

Michael von Wolff ■ Petra Stute

# Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

---

Das Praxisbuch

Mit 42 Abbildungen und 95 Tabellen

 **Schattauer**

Михель фон Вольфф ■ Петра Штуте

# Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина

*Перевод с немецкого*

*Под общей редакцией*

*докт. мед. наук, профессора Е.Н.Андреевой*

УДК 618.1:616.4 + 612.663.5

ББК 57.125

В72

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

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

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

*Перевод с немецкого: В.Ю.Халатов*

## **Вольфф М. фон**

**В72** Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Михель фон Вольфф, Петра Штуте; пер. с нем. под общ. ред. докт. мед. наук, проф. Е.Н.Андреевой. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-463-1

Выход в свет «Гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины» весьма актуален, ведь наиболее часто причинами обращения женщин к гинекологу бывают функциональные расстройства, которые прямо или косвенно связаны с эндокринной системой, а бесплодный брак, который является важной медико-социальной и демографической проблемой, примерно в 30% случаев и даже чаще обусловлен эндокринной патологией.

Книга написана двумя авторами, признанными специалистами в области гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины, с привлечением отдельных узких специалистов при написании некоторых глав, и потому выдержана в едином стиле и концепции. Авторы последовали традиционному делению неоперативной гинекологии и составили книгу из двух примерно равных разделов: гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины. Книга охватывает практически все разделы этих дисциплин. В ней 40 глав, которые отличаются довольно строгой структурированностью и новизной представления материала. Ее предваряет глава об основных гормональных препаратах (эстрогенных, гестагенных и андрогенных), которые применяются в настоящее время в гинекологической практике и репродуктивной медицине. В клинической части книги рассмотрены все основные эндокринные расстройства, встречающиеся в гинекологической практике; они объединены в синдромы (например, синдромы выделений из сосков, андрогенизации, аменореи, постменопаузальный остеопороз и др.) или обсуждаются отдельно (например, эндометриоз), в некоторых главах обсуждаются еще недостаточно изученные аспекты гинекологической эндокринологии (например, патология щитовидной железы). Много нового и интересного во втором разделе, посвященном репродуктивной медицине (различные варианты экстракорпорального оплодотворения, криоконсервация яйцеклеток, донорство яйцеклеток и суррогатное материнство). Полезным будет также знакомство врачей с законами, регулирующими вопросы лечения бесплодия в немецкоязычных странах: Германии, Австрии и Швейцарии.

Книга предназначена врачам-гинекологам и репродуктологам, которые почерпнут в ней много нового по репродуктивным технологиям при эндокринном бесплодии, а также семейным врачам и врачам первичного звена, учитывая, что именно к ним обращаются многие женщины в связи с эндокринными нарушениями, и, конечно, студентам-медикам старших курсов, интернам и всем тем, кто желает восполнить дефицит знаний по этим недавно выделившимся в самостоятельные дисциплины областям гинекологии.

УДК 618.1:616.4 + 612.663.5

ББК 57.125

ISBN 978-3-7945-2792-2

© Authorized translation of the first German language edition M. von Wolff, P. Stute "Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin – Das Praxisbuch". 2013 by Schattauer GmbH, Stuttgart/Germany

ISBN 978-5-00030-463-1

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2017

## Содержание

<b>Предисловие</b> .....	20
<b>Благодарность</b> .....	21
<b>Сокращения</b> .....	22
<b>Гинекологическая эндокринология</b>	
<b>1 Введение</b> .....	27
<b>2 Классификация гормонов</b> .....	29
2.1 Определения .....	29
2.2 Эстрогены, гестагены и андрогены .....	30
2.2.1 Метаболизм половых стероидных гормонов .....	30
2.2.2 Рецепторы стероидных половых гормонов .....	30
2.2.3 Клиническое применение эстрогенов .....	31
2.2.4 Клиническое применение гестагенов .....	35
2.2.5 Клиническое применение андрогенов .....	40
2.3 Антиэстрогены .....	40
2.4 Антигестагены .....	41
2.5 Антиандрогены .....	41
Литература .....	43
<b>3 Эндокринная диагностика и функциональные пробы</b> .....	44
3.1 Определения .....	44
3.2 Введение .....	44
3.3 Основные принципы эндокринной диагностики .....	44
3.4 Параметры отдельных гормонов .....	45
3.5 Эндокринологические функциональные пробы .....	47
3.5.1 Гестагеновая проба .....	47
3.5.2 Эстроген-гестагеновая проба .....	48
3.5.3 Гонадолибериновая проба .....	49
3.5.4 Импульсная гонадолибериновая проба («тренировка» гипофиза) .....	50
3.5.5 Проба с АКТГ .....	51
3.5.6 Супрессионная проба с дексаметазоном .....	52
3.5.7 Проба на толерантность к глюкозе .....	54
Литература .....	57
<b>4 Нарушения полового развития</b> .....	58
4.1 Определения и распространенность .....	58
4.2 Введение .....	60
4.3 Этиология .....	60
4.4 Диагностика .....	60
4.4.1 Клиническое обследование .....	62
4.4.2 Лабораторное исследование .....	62
4.4.3 Генетический анализ .....	62

4.4.4	Другие методы диагностики .....	62
4.5	Лечение .....	63
	Литература .....	63
<b>5</b>	<b>Эндокринология юного возраста</b> .....	64
5.1	Определения и распространенность .....	64
5.2	Введение .....	64
5.3	Нормальный пубертатный период .....	65
5.3.1	Адренархе .....	66
5.3.2	Гонадархе .....	67
5.3.3	Рост тела в длину .....	69
5.4	Преждевременное половое созревание .....	69
5.4.1	ППС, зависящее от секреции ГТГ .....	69
5.4.2	ППС, не зависящее от секреции ГТГ .....	70
5.4.3	Неполное ППС .....	70
5.4.4	Диагностика .....	73
5.4.5	Лечение .....	74
5.5	Задержка полового созревания .....	74
5.5.1	Диагностика .....	77
5.5.2	Лечение .....	77
5.6	Гигантизм .....	79
5.6.1	Диагностика .....	80
5.6.2	Лечение .....	80
5.7	Гормональная контрацепция в подростковом и юношеском возрасте .....	81
	Литература .....	81
<b>6</b>	<b>Аменорея</b> .....	83
6.1	Определения и распространенность .....	83
6.2	Введение .....	83
6.3	Этиология .....	83
6.3.1	Врожденные аномалии развития нижних отделов полового тракта .....	86
6.3.2	Приобретенные поражения нижнего отдела полового тракта (IV категория по классификации ВОЗ) .....	87
6.3.3	Поражение яичников .....	87
6.3.4	Поражение гипофиза .....	87
6.3.5	Поражение гипоталамуса .....	89
6.3.6	Прочие эндокринные заболевания .....	91
6.4	Клиническая картина .....	91
6.5	Диагностика .....	91
6.5.1	Анамнез .....	91
6.5.2	Клиническое обследование .....	91
6.5.3	Диагностическое значение уровня ФСГ .....	92
6.5.4	Дальнейшее обследование в зависимости от полученных лабораторных результатов .....	92
6.5.5	Оценка эстрогении и дальнейшая диагностика .....	93

6.5.6	Денситометрия костей .....	94
6.5.7	Особые ситуации: аменорея при приеме КОК .....	94
6.6	Лечение .....	94
	Литература .....	95
<b>7</b>	<b>Дисменорея</b> .....	96
7.1	Определения и распространенность .....	96
7.2	Введение .....	96
7.3	Этиология .....	96
7.3.1	Первичная дисменорея .....	96
7.3.2	Вторичная дисменорея .....	98
7.4	Клиническая картина .....	98
7.5	Диагностика .....	98
7.6	Лечение .....	99
7.6.1	Немедикаментозная терапия .....	99
7.6.2	Фармакотерапия .....	99
7.6.3	Прочие препараты и методы: токолитики, агонисты ГнРГ и хирургическое лечение .....	100
7.7	Контроль эффективности лечения .....	100
	Литература .....	101
<b>8</b>	<b>Аномальное маточное кровотечение</b> .....	102
8.1	Определения и распространенность .....	102
8.2	Введение .....	104
8.3	Этиология .....	104
8.3.1	Кровотечение из половых путей .....	104
8.3.2	Аномальное маточное кровотечение в пременопаузе .....	110
8.3.3	Постклимактерическое кровотечение .....	113
8.3.4	Аномальное маточное кровотечение при применении гормональных контрацептивов .....	114
8.3.5	Кровотечение, ассоциированное с химиотерапией .....	115
8.3.6	Посткоитальное кровотечение .....	115
8.4	Клиническая картина .....	115
8.5	Диагностика .....	116
8.5.1	Аномальное маточное кровотечение в пременопаузе .....	116
8.5.2	Постклимактерическое кровотечение .....	120
8.5.3	Аномальное маточное кровотечение, связанное с приемом гормональных контрацептивов .....	122
8.5.4	Аномальное маточное кровотечение, связанное с химиотерапией .....	123
8.5.5	Посткоитальное кровотечение .....	123
8.6	Лечение .....	124
8.6.1	Острое аномальное маточное кровотечение .....	124
8.6.2	Хроническое аномальное маточное кровотечение в пременопаузе .....	127
8.6.3	Постклимактерическое кровотечение .....	130

