

Эндокринное бесплодие

Дора Светлана Владимировна

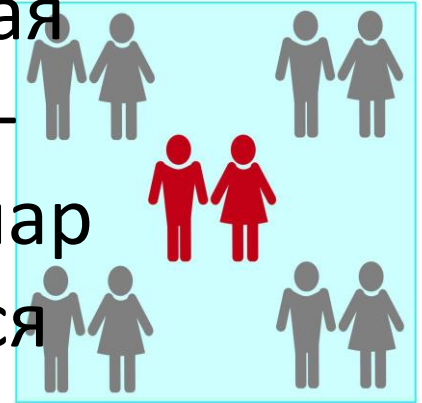
Доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии,
гематологии и функциональной диагностики

К.М.Н.

Бесплодие - заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером.

Частота бесплодия в РФ

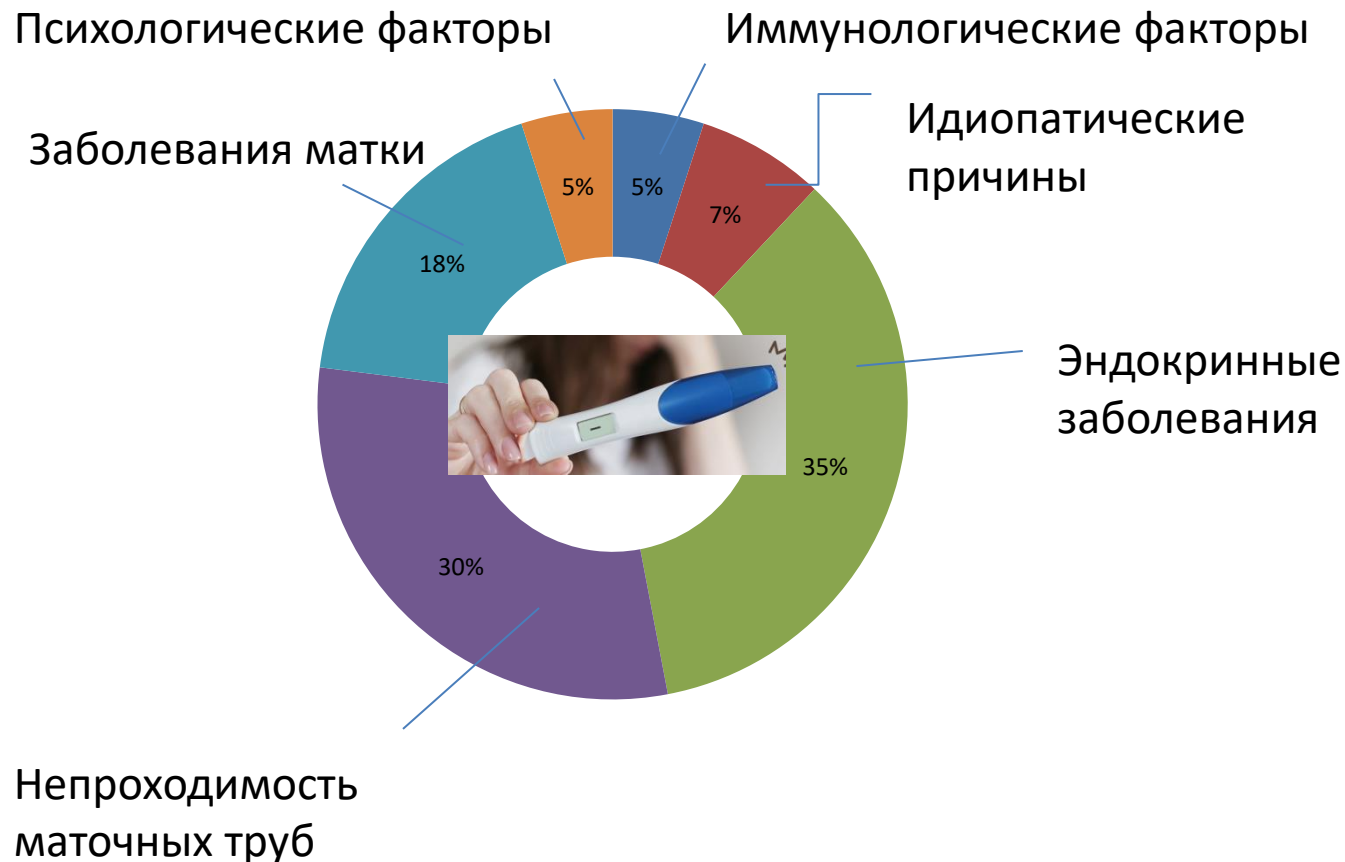
- Согласно критериям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), 15-процентный уровень бесплодных пар репродуктивного возраста считается угрозой национальной безопасности страны.
- В России частота бесплодных браков колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах.



