкарциномы.

*Гетеротрофная хорионкарцинома* – развитие первичных очагов в разных органах (легкие, влагалище, головной мозг) за исключением матки и плодного яйца.

*Тератогенная хорионкарцинома* исходит из смешанных опухолей эмбрионального происхождения; встречается у небеременных женщин (редко).

## 5.4. Плацентарная недостаточность [11]

**Плацентарная недостаточность (ПН)** - клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, приводящими к нарушениям плацентарного кровотока, эндокринной, метаболической и других ее функций, следствием чего является развитие дистресса плода, нарушение его роста и развития.

**Причинами ПН** могут быть эндогенные и экзогенные (по отношению к плаценте) факторы. К *эндогенным факторам* относят нарушение формирования плаценты. При этом первично развивается сосудистая и ферментативная недостаточность эндометрия, которая обусловлена НМЦ,

эндометриозом, пороками развития матки, миомой матки, экстрагенитальной патологией у матери (заболевания почек, щитовидной железы, сахарный диабет), влиянием вредных факторов окружающей среды. *Экзогенные факторы*, как правило, приводят к нарушениям маточно-плацентарно-плодового кровотока за счет ухудшения центральной гемодинамики у матери (преэклампсия, заболевания сердечно-сосудистой системы, анемия), невынашивания, инфицирования плаценты, ее инфарктов и отека плаценты, изменений реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода.

**Гормональные методы диагностики ПН** заключаются в определении уровня гормонов в околоплодных водах, крови и моче беременных. Целесообразно назначить динамическое наблюдение за комплексом гормонов ФПК:

- *ПЛ и ХГЧ* - для диагностики состояния синцитиотрофобласта;
- *эстрогены* (эстрадиол-Е2 и эстриол-Е3) - для комплексной оценки функционирования ФПК;
- *ПГ* - для диагностики состояния системы мать - плацента.

#### **Классификация нарушений гормональной функции ФПК :**

- *начальная ПН* – сопровождающаяся снижением уровня только плацентарных гормонов (ХГЧ, ПЛ, ПГ);
- *хроническая ПН с внутриутробной гипотрофией плода* – сопровождается снижением как плацентарных, так и фетальных (эстриол) показателей на 30-50% ниже нормы;
- *тяжелая ПН* и, как следствие, приближающаяся антенатальная гибель плода – снижение гормональных показателей на 80-90% ниже нормы и повышение уровня  $\alpha$ -фетопротеина;
- *дисфункция ФПК* – повышенная концентрация в крови плацентарных гормонов при одновременном снижении фетальных.

В ранние сроки беременности наиболее информативным показателем является концентрация ХГЧ в крови матери (см. раздел 2.5.2).

Состояние плаценты во второй половине беременности наиболее показательно характеризует уровень прогестерона в крови. При ПН, возникающей на фоне нарушения созревания

плаценты, уровень ПГ существенно снижается. Однако у беременных с замедленным созреванием плаценты, при котором происходит увеличение ее массы (определяется по данным УЗИ) продукция ПГ может повышаться, что также свидетельствует о неблагоприятном течении беременности.

При прогрессировании ПН значительно снижается уровень плацентарного лактогена. Крайне низкие значения его концентрации выявляются накануне гибели эмбриона и за один-три дня до самопроизвольного выкидыша.

Таблица 5.2

**Концентрация ПЛ в околоплодных водах при физиологически и патологически протекающей беременности**

Срок беременности (недели)	Норма	Патология
28-33	35,4 нмоль/л	2,3 нмоль/л
34-36	38,6 нмоль/л	26,8 нмоль/л
40-42	29,1 нмоль/л	7,7 нмоль/л

Синтез эстрогенов происходит как в плаценте, так и в организме плода, поэтому определение их уровня достоверно свидетельствует о состоянии ФПК. В большей мере функцию ФПК характеризует концентрация эстриола, так как при страдании плода, обусловленного ПН, снижается продукция этого гормона печенью плода. Критические величины экскреции эстриола – ниже 41,7 мкмоль/сутки.

Таблица 5.3

**Концентрация эстриола (нмоль/л) в околоплодных водах при физиологически протекающей беременности**

Срок беременности (недели)	Средний уровень	Верхние и нижние пределы нормы
15-20	64,1 нмоль/л	15-180 нмоль/л
26-32	137,7 нмоль/л	80-820 нмоль/л
37-40	469,7 нмоль/л	520-740 нмоль/л



Таким образом, в I триместре беременности рационально назначить анализ крови матери на содержание ХГЧ и ПГ, во II и III триместре – ПЛ, ЕЗ, ПГ, Кр, АФП. Снижение на 50% от нормы даже одного из гормонов требует проведения соответствующей терапии. Низкий уровень одного гормона при повторном исследовании или одновременное снижение на 50 % двух-трех показателей требует досрочного родоразрешения. Снижение концентрации гормонов ФПК на 70-80% при одновременном повышении содержания в крови матери АФП свидетельствует о его приближающейся или происшедшей антенатальной гибели.

## 5.5. Биохимические маркеры генетического риска

В настоящее время имеются реальные условия для проведения ранней (пренатальной, дородовой) диагностики такой врожденной патологии плода, как синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), синдром Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме) и дефект нервной трубки (ДНТ).

Данная диагностика состоит из двух уровней обследования беременных женщин:

- **массовые безвыборочные методы обследования (скрининг)**, в результате которых из всех обследованных беременных женщин формируется «группа риска» — это те женщины, которые имеют отклонения показателей тестов от нормальных значений;
- **индивидуальные методы обследования плода** в уже выявленных «группах риска» с использованием современных цитогенетических и молекулярно-генетических технологий, позволяющих проводить исследование клеток плода на хромосомном и молекулярном уровнях.