8.6.4	Кровотечение, связанное с химиотерапией	130
8.6.5	Кровотечение на фоне приема гормональных контрацептивов	132
8.6.6	Посткоитальное кровотечение	133
	Литература	134
<b>9</b>	<b>Предменструальный синдром</b>	137
9.1	Определения и распространенность	137
9.2	Введение	137
9.3	Этиология	137
9.4	Клиническая картина	139
9.5	Диагностика	139
9.6	Лечение	139
9.6.1	Подавление овуляции	140
9.6.2	Антидепрессанты	142
9.6.3	Анксиолитики и другие препараты	142
	Литература	143
<b>10</b>	<b>Контрацепция</b>	144
10.1	Определения и распространенность	144
10.2	Введение	144
10.3	Эффективность	145
10.4	Методы контрацепции	145
10.5	Негормональные контрацептивы	146
10.5.1	Контрацепция без применения контрацептивных средств	146
10.5.2	Медьсодержащие внутриматочные средства	147
10.5.3	Контрацепция с помощью диафрагмы	148
10.5.4	Контрацепция с помощью шеечных колпачков	148
10.5.5	Контрацепция с помощью презерватива	148
10.5.6	Контрацепция с помощью спермицидов	148
10.5.7	Трубная стерилизация	149
10.5.8	Стерилизация мужчин	149
10.6	Гормональная контрацепция	149
10.6.1	Общие сведения	149
10.6.2	Комбинированные препараты, подавляющие овуляцию	151
10.6.3	Гестагенные препараты	158
10.6.4	Посткоитальная экстренная контрацепция	164
10.7	Контрацепция в особых случаях	166
10.7.1	Репродуктивный анамнез	166
10.7.2	Образ жизни	168
10.7.3	Сердечно-сосудистые заболевания	168
10.7.4	Системная красная волчанка	171
10.7.5	Нервные болезни	171
10.7.6	Эндокринные заболевания	172
10.7.7	Заболевания печени и желчного пузыря	172
10.7.8	Гинекологические заболевания с доброкачественным течением и злокачественные опухоли	174

10.7.9 ВИЧ-инфекция и СПИД .....	176
Литература .....	177
<b>11 Андрогенизация .....</b>	<b>178</b>
11.1 Определения и распространенность .....	178
11.2 Введение .....	179
11.3 Этиология .....	181
11.3.1 Синдром поликистозных яичников .....	181
11.3.2 Метаболический синдром .....	183
11.3.3 Аденогенитальный синдром .....	183
11.3.4 Гипертрихоз .....	188
11.3.5 Гирсутизм .....	188
11.3.6 Резистентность к инсулину .....	188
11.3.7 Алопеция .....	189
11.3.8 Угри .....	190
11.3.9 Андрогенизация в период беременности .....	191
11.3.10 Андрогенпродуцирующие опухоли .....	191
11.3.11 Гипертекоз яичника .....	192
11.4 Клиническая картина .....	192
11.5 Диагностика .....	193
11.5.1 Анамнез .....	193
11.5.2 Клиническое обследование .....	193
11.5.3 Лабораторная диагностика .....	195
11.5.4 Исследование методами визуализации .....	201
11.5.5 Интервенционные методы диагностики .....	202
11.5.6 Андрогенизация в период беременности .....	202
11.5.7 Подозрение на андрогенпродуцирующую опухоль .....	203
11.6 Лечение .....	204
11.6.1 Гирсутизм .....	205
11.6.2 Андрогенетическая алопеция .....	212
11.6.3 Обыкновенные угри .....	214
11.6.4 Желание иметь ребенка при аденогенитальном синдроме .....	215
11.6.5 Андрогенизация в период беременности .....	217
11.6.6 Андрогенпродуцирующие опухоли .....	217
11.6.7 Гипертекоз яичников .....	217
Литература .....	217
<b>12 Гиперпролактинемия .....</b>	<b>220</b>
12.1 Определения и распространенность .....	220
12.2 Введение .....	220
12.3 Этиология .....	220
12.3.1 Физиологическая гиперпролактинемия .....	224
12.3.2 Патологическая гиперпролактинемия .....	224
12.4 Клиническая картина .....	226
12.4.1 Симптомы гиперпролактинемии в пременопаузе .....	226



12.4.2	Симптомы гиперпролактинемии у женщин в постклимактерическом периоде .....	226
12.4.3	Другие симптомы .....	226
12.5	Диагностика .....	226
12.6	Лечение .....	228
12.6.1	Показания .....	228
12.6.2	Возможности лечения .....	228
12.6.3	Мониторинг эффективности лечения .....	233
12.6.4	Особые случаи: беременность и желание пациентки иметь ребенка .....	235
	Литература .....	237
<b>13</b>	<b>Выделения из сосков</b> .....	238
13.1	Определения и распространенность .....	238
13.2	Введение .....	238
13.3	Этиология .....	238
13.3.1	Физиологическая секреция молока, не связанная с беременностью .....	238
13.3.2	Патологические выделения из сосков .....	240
13.4	Клиническая картина .....	240
13.5	Диагностика .....	240
13.6	Лечение .....	241
13.6.1	Выделения из сосков .....	241
13.6.2	Индукция лактации .....	241
	Литература .....	242
<b>14</b>	<b>Половая дисфункция у женщин</b> .....	243
14.1	Определения и распространенность .....	243
14.2	Введение .....	244
14.3	Этиология .....	244
14.3.1	Общее представление .....	244
14.3.2	Снижение полового влечения .....	246
14.3.3	Нарушение полового возбуждения .....	246
14.3.4	Нарушение оргазма .....	247
14.3.5	Болезненный половой акт (диспареуния) .....	247
14.4	Клиническая картина .....	248
14.4.1	Синдром андрогенной недостаточности у женщин .....	248
14.4.2	Болезненный половой акт .....	248
14.5	Диагностика .....	248
14.5.1	Сексуальный анамнез .....	252
14.5.2	Клиническое обследование .....	252
14.5.3	Исследование гормонального фона .....	253
14.5.4	Визуализирующие исследования .....	253
14.6	Лечение .....	253
14.6.1	Снижение полового влечения .....	253
14.6.2	Снижение полового возбуждения .....	257
14.6.3	Нарушение оргазма .....	257

14.6.4	Половая дисфункция, связанная с болезненным половым актом .....	257
	Литература .....	260
<b>15</b>	<b>Нарушение функции щитовидной железы</b> .....	262
15.1	Определения и распространенность .....	262
15.2	Введение .....	263
15.3	Этиология .....	263
15.3.1	Синтез гормонов щитовидной железы .....	263
15.3.2	Гипотиреоз .....	265
15.3.3	Гипертиреоз .....	266
15.3.4	Зоб .....	266
15.3.5	Беременность .....	266
15.4	Клиническая картина .....	268
15.4.1	Гипотиреоз .....	268
15.4.2	Гипертиреоз .....	269
15.4.3	Зоб .....	269
15.4.4	Послеродовой тиреоидит .....	269
15.5	Диагностика .....	270
15.5.1	Анамнез .....	270
15.5.2	Клиническое обследование .....	270
15.5.3	Лабораторное исследование .....	270
15.5.4	Визуализирующие исследования .....	273
15.5.5	Пункционная биопсия с цитологическим исследованием .....	273
15.5.6	Беременность .....	274
15.6	Лечение .....	274
15.6.1	Гипотиреоз .....	274
15.6.2	Гипертиреоз .....	277
15.6.3	Зоб .....	277
15.6.4	Эутиреоидный синдром .....	277
15.6.5	Беременность .....	277
	Литература .....	279
<b>16</b>	<b>Ранний период беременности</b> .....	281
16.1	Определения и распространенность .....	281
16.2	Введение .....	281
16.3	Эндокринология раннего периода беременности .....	283
16.3.1	Хорионический гонадотропин человека .....	283
16.3.2	Эстрогены .....	283
16.3.3	Прогестерон .....	283
16.3.4	Щитовидная железа .....	286
16.3.5	ЛГ, ФСГ и пролактин .....	286
16.3.6	Андрогены .....	287
16.4	Угрожающий аборт в раннем периоде беременности .....	287
16.5	Аборт в раннем периоде беременности (I триместр) .....	287
16.5.1	Диагностика .....	287

16.5.2	Лечение .....	288
16.6	Внематочная беременность .....	289
16.6.1	Диагностика .....	289
16.6.2	Лечение .....	290
16.7	Изменение функции эндокринной системы в период беременности .....	293
	Литература .....	293
<b>17</b>	<b>Преждевременная овариальная недостаточность .....</b>	<b>295</b>
17.1	Определения и распространенность .....	295
17.2	Введение .....	295
17.3	Этиология .....	295
17.3.1	Премутация FMR1 .....	295
17.3.2	Аутоиммунные заболевания .....	297
17.4	Клиническая картина .....	297
17.5	Диагностика .....	298
17.5.1	Базовая диагностика .....	298
17.5.2	Критерии постановки диагноза .....	298
17.5.3	Дальнейшее обследование пациенток, у которых диагностирована преждевременная овариальная недостаточность .....	298
17.6	Лечение .....	299
17.6.1	Психологическое консультирование .....	299
17.6.2	Гормональная терапия .....	300
17.6.3	Бесплодие .....	300
17.6.4	Контрацепция .....	300
	Литература .....	300
<b>18</b>	<b>Менопауза и климактерический синдром .....</b>	<b>301</b>
18.1	Определения и распространенность .....	301
18.2	Введение .....	301
18.3	Этиология .....	304
18.4	Клиническая картина .....	304
18.5	Диагностика и дифференциальная диагностика менопаузальных расстройств .....	306
18.5.1	Приливы и появление испарины .....	306
18.5.2	Расстройства сна .....	309
18.5.3	Депрессивное расстройство .....	309
18.5.4	Вагинальные симптомы .....	310
18.5.5	Урологические симптомы .....	311
18.6	Лечение .....	311
18.6.1	Гормональная терапия .....	311
18.6.2	Методы комплементарной и альтернативной медицины .....	321
18.6.3	Негормональное медикаментозное лечение .....	323
	Литература .....	324

<b>19</b>	<b>Постменопаузальный остеопороз</b> .....	326
19.1	Определения и распространенность .....	326
19.2	Введение .....	326
19.3	Этиология .....	326
19.4	Клиническая картина .....	329
19.5	Диагностика .....	329
19.5.1	Базовая диагностика .....	329
19.5.2	Лабораторная диагностика .....	332
19.6	Лечение .....	332
19.6.1	Базовая терапия .....	332
19.6.2	Специфическая терапия остеопороза .....	334
19.7	Контроль лечения .....	340
19.7.1	Пациентки, получающие только базовую терапию .....	340
19.7.2	Базовая терапия в сочетании со специфической медикаментозной терапией .....	340
	Литература .....	341
<b>20</b>	<b>Эндометриоз</b> .....	343
20.1	Определения и распространенность .....	343
20.2	Введение .....	344
20.3	Этиология .....	344
20.4	Диагностика .....	346
20.4.1	Анамнез .....	347
20.4.2	Клиническое обследование .....	347
20.4.3	Исследование методами визуализации .....	347
20.4.4	Оперативная диагностика .....	348
20.4.5	Биохимическая диагностика .....	348
20.5	Лечение .....	348
20.5.1	Хирургическое лечение .....	348
20.5.2	Медикаментозное лечение .....	348
20.5.3	Дополнительная терапия .....	352
20.5.4	Аденомиоз матки .....	352
20.6	Эндометриоз и бесплодие .....	352
	Литература .....	353
<b>Репродуктивная медицина</b>		
<b>21</b>	<b>Введение</b> .....	357
	Литература .....	358
<b>22</b>	<b>Бесплодие</b> .....	359
22.1	Определения и распространенность .....	359
22.2	Введение .....	360
22.3	Эндокринные причины бесплодия .....	362
22.3.1	Роль в развитии бесплодия .....	362
22.3.2	Диагностика .....	362
22.3.3	Лечение .....	362
22.4	Патология матки .....	362

22.4.1	Роль в развитии бесплодия .....	362
22.4.2	Диагностика .....	363
22.4.3	Лечение .....	363
22.5	Патология шейки матки .....	364
22.5.1	Роль в развитии бесплодия .....	364
22.5.2	Диагностика .....	364
22.5.3	Лечение .....	365
22.6	Патология яичников .....	365
22.6.1	Роль в развитии бесплодия .....	365
22.6.2	Диагностика .....	365
22.6.3	Лечение .....	366
22.7	Патология маточных труб .....	366
22.7.1	Роль в развитии бесплодия .....	366
22.7.2	Диагностика .....	366
22.7.3	Лечение .....	366
22.8	Поражение эндометрия .....	367
22.8.1	Роль в развитии бесплодия .....	367
22.8.2	Диагностика .....	367
22.8.3	Лечение .....	368
22.9	Андрологические причины .....	368
22.10	Эндометриоз .....	368
22.10.1	Роль в развитии бесплодия .....	368
22.10.2	Диагностика .....	369
22.10.3	Лечение .....	369
22.11	Генетические причины .....	369
22.12	Психические заболевания .....	370
22.13	Идиопатическое бесплодие .....	370
	Литература .....	370
<b>23</b>	<b>Овуляция</b> .....	371
23.1	Определения и распространенность .....	371
23.2	Введение .....	371
23.3	Физиология и патофизиология овуляции .....	371
23.4	Индукция овуляции .....	373
23.5	Подавление овуляции .....	375
23.6	Синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула ...	376
23.7	Синдром пустого фолликула .....	376
	Литература .....	376
<b>24</b>	<b>Ановуляция</b> .....	378
24.1	Определения и распространенность .....	378
24.2	Введение .....	379
24.3	Причины .....	379
24.4	Показания к стимуляции овуляции .....	379
24.5	Стимуляционная терапия .....	381
24.5.1	Кломифен .....	381
24.5.2	ФСГ и МПГ .....	382

24.5.3	ГнРГ .....	383
24.5.4	Кортикостероиды .....	383
24.5.5	Стимуляция при синдроме поликистозных яичников .....	383
	Литература .....	384
<b>25</b>	<b>Лютеиновая фаза</b> .....	386
25.1	Определения и распространенность .....	386
25.2	Введение .....	386
25.3	Физиология желтого тела .....	388
25.4	Патология .....	389
25.5	Поддержка лютеиновой фазы при ЭКО .....	389
25.6	Поддержка лютеиновой фазы при других методах лечения ....	391
25.7	Дополнительные меры поддержки лютеиновой фазы .....	391
	Литература .....	393
<b>26</b>	<b>Бесплодие у мужчин</b> .....	394
26.1	Определения и распространенность .....	394
26.2	Введение .....	394
26.3	Диагностика .....	396
26.4	Причины .....	396
26.5	Лечение .....	398
26.5.1	Незначительное снижение показателей спермограммы .....	398
26.5.2	Значительное снижение показателей спермограммы .....	399
26.5.3	Азооспермия .....	400
	Литература .....	401
<b>27</b>	<b>Экстракорпоральное оплодотворение и стимуляция яичников</b> .....	402
27.1	Определения .....	402
27.2	Введение .....	403
27.3	Показания .....	403
27.4	Терапия .....	407
27.4.1	Синхронизация процессов .....	407
27.4.2	Стимуляция гонадотропинами .....	408
27.4.3	Подавление секреции эндогенного ЛГ .....	409
27.4.4	Индукция овуляции .....	410
27.4.5	Пункция фолликула .....	410
27.4.6	Поддержка лютеиновой фазы .....	410
27.4.7	Определение уровня ХГЧ .....	411
27.5	Цикл с переносом размороженных ооцитов/эмбрионов («криоцикл») .....	411
27.6	Эффективность терапии .....	412
	Литература .....	412
<b>28</b>	<b>Экстракорпоральное оплодотворение в естественном цикле и с минимальной стимуляцией</b> .....	414
28.1	Определения .....	414