### Скрининговые методы:

- **эхографические исследования беременных (УЗИ);**
- **гормональные исследования крови беременных** (так называемые "биохимические маркеры" пренатальной патологии плода — "двойной" и "тройной" тесты).  
"Двойной тест" включает в себя определение свободного бета-ХГЧ и ПАПП-А-белка; "тройной тест"— ХГЧ, АФП и свободный (неконъюгированный) эстриол [10].

### “Двойной тест”

Свободная субъединица **бета-ХГЧ** (хорионического гонадотропина человека) является маркером патологии плода, выявляемой в I триместре. Синтез ХГЧ осуществляется клетками трофобласта плода и начинается после имплантации эмбриона в полость матки, продолжаясь на протяжении всей беременности. Пик концентрации ХГЧ отмечается на 11–12 неделе беременности, а затем его уровень постепенно снижается (подробнее см. раздел 2.5.2).

**ПАПП-А** — белок, ассоциированный с беременностью (плазменный белок А, синтезируется плацентой). Он считается лучшим гормональным маркером I триместра беременности для диагностики синдрома Дауна.

Использование “двойного теста” информативно в первом триместре беременности. Рекомендуемые сроки тестирования пациенток — 9–14 неделя беременности (оптимально 10–13 неделя).

### “Тройной тест”

Основными маркерами для пренатальной диагностики II триместра беременности являются ХГЧ, АФП и свободный эстриол.

**АФП (альфа-фетопротеин)** — вещество, которое вырабатывается печенью плода, а затем через плаценту попадает в кровь беременной женщины. В случаях, когда у плода имеются некоторые тяжелые пороки развития (черепно-мозговые или спинномозговые грыжи, незаращение передней брюшной стенки, тератомы, врожденная непроходимость двенадцатиперстной кишки и др.) обнаруживается значительное повышение уровня АФП в крови матери. Также повышенный уровень АФП наблюдается при угрозе прерывания беременности, резус-конфликте, внутриутробной гибели плода. Повышенный уровень АФП при многоплодной беременности является физиологической нормой.

При синдроме Дауна у плода уровень АФП в крови матери отчетливо снижается. Сниженный уровень АФП может также наблюдаться при низко расположенной плаценте, ожирении, сахарном диабете у беременной, гипотиреозе. Определенную помощь в диагностике синдрома Дауна

оказывает исследование в крови женщины и двух других веществ — ХГЧ и свободного эстриола.

**ХГЧ и свободный эстриол** характеризуют состояние плаценты на конкретном этапе беременности, их уровень может изменяться, если у плода имеются хромосомные нарушения. Типичным при наличии у плода синдрома Дауна является повышенный уровень ХГЧ в сочетании со сниженными уровнями АФП и свободного эстриола.

Уровень плацентарных белков также может отражать наличие угрозы прерывания беременности, изменения в плаценте вследствие инфекционного поражения, иммунологического конфликта и по другим причинам.

Норма в МоМ для любого сывороточного маркера в любом сроке беременности составляет 0,5-2,0 МоМ.

Рекомендуемые сроки тестирования пациенток с использованием «тройного теста» — 14–21 неделя беременности (оптимально 16–20 неделя).

## Литература

1. *Гарднер Д., Шобек Д.* Базисная и клиническая эндокринология. В 2-х томах/ Пер.с англ. - М.: Издательство БИНОМ, 2011.- 1160 с.
2. *Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш.* Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
3. *Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
4. *Гриневич Ю.А., Югринова Л.Г.* Гестационная трофобластическая болезнь. – К.: Телеоптик, 1999. – 187 с.
5. *Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А.* Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): Учебно-методическое пособие.- Д.: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
6. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога/ *Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова.*- М.: МЕДпресс – информ, 2004.-80 с.,ил.
7. *Кулаков В.И.* Акушерство и гинекология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
8. *Кулаков В.И., Леонидов Б.В., Кузьмичев Л.Н.* Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2005. – 592 с.
9. *Кулаков В.И., Сметник В.П.* Руководство по климактерию.– М., 2001.– 685 с.
10. Лабораторный справочник СИНЭВО/ Под ред. Небыльцовой О.В.- К.: Доктор-Медиа,2011.- 420 с.
11. *Лихачев В.К.* Практическое акушерство с неотложными состояниями: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 2010. – 720 с.
12. *Лихачев В.К.* Практическая гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство , 2007. – 664 с.: ил.

13. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: руководство для врачей.- 2-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 280 с.
14. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Руководство по гинекологической эндокринологии. – 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицинское информационное агенство, 2011. – 496 с.: ил.
15. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
16. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н. Эндокринное бесплодие у женщин. – 2-е изд., перераб., доп. – М.: РАМН, 2008.— 84 с.
17. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» № 582.- К., 2003.- 162 с.  
Наказ МОЗ України № 624. — К., 2008.- 16 с.
18. Практическая гормонодиагностика в акушерстве и гинекологии:Руководство для врачей/ С.В.Зяблицев, Э.Б. Яковлева, С.Б.Арбузова, М.И. Николенко.— Донецк, 2008.- 74 с.
19. Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків / За ред. М.Д. Тронька та О.В. Большової. – К.: Доктор-Медіа, 2008. – 380 с.
20. Серов В.Н., В.Н. Прилепская., Т.В. Овсянникова. Гинекологическая эндокринология. – 3-изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.:ил.
21. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2005.— 632 с.
22. Татарчук Т.Ф., Булашенко О.В., Бодрягова О.И. Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста // Ліки України. – 2008. – № 4 (120). – С. 1–8.
23. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. – М.: Практическая медицина, 2009.- 202 с.:ил.

Научное издание

**Лихачев** Владимир Константинович

**ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРАКТИКЕ  
АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА**

Руководство для врачей