28.2	Введение .....	414
28.2.1	Преимущества и недостатки .....	415
28.3	Показания .....	415
28.4	Методы .....	415
28.4.1	ЭКО в естественном цикле и ЭКО в контролируемом естественном цикле .....	416
28.4.2	ЭКО с минимальной стимуляцией .....	418
28.4.3	Модифицированное контролируемое ЭКО в естественном цикле .....	418
28.5	Эффективность .....	418
	Литература .....	419
<b>29</b>	<b>Созревание <i>in vitro</i></b> .....	421
29.1	Определения .....	421
29.2	Введение .....	421
29.2.1	Преимущества и недостатки .....	421
29.3	Показания .....	422
29.4	Методика .....	422
29.5	Эффективность .....	423
	Литература .....	424
<b>30</b>	<b>Дополнительные методы, улучшающие результаты ЭКО</b> .....	425
30.1	Определения .....	425
30.2	Введение .....	426
30.3	Описание методов .....	426
30.3.1	Культивирование blastocyst .....	426
30.3.2	Селекция эмбрионов .....	426
30.3.3	Поляризационная микроскопия ооцита .....	429
30.3.4	Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов с морфологическим отбором .....	430
30.3.5	Вспомогательный хэтчинг .....	430
30.3.6	Генетическое исследование полярных телец .....	430
30.3.7	Преимплантационная диагностика и преимплантационный скрининг .....	431
30.3.8	Улучшение функции эндометрия .....	432
	Литература .....	433
<b>31</b>	<b>Комплементарная и альтернативная медицина</b> .....	434
31.1	Определения .....	434
31.2	Введение .....	434
31.3	Лечение .....	436
	Литература .....	437
<b>32</b>	<b>Риск, связанный с вспомогательными репродуктивными технологиями</b> .....	439
32.1	Определения и распространенность .....	439
32.2	Введение .....	440
32.3	Внематочная беременность .....	440

32.3.1	Патогенез	440
32.3.2	Профилактика	440
32.3.3	Лечение	441
32.4	Многоплодная беременность	441
32.4.1	Патогенез	441
32.4.2	Профилактика	441
32.4.3	Лечение	441
32.5	Перекрыт яичника	441
32.5.1	Патогенез	441
32.5.2	Профилактика	442
32.5.3	Лечение	442
32.6	Аномалии развития	442
32.6.1	Патогенез	442
32.6.2	Профилактика	443
32.6.3	Лечение	443
32.7	Нарушение генетического импринтинга	443
32.7.1	Патогенез	443
32.7.2	Профилактика	444
32.7.3	Лечение	444
	Литература	444
<b>33</b>	<b>Синдром гиперстимуляции яичников</b>	445
33.1	Определения и распространенность	445
33.2	Введение	445
33.3	Физиология синдрома гиперстимуляции яичников	445
33.4	Диагностика	447
33.5	Лечение и профилактика	448
	Литература	449
<b>34</b>	<b>Лечение бесплодия у женщин старше 40 лет</b>	450
34.1	Определения и распространенность	450
34.2	Введение	450
34.3	Физиология низкого овариального резерва	451
34.4	Диагностика	452
34.5	Лечение	452
	Литература	455
<b>35</b>	<b>Стимуляция яичников и онкологический риск</b>	456
35.1	Введение	456
35.2	Риск рака яичника	456
35.3	Риск рака молочной железы	456
35.4	Риск рака эндометрия	456
	Литература	457
<b>36</b>	<b>Защита фертильной функции при терапии цитотоксическими препаратами</b>	458
36.1	Определения и распространенность	458
36.2	Введение	458



36.3	Показания .....	458
36.4	Методы и эффективность .....	461
36.4.1	Транспозиция яичников .....	461
36.4.2	Криоконсервация оплодотворенных и неоплодотворенных ооцитов .....	461
36.4.3	Криоконсервация ткани яичника .....	462
36.4.4	Медикаментозные методы защиты фертильной функции .....	462
36.4.5	Сочетанное применение различных методов .....	463
36.5	Ассоциация FertiPROTEKT .....	463
	Литература .....	464
<b>37</b>	<b>Привычное невынашивание беременности с прерыванием на раннем сроке .....</b>	<b>466</b>
37.1	Определения и распространенность .....	466
37.2	Введение .....	466
37.3	Причины .....	466
37.4	Диагностика .....	473
37.5	Лечение .....	473
	Литература .....	474
<b>38</b>	<b>Криоконсервация яйцеклеток по социальным показаниям .....</b>	<b>475</b>
38.1	Определение .....	475
38.2	Введение .....	475
38.3	Законодательное регулирование и стоимость лечения .....	476
38.4	Методика .....	476
38.5	Позиция ассоциации FertiPROTEKT .....	477
	Литература .....	478
<b>39</b>	<b>Донорство яйцеклеток и суррогатное материнство .....</b>	<b>480</b>
39.1	Определения и распространенность .....	480
39.2	Введение .....	480
39.3	Показания .....	481
39.4	Законодательное регулирование .....	481
39.4.1	Донорство яйцеклеток .....	481
39.4.2	Суррогатное материнство .....	482
39.5	Методика и оценка .....	483
39.5.1	Донорство яйцеклеток .....	483
39.5.2	Суррогатное материнство .....	483
	Литература .....	484
<b>40</b>	<b>Директивы и законы, регулирующие вопросы лечения бесплодия в Германии, Швейцарии и Австрии .....</b>	<b>485</b>
40.1	Законы .....	485
40.2	Регистрация лечебных циклов в национальных регистрах .....	486
40.3	Возмещение расходов .....	487
	<b>Алфавитный указатель .....</b>	<b>489</b>

## Дорогие друзья!

Перед вами одно из фундаментальных изданий по проблеме эндокринной гинекологии, появившееся в последние годы.

Авторы М. фон Вольф и П.Штуте реализовали задачу пошагово коротко и точно описать современные подходы к диагностике и лечению распространенной эндокринной патологии в гинекологии.

В данной книге, написанной немецкими авторами в 2013 году, представлены фундаментальные показатели на все времена, что очень важно знать российским врачам. Однако должна отметить, что некоторые схемы лечения, принятые в Европе, не применяются у нас (ввиду отсутствия зарегистрированных препаратов или оборудования). Это касается цикломата для проведения пробы диффдиагностики гонадотропной недостаточности, нет препарата короткого АКТГ для проведения пробы при гиперандрогении и др.

Эндокринология – одна из наиболее активно и бурно развивающихся наук из когорты внутренних болезней. В последние годы появляются все новые и новые данные по этиологии и патогенезу заболеваний, меняются тактики ведения больных.

Помните, что у нас появился еще один эстроген, четвертый, – эстетрол (выделен у беременных, сейчас его научились синтезировать), который в Европе уже начали использовать в составе комбинированных оральных контрацептивов, и у него большое будущее в связи с имеющимся анти-эстрогеновым воздействием на молочные железы. За это время поменялась тактика ведения больных гиперпролактинемией, вышли новые международные и российские клинические рекомендации. Так, например, каберголин сегодня можно использовать до момента наступления беременности и только потом отменить. В сентябре 2015 года ВОЗ опубликовала новые критерии по контрацепции, написанные на основе данных 2009 года, приведенных в книге. Ежегодно появляются новые клинические рекомендации по тактике ведения, подготовке к беременности, ведению беременности и кормлению у женщин с заболеваниями щитовидной железы (последние – в 2017 году).

Однако, я считаю, что это издание, переведенное на русский язык, – одно из немногих, которое действительно будет полезно с практической точки зрения для практикующих эндокринологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики, терапевтов, ординаторов и студентов.

С уважением,  
Е.Н. Андреева

## Предисловие

Гинекологическая эндокринология, и с некоторыми оговорками также репродуктивная медицина, играют важную роль в повседневной работе гинекологов. Значительная часть жалоб пациенток на приеме у гинеколога бывает обусловлена нарушениями эндокринной сферы.

При подготовке гинекологов этим узким специализациям уделяется пока недостаточно внимания, так как на первом плане находятся оперативная гинекология и акушерство. Указанный недостаток еще больше заметен, по крайней мере в Германии, на фоне наблюдающегося во многих местах сокращения университетских центров, что обусловлено экономическими и политическими причинами.

В результате по окончании учебного заведения в гинекологическом образовании врача обнаруживаются существенные пробелы, которые приходится затем восполнять всевозможными дополнительными программами обучения. Данная книга может существенно помочь восполнить недостающие знания в области гинекологической эндокринологии. Оба ее автора, признанные специалисты как в области гинекологической эндокринологии, так и репродуктивной медицины, объединили свои усилия, создав практическое руководство, широко охватывающее тематику этих дисциплин в совершенно новой форме.

С одной стороны, авторы последовали принятому на практике делению рассматриваемой области гинекологии на два самостоятельных раздела: гинекологическую эндокринологию и репродуктивную медицину. Материал обоих разделов четко структурирован, обстоятельно изложен и взаимосвязан. С другой стороны, тематика разделов представлена в практическом ключе и ориентирована на симптомы, что позволяет черпать информацию в условиях недостатка времени при приеме пациентки. Поэтому почти для каждой темы приводится также блок-схема, позволяющая быстро сориентироваться в диагностике и лечении сложных эндокринных расстройств.

Наконец, в книге уделено достаточное внимание также вопросам, относящимся к смежным областям, которые, хотя и требуют направления пациенток к узким специалистам, тем не менее, часто возникают в повседневной консультативной работе.

Материал издания имеет практическую направленность и легко усваивается. Мы надеемся, что книга послужит для вас богатым источником знаний и откроет вам широкую область гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины.

## Благодарность

Одна из целей при создании данной книги состояла в разработке единой концепции. Это оказалось возможным лишь благодаря тому, что написана она только двумя авторами. А поскольку рассматриваемые темы в области гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины носят отчасти междисциплинарный характер, потребовался дополнительный критический обзор нескольких глав и подразделов признанными специалистами. В связи с этим выражаем сердечную благодарность:

- Prof. Dr. Christa Flück (Берн) – за обзор главы 5 «Эндокринология юного возраста»;
- Dr. Pierre de Viragh (Цюрих) – за обзор отдельных разделов главы 11 «Андрогенизация»;
- Dr. Florian Beiglböck (Карлсруэ) – за обзор главы 15 «Нарушение функции щитовидной железы»;
- Dr. Albrecht Popp (Берн) – за обзор главы 19 «Постменопаузальный остеопороз»;
- Prof. Dr. Markus Montag (Гейдельберг) – за обзор части главы 30 «Дополнительные методы, улучшающие результаты ЭКО»;
- Prof. Dr. Ludwig Wildt (Инсбрук) и профессору Frank Nawroth (Гамбург) – за обзор части главы 40 «Директивы и законы, регулирующие вопросы лечения бесплодия в Германии, Швейцарии и Австрии».

Мы выражаем сердечную благодарность также издательству Schattauer, особенно руководителю проекта госпоже Alina Piasny за проявленное терпение и поддержку в течение всех трех лет, пока книга готовилась к изданию, редактору издательства госпоже Frauke Bahle за тщательное редактирование рукописи.

Берн, лето 2013 г.

**Michael von Wolff,  
Petra Stute**

## 1 Введение

Наиболее частыми причинами обращения женщин к гинекологу бывают функциональные расстройства, которые прямо или косвенно связаны с эндокринной системой (табл. 1-1). А если учесть, что многие женщины в связи с эндокринными нарушениями посещают также врача общей практики, то становится очевидным, насколько важно гинекологам и семейным врачам иметь солидные знания в области гинекологической эндокринологии.

Чтобы по возможности помочь лечащим врачам в практической работе, в следующих 20 главах мы обобщили материал по гинекологической эндокринологии с преимущественным освещением симптомов, позволяющий быстро получить представление об этиологии, диагностике и терапии различных заболеваний и расстройств.

**Таблица 1-1** Примерная частота встречаемости эндокринологических симптомов и функциональных расстройств

Функциональные нарушения	Частота
Нарушение развития в пубертатном периоде <ul style="list-style-type: none"> <li>• Преждевременное половое созревание</li> <li>• Задержка полового созревания</li> </ul>	0,5‰ 2%
Первичная дисменорея у подростков	60–90%
Аномальные маточные кровотечения <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотечение на фоне приема гормональных контрацептивов</li> <li>• Кровотечение в постменопаузе</li> </ul>	10–50% 10%
Предменструальный синдром	20–30%
Андрогенизация	10%
Нарушение секреции пролактина	1‰
Половая дисфункция	25–60%
Гипотиреоз с субклиническим течением	4–10%
Преждевременная овариальная недостаточность (<40 лет)	1%
Климактерический синдром <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перименопауза</li> <li>• Постменопауза</li> </ul>	35–50% 30–80%
Остеопороз <ul style="list-style-type: none"> <li>• 55 лет</li> <li>• 80 лет</li> </ul>	7% 19%
Эндометриоз <ul style="list-style-type: none"> <li>• Боли внизу живота</li> <li>• Бесплодие</li> </ul>	50% 20–50%

Почти в каждой главе приводится блок-схема. На основании блок-схем можно быстро ознакомиться со структурированным по разделам текстом и избежать необходимости долгого чтения, что важно в повседневной работе, когда постоянно ощущается нехватка времени. Более подробная информация раскрывает блок-схемы и позволяет глубже узнать тему.

## 2 Классификация гормонов

### 2.1 Определения

Ниже приводятся определения важнейших гормональных веществ и их классов, а также некоторых специальных понятий.

- **Эстрогены (женские половые гормоны):** стероидные гормоны, которые способствуют развитию половых органов и пролиферации эндометрия.
- **Прогестерон (гормон желтого тела):** гестагенный гормон, который вырабатывается в основном желтым телом яичника, корой надпочечников и плацентой.
- **Гестагенные гормоны, или гестагены** (в англоязычной литературе их называют **прогестинами**): собирательное наименование стероидных гормонов, которые по своему действию близки к прогестерону, вызывают секреторную трансформацию эндометрия и способствуют сохранению беременности.
- **Поколение гестагенов:** в соответствии с ключевыми событиями в хронологии разработки производные 19-нортестостерона, применяемые в составе комбинированных гормональных контрацептивов (ЖКК), делят на три поколения.
- **Антиэстрогены:** класс веществ, к которым относятся «чистые» антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР). СМЭР являются нестероидными веществами, обладающими свойством как агонистов, так и антагонистов эстрогенов.
- **Антигестагены:** класс веществ, к которому принадлежат «чистые» антигестагены и селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР). СМПР обладают свойством агонистов или антагонистов прогестерона.
- **Андрогенные гормоны, или андрогены (мужские половые гормоны):** стероидные гормоны, которые вырабатываются в яичниках, яичках, коре надпочечников и периферических тканях из гормонов-предшественников и регулируют развитие мужских половых признаков.
- **Антиандрогены:** применяемые в фармакологии вещества, которые оказывают угнетающее действие на образование мужских половых гормонов.
- **Частичный эффект:** гестагены, связываясь с различными рецепторами стероидных гормонов, оказывают выраженный в той или иной степени (анти)эстрогенный, (анти)андрогенный, глюкокортикоидный (способствуют задержке жидкости в организме) и (анти)минералокортикоидный (в меньшей степени способствуют задержке жидкости) эффект.
- **Трансформационная доза:** доза гестагена, которая вызывает полное секреторное превращение пролиферировавшего эндометрия.
- **Доза, блокирующая овуляцию:** минимальная доза, которая надежно подавляет овуляцию.

- **Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ):** время, в течение которого из плазмы крови удаляется 50% введенного вещества. Под  $T_{1/2\alpha}$  понимают промежуток времени, за который удаляется 50% гестагена из плазмы крови, а под  $T_{1/2\beta}$  – время, в течение которого из организма в целом удаляется 50% гестагенов. Таким образом,  $T_{1/2\beta}$  включает в себя время перераспределения гестагенов в плазме крови после начального, отчасти повышенного накопления их в различных физиологических пространствах организма (например, в жировой ткани).

## 2.2 Эстрогены, гестагены и андрогены

Эстрогены, гестагены и андрогены являются стероидными гормонами, молекулы которых построены на основе стероидного каркаса. Они образуются в основном в половых железах и коре надпочечников, но могут подвергаться также дальнейшим превращениям в мышцах, печени, коже и других органах и тем самым превращаться в другие стероидные гормоны (так называемая периферическая конверсия).

### 2.2.1 Метаболизм половых стероидных гормонов

К трем наиболее важным представителям эстрогенов относятся эстрон ( $E_1$ ), эстрадиол ( $E_2$ ) и эстриол ( $E_3$ ).  $E_1$  и  $E_2$  синтезируются в яичниках, в то время как  $E_3$  является конечным продуктом, образующимся из  $E_1$  в процессе его превращения в периферических тканях. У женщин до наступления менопаузы преобладает образование  $E_2$  (отношение  $E_2/E_1 > 1$ ), в постменопаузе, наоборот, образуется больше эстрона ( $E_2/E_1 < 1$ ).

Прогестерон (у небеременных женщин) образуется в основном в яичниках и в значительно меньшей степени в надпочечниках, в периферических тканях он не синтезируется.

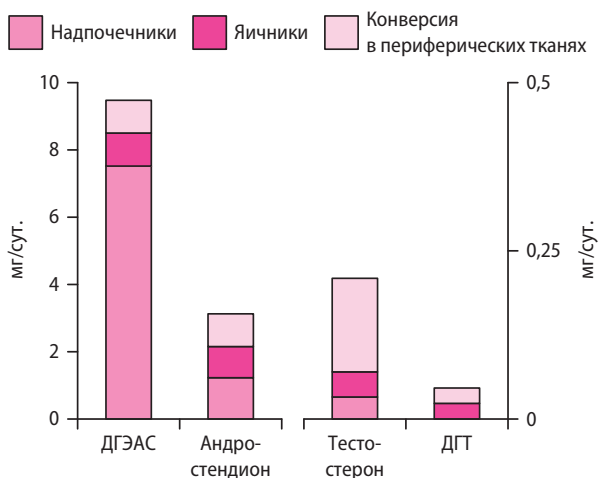
Основными андрогенами являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ). Половина всего количества андростендиона образуется в яичниках и надпочечниках. 50% ДГЭА образуется в коре надпочечников, 25% – в яичниках и 25% – в периферических тканях. 50% тестостерона синтезируется в периферических тканях, остальное количество – в яичниках (25%) и коре надпочечников (25%). Из тестостерона в клетках под действием фермента  $5\alpha$ -редуктазы типов I и II образуется ДГТ (рис. 2-1).

### 2.2.2 Рецепторы стероидных половых гормонов

Биологическая функция стероидных гормонов реализуется опосредованно через рецепторы. Существуют  $\alpha$ (a)- и  $\beta$ (b)-эстрогенные рецепторы (ЭР), А- и В-прогестероновые рецепторы (ПР) и А- и В-андрогенные рецепторы (АР).

Рецепторы стероидных гормонов ЭР, ПР и АР в виде гомодимеров ( $\text{ЭР}\alpha/\text{ЭР}\alpha$  или  $\text{ЭР}\beta/\text{ЭР}\beta$ ,  $\text{ПР-А}/\text{ПР-А}$  или  $\text{ПР-В}/\text{ПР-В}$ ,  $\text{АР-А}/\text{АР-А}$  или





**Рис. 2-1** Суточный синтез андрогенов.

AP-B/AP-B) или гетеродимеров (ЭРа/ЭРb, ПР-А/ПР-В или AP-A/AP-B) связываются со специфическими ДНК-последовательностями элементов, реагирующих на действие эстрогенов, прогестерона и андрогенов (ЭРэ, ПРэ и APэ). А эстрогенные рецепторы связываются также в виде мономеров (ЭРа, ЭРb) с последовательностью генов, контролируемой AP1-элементом (активирующий протеин-1), и активируют транскрипцию.

Наряду с классическим (медленным) механизмом регуляции, который опосредуется ЭР, ПР, AP, существует также быстрый (негеномный) механизм, посредством которого активируется транскрипция определенных генных последовательностей без связывания ДНК с ЭР, ПР, AP.

### 2.2.3 Клиническое применение эстрогенов

Практическое применение нашли следующие эстрогены:

- микронизированный эстрадиол ( $E_2$ );
- эстрадиола валерат ( $E_2V$ );
- эстриол ( $E_3$ );
- конъюгированный лошадиный эстроген (КЛЭ);
- этинилэстрадиол (ЭЭ).

Сила действия эстрогенов зависит от органа-мишени, т.е. для того, чтобы достичь определенного действия на тот или иной орган, необходимы разные пороговые дозы эстрогенов (табл. 2-1).

В случае ЭЭ и КЛЭ влияние на функцию печени не зависит от способа введения этих гормонов. В отличие от них, метаболический эффект  $E_2$  зависит от способа введения и при приеме внутрь более выражен, чем при

**Таблица 2-1** Относительная сила действия эстрогенов в зависимости от органа-мишени (цит. по: Fritz, Speroff, 2011)

Тип эстрогенов	Гипофиз (подавление секреции ФСГ)	Печень (синтез печеночных белков)	Кости (метаболизм костей)
Микронизированный эстрадиол (E <sub>2</sub> )	1,0 мг	1,0 мг	1,0 мг
Трансдермально введенный эстрадиол (E <sub>2</sub> )	–	–	50 мкг
Эстрадиола валерат (E <sub>2</sub> V)	–	–	1 мг
КЛЭ	1,0 мг	0,625 мг	0,625 мг
ЭЭ	5,0 мкг	2–10 мкг	5,0 мкг

трансдермальном применении. Кроме того, схемы гормональной терапии в пери- и постменопаузе предусматривают различные дозы эстрогенных препаратов (табл. 2-2).

### Эстрадиол

Микронизированный эстрадиол (E<sub>2</sub>) и эстрадиола валерат (E<sub>2</sub>V) при приеме внутрь оказывают примерно одинаковое действие. Оба вещества при приеме внутрь в значительной степени превращаются в слизистой оболочке тонкой кишки и при первичном прохождении через печень – в эстрон (E<sub>1</sub>) и эстрона сульфат, и подвергаются дальнейшей метаболизации. Концентрация циркулирующего в крови эстрона (E<sub>1</sub>) в 4–5 раз превышает таковую эстрадиола, а эстрона сульфата – в 200 раз (отношение E<sub>1</sub>/E<sub>2</sub> ≈ 4–5). Поскольку E<sub>2</sub> под действием фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17β-ГСД) постоянно образуется из резервуара, концентрация E<sub>2</sub> в сыворотке крови сохраняется достаточно стабильной.

Максимальная концентрация E<sub>2</sub> в системном кровотоке достигается через 2–8 ч, после чего в течение 24 ч постепенно снижается. Медленное снижение концентрации E<sub>2</sub> в сыворотке обуславливает постепенное накопление его при ежедневном приеме, и через несколько дней достигается равновесная концентрация.

При трансдермальном применении метаболизация E<sub>2</sub> в тонкой кишке и печени происходит в значительно меньшей степени. Поэтому концентрация E<sub>1</sub> в сыворотке крови оказывается сопоставимой с концентрацией E<sub>2</sub> или ниже ее (отношение E<sub>1</sub>/E<sub>2</sub> ≈ 1). Существуют три системы для трансдермального применения E<sub>2</sub>:

- резервуарный пластырь, в котором эстрадиол растворен в водно-спиртовом геле (наносят на кожу 2 раза в неделю);
- матричный пластырь, в котором эстрадиол содержится в адгезивном полимерном слое (наносят на кожу 1 раз в неделю);

**Таблица 2-2** Стандартные дозы эстрогенов (ср. с 18.6.1; при назначении внутрь пользуются модифицированной схемой Birkhäuser и соавт. [2008]; при применении *per vaginam* – градацией, предложенной авторами)

Тип эстрогенов	Доза			
	высокая	стандартная	низкая	очень низкая
Эстрадиол ( $E_2$ ) <i>per vaginam</i>	50–100 мкг/сут. в виде вагинального кольца (следует избегать системного эффекта) или 200 мкг 2 раза в неделю в виде крема (возможен системный эффект)	–	25 мкг 2 раза в неделю в виде вагинальных таблеток или 7,5 мкг/сут. в виде вагинального кольца	10 мкг 2 раза в неделю в вагинальных таблетках
Эстрадиол ( $E_2$ ) трансдермально (пластырь)	100 мкг	50 мкг	25 мкг	14 мкг
Эстрадиол ( $E_2$ ) трансдермально (гель)	2–3 мг	1–1,5 мг	0,5 мг	<0,5 мг
Микронизированный эстрадиол ( $E_2$ ) внутрь	4 мг	2 мг	1 мг	(0,25–)0,5 мг
Эстрадиола валерат ( $E_2V$ ) внутрь	4 мг	2 мг	1 мг	(0,25–)0,5 мг
Эстриол ( $E_3$ ) внутрь	4–8 мг	2–4 мг	1–2 мг	<1 мг
Эстриол ( $E_3$ ) <i>per vaginam</i>	Ежедневно 0,5 мг в суппозиториях или в виде крема (возможен системный эффект!)	0,5 мг 2 раза в неделю в суппозиториях или в виде крема	–	30 мкг
КЛЭ внутрь	1,25 мг	0,625 мг	0,3/0,45 мг	–

- водно-спиртовой гель, из которого растворенный в нем эстрадиол диффундирует через роговой слой кожи (наносят на кожу 1 раз в день).

На пластыре указываются суточные дозы эстрогена (25–100 мкг). Пластырь, из которого выделяется 50–100 мкг  $E_2$  в сутки, обеспечивает концентрацию  $E_2$  в сыворотке крови 50–100 пг/мл. Сопоставимых концентраций  $E_2$  в сыворотке можно достичь, принимая внутрь  $E_2$  или  $E_2V$  в дозе, равной примерно 1–2 мг.

Ниже приводятся некоторые особенности эстрадиола, имеющие клиническое значение (Kuhl, 1998).

- Вопреки бытующему мнению, сывороточная концентрация  $E_2$  при применении его в трансдермальной терапевтической форме (в виде пластыря) подвержена значительно большим колебаниям, чем при применении внутрь, что объясняется меньшим объемом резервуара эстрогена (эстрогена сульфата).
- Поскольку  $E_2$  не накапливается в сыворотке крови, его концентрация при применении в виде трансдермального пластыря сильно зависит от внешних факторов и подвержена значительным колебаниям в течение нескольких часов.
- Доза эстрогена при доставке его с помощью трансдермальной системы ниже, так как он в меньшей степени подвергается метаболизации в печени, поэтому действие его на печень менее выражено и риск тромбозов ниже.
- При смене трансдермальной системы доставки эстрогена его концентрация в сыворотке крови в случае применения резервуарного пластыря снижается существенно быстрее, чем при использовании матричного пластыря, и поэтому колебания концентрации оказываются заметно выше.
- Матричный пластырь, в отличие от резервуарного, можно делить на части, т.е. разрезать.
- В случае применения трансдермальных систем, например эстрадиолового геля, дозу эстрогенов лучше всего титровать, варьируя количество наносимого на кожу геля.

### **Эстриол**

Эстриол ( $E_3$ ), будучи гормоном, который быстрее диссоциирует из комплекса с эстрогенным рецептором, имеет более слабое эстрогенное действие по сравнению с  $E_2$ . Поэтому в малых дозах он оказывает эффект на влажалистный эпителий, кожу и сосудистую стенку, но не влияет на эндометрий. Однако при назначении в дозе 4 мг/сут.  $E_3$  вызывает пролиферацию эндометрия (Kuhl, Taubert, 1987). В связи с этим доза  $E_3$  не должна превышать 1–2 мг/сут., но при вагинальном применении  $E_3$  действует в 10–20 раз сильнее.

При вагинальном применении  $E_3$  в дозе 0,5 мг/сут. его концентрация в сыворотке крови достигает уровня, который наблюдается при пероральном назначении этого гормона в дозе 8–10 мг/сут. (Kuhl, Taubert, 1987). Поэтому на практике вагинальные препараты  $E_3$  назначают в дозе 0,5 мг 2 раза в неделю.

### **Конъюгированные лошадиные эстрогены**

КЛЭ получают из мочи жеребых кобыл. Они на 50% состоят из эстрогена сульфата и других специфических лошадиных эстрогенов сульфатов. Эти препараты хорошо переносятся, но на практике играют второстепенную роль.

### Этинилэстрадиол

ЭЭ является синтетическим эстрадиолом. Этинильная группа в молекуле ЭЭ блокирует его окисление до эстрона, что существенно замедляет его распад. Поэтому назначают ЭЭ в очень низких дозах, примерно 5–10 мкг/сут. внутрь. Тем не менее он в большей степени, чем принимаемый внутрь эстрадиол, повышает концентрацию различных печеночных белков в сыворотке (факторов свертывания; глобулина, связывающего половые гормоны [ГСПГ]; тироксинсвязывающего глобулина [ТСГ]) и тем самым – риск тромбозов. При трансдермальном применении ЭЭ риск тромботических осложнений по сравнению с применением пероральной формы эстрадиола повышается в еще большей степени из-за высокой концентрации действующего вещества. Из-за этого побочного эффекта ЭЭ при гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе не применяют.

Тем не менее назначение ЭЭ в качестве гормонального контрацептива обосновано, учитывая, что он вызывает снижение секреции гонадотропных гормонов (гонадотропинов, ГТГ) гипофизом и тем самым дополняет эффект блокирования овуляции, оказываемый гестагенами. Кроме того, ЭЭ идеально подходит для регуляции менструального цикла. Это связано с тем, что ЭЭ не подвергается метаболизации 17 $\beta$ -ГСД и поэтому адекватно стимулирует эндометрий, в то время как гестагенные компоненты гормональных контрацептивов в той или иной степени повышают активность этого фермента. В результате такой активации повышается переход эстрадиола в эстрон, и стимуляция эндометрия оказывается недостаточной, что может вызвать межменструальные кровотечения.

Появление новых пероральных контрацептивов, содержащих E<sub>2</sub> и E<sub>2</sub>V, дало возможность достигать достаточной стабильности менструального цикла. Это связано с применением, с одной стороны, гестагенов диеногеста и номегэстрола ацетата, которые оказывают выраженное стабилизирующее действие на цикл, с другой стороны – отчасти с повышением дозы эстрогенов в первые дни цикла и дозы гестагенов в последние дни.

### 2.2.4 Клиническое применение гестагенов

Помимо натурального прогестерона существуют многочисленные синтетические гестагены (табл. 2-3). В соответствии с хронологией разработки эти вещества в свете применения их в составе комбинированных (пер)оральных контрацептивов (КОК) делят на четыре поколения:

- 1-е поколение: КОК, содержащие норэтистерона ацетат;
- 2-е поколение: КОК, содержащие левоноргестрел;
- 3-е поколение: КОК, содержащие дезогестрел, гестоден или норгестимат;
- 4-е поколение: КОК, содержащие дроспиренон.

В таблице 2-4 представлены эквивалентные дозы гестагенов.

**Таблица 2-3** Синтетические гестагены (ср. с 10.6.1)

Производные норгестостерона	Производные прогестерона	Производные спиронолактона
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Производные норэтистерона:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– норэтистерон (NET, 1-е поколение)</li> <li>– норэтистерона ацетат (NETA, 1-е поколение)</li> <li>– линестренол (LYN, 1-е поколение)</li> <li>– диеногест</li> </ul> </li> <li>• Производные норгестрела:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– левоноргестрел (LNG, 2-е поколение)</li> <li>– норгестимат (NGM, 3-е поколение)</li> <li>– гестоден (GSD, 3-е поколение)</li> <li>– дезогестрел (DSG, 3-е поколение)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Производные непосредственно прогестерона:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– дидрогестерон</li> </ul> </li> <li>• Производные 17α-ОНП:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– ципротерона ацетат (CPA)</li> <li>– мегестрола ацетат (MGA)</li> <li>– медроксипрогестерона ацетат (MPA)</li> <li>– хлормадинона ацетат (CMA)</li> <li>– номегэстрола ацетат (NOMAC)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дроспиренон (DRSP, 4-е поколение)</li> </ul>

**Таблица 2-4** Эквивалентные дозы гестагенов (цит. по: Fritz, Speroff, 2011)

Гестаген	Эквивалентные дозы, мг
Прогестерон ( <i>per os</i> )	200
<b>Производные прогестерона</b>	
Медроксипрогестерона ацетат	5,0
Мегестрола ацетат	5,0
Ципротерона ацетат	1,0
Дидрогестерон	10,0
Хлормадинона ацетат	5,0–10,0
Медрогестон	10,0
Номегэстрола ацетат	3,75–5,0
<b>Производные норгестостерона</b>	
Норэтистерон	0,7–1,0
Норэтистерона ацетат	1,0
Левоноргестрел	0,075
Дезогестрел	0,15
Норгестимат	0,09
Гестоден	0,2
Диеногест	2,0
<b>Производные спиронолактона</b>	
Дроспиренон	2,0

## 23 Овуляция

### 23.1 Определения и распространенность

Определения наиболее важных понятий:

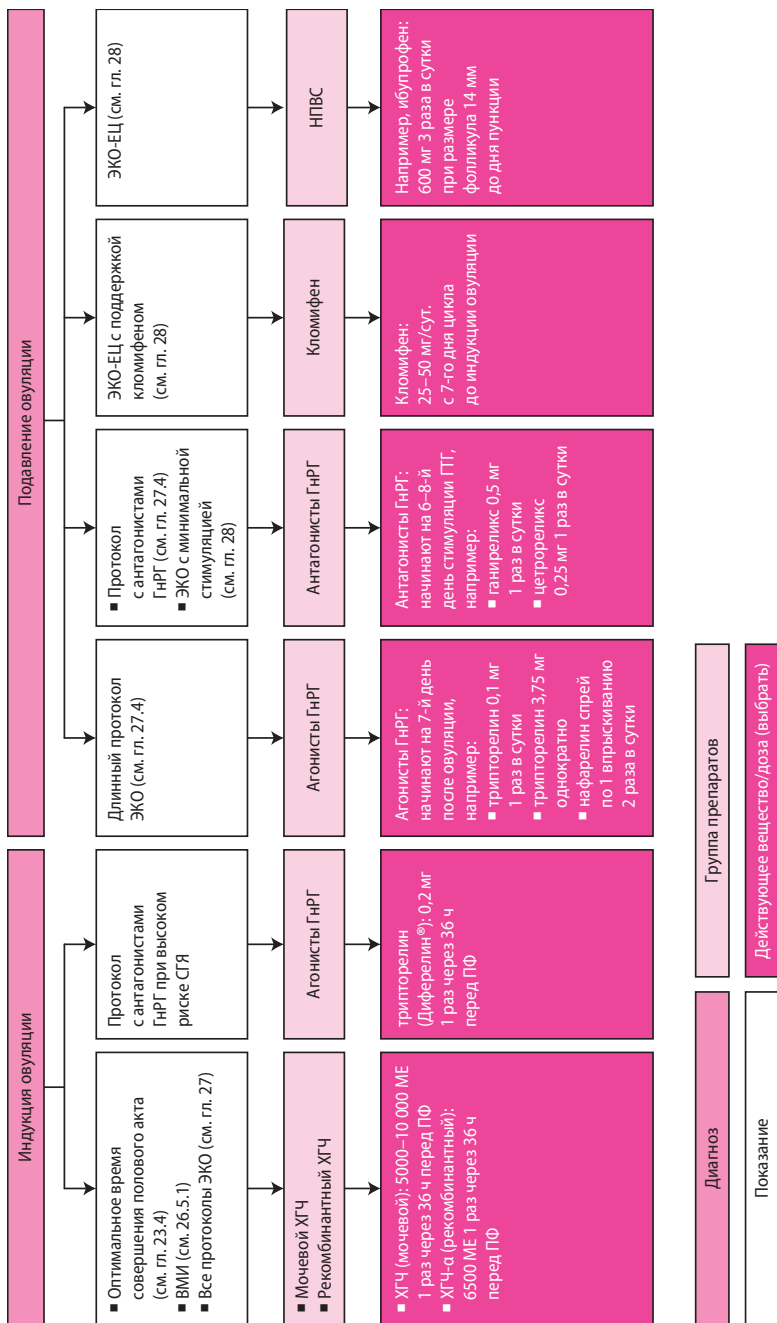
- **Овуляция:** индуцированный гормонами разрыв фолликула, происходящий примерно через 40 ч после начала подъема уровня ЛГ или через 35–40 ч после медикаментозной индукции овуляции, который сопровождается выходом яйцеклетки и попаданием ее в маточную трубу.
- **Индукция овуляции:** овуляция, происходящая под действием ХГЧ, выделенного из мочи человека, рекомбинантного ХГЧ или агонистов ГнРГ.
- **Подавление овуляции:** недопущение овуляции путем подавления подъема уровня ЛГ с помощью агонистов ГнРГ, антагонистов ГнРГ или кломифена цитрата либо предупреждения разрыва фолликула с помощью ингибиторов синтеза простагландинов.
- **Синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула (СЛНФ):** отсутствие овуляции, несмотря на значительное увеличение размеров фолликула. Частота этого синдрома оценивается примерно в 5–25% в пересчете на один цикл.
- **Синдром пустого фолликула:** отсутствие ооцита при пункции фолликула, несмотря на промывание и корректное проведение индукции; частота этого синдрома оценивается в 1% на один цикл ЭКО.

### 23.2 Введение

Овуляция, ее индукция, а также подавление являются составной частью всякой терапии бесплодия (рис. 23-1). Бесплодие может быть следствием преждевременной овуляции при недостаточно пролиферировавшем эндометрии или запоздалой овуляции либо ее отсутствия, как, например, при СЛНФ или синдроме пустого фолликула. При лечении с помощью ЭКО время наступления овуляции точно контролируется приемом препаратов, подавляющих и индуцирующих ее. Для успешного лечения бесплодия необходимы точные знания физиологических механизмов овуляции и возможностей регулирования времени ее наступления.

### 23.3 Физиология и патофизиология овуляции

Овуляция венчает сложный процесс фолликулогенеза и созревания ядра и цитоплазмы ооцита. В процессе фолликулогенеза количество органоид в цитоплазме ооцита увеличивается и происходит синтез белка как подготовительная мера к постовуляторному клеточному делению, так как ооцит



**Рис. 23-1** Индукция и подавление овуляции. ПФ – пункция фолликула; ЭКО-ЕЦ – ЭКО в естественном цикле; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников.



и эмбрион до момента имплантации отчуждены от материнского питания. Ооцит в этот период находится в профазе первого деления мейоза.

Данный процесс требует определенного времени. Если проводится созревание *in vitro* (см. гл. 29), то ооциты забирают до того, как они созреют. Физиологическое подавление преовуляторного созревания ооцита при аспирации устраняется в результате взятия комплекса гранулеза–ооцит, что значительно ускоряет созревание и тем самым сокращает этот процесс на несколько дней. Ускоренное созревание неблагоприятно сказывается на клеточной мембране и цитоплазме, и, возможно, это является одной из причин более низкого показателя успешного оплодотворения и наступления беременности при созревании *in vitro* по сравнению с ЭКО.

К моменту завершения фолликулогенеза субкортикально расположенный фолликул выпячивается над поверхностью яичника, и яичник сближается с фимбриями воронки. Это способствует попаданию ооцита в маточную трубу.

Клиническое значение этого процесса состоит в том, что спайки, рубцы, остающиеся после воспалительного процесса, кисты или очаги эндометриоза могут нарушить его, причем не только механически, но и посредством нарушения моторики маточной трубы.

Подъем уровня ЛГ вызывает многочисленные изменения на молекулярном уровне, которые приводят к овуляции. Обычно при физиологическом овариальном цикле овуляция происходит спустя примерно 36 ч после подъема уровня ЛГ, как правило, начинающегося в утреннее время, и через 24 ч после достижения пикового уровня ЛГ. Тем не менее исследования показали, что повышение концентрации ЛГ подвержено значительным индивидуальным колебаниям. Так, согласно одному систематизированному исследованию, овуляция происходит в среднем через 41 (24–56) ч после начала повышения уровня ЛГ или в среднем через 18,4 (8–40) ч после достижения ЛГ пикового уровня (ВНО, 1980).

Подъем уровня ЛГ, с одной стороны, инициирует мейотическое созревание ооцита, с другой, – повышение концентрации простагландинов в фолликуле в результате активации их синтеза. Простагландины вызывают отделение яйценосного бугорка от стенки фолликула и, по-видимому, активируя протеазы, способствуют растворению мембраны фолликула и ее разрыву.

Клиническое значение этого процесса состоит в том, что подавление синтеза простагландинов, например с помощью НПВС, оттягивает наступление овуляции или вовсе блокирует ее, что проявляется СЛНФ.

При неполном отделении яйценосного бугорка от стенки фолликула получить ооцит при аспирации содержимого фолликула не удастся. Это состояние известно под названием синдрома пустого фолликула.

## 23.4 Индукция овуляции

Чтобы вызвать овуляцию, необходимо ввести в организм рекомбинантный ЛГ, ХГЧ или вещества, идуцирующие секрецию эндогенного ЛГ (см. рис. 23-1).