В России бесплодие диагностируют у каждой 5 пары

Клинические рекомендации. Женское бесплодие
(современные подходы к диагностике и лечению) 2018.

Основные причины женского бесплодия



NICE Guideline "Fertility problems: assessment and treatment". September 2017.

Женское бесплодие

- В соответствии с рекомендациями ВОЗ и требованиями Министерства
- здравоохранения РФ, МКБ-10 является единственным нормативным
- документом формулировки и учета диагнозов в системе
- здравоохранения на территории страны.
- N97. Женское бесплодие (включены: неспособность забеременеть, стерильность женская); (исключены: относительное бесплодие).
- N97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.
- N97.1. Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врожденной аномалией маточных труб или трубной непроходимостью).
- N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки).
- N97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения.
- N97.4. Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.
- N97.8. Другие формы женского бесплодия.
- N97.9 Женское бесплодие неуточненное.
- Мужское бесплодие закодировано единственным шифром N46 - Мужское бесплодие (азооспермия, олигозооспермия).

Бесплодие



Первичное –
отсутствие
беременности в
анамнезе

Вторичное –
возникает после одной
или нескольких
беременностей (роды,
аборт, внематочная
беременность)

- Способность к зачатию снижается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, но у женщин влияние возраста более выражено.

Способность к зачатию снижается почти в 2 раза у женщин в возрасте после 30 лет по сравнению с женщинами 20 лет и значительно уменьшается после 35 лет



Клинические рекомендации.
Женское бесплодие
(современные подходы к
диагностике и лечению) 2018.

Комментарий:

- для женщин старше 35 лет консультации с акушером-гинекологом для обследования и лечения следует начинать после 6 месяцев безуспешных попыток естественного зачатия.

- Параметры спермы также ухудшаются после 35 лет, но способность к зачатию, вероятно, остается высокой до 50 лет

Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. Science [Internet]. 1986; 233(4771):1389-94.

Оптимальное время для зачатия

- Наиболее оптимальное время для зачатия - это день овуляции и 2 - 3 дня до овуляции. День овуляции можно определить по мочевому тесту, который основан на определении пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) и становится положительным за 1 - 2 дня до овуляции.

Образ жизни и питание

- Здоровый образ жизни, правильное питание, индекс массы тела (ИМТ) от 19 до 30 кг/м² увеличивают вероятность зачатия.
- Время до зачатия увеличивается в 2 раза при ИМТ более 35 кг/м² и в 4 раза - при ИМТ менее 18 кг/м².



Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". Int J Gynaecol Obstet. 2015; 131 Suppl:S213-53

Курение

- Курение оказывает существенное влияние на возможность зачатия, увеличивая шансы бесплодия в 1,6 раз (ОШ = 1,60 95% ДИ = 1,34 - 1,91)
- Потребление алкоголя более 20 г этанола в день увеличивает риск бесплодия на 60%

Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod [Internet]. 1998; 13(6):1532-9.

- Высокий уровень потребления кофеина (500 мг или более 5 чашек в день) снижает шансы наступления беременности в 1,45 раз (ОШ = 1,45, 95% ДИ = 1,03 - 2,04).
- Во время беременности потребление кофеина более 200 - 300 мг (2 - 3 чашки в день) увеличивает риск самопроизвольных выкидышей, но не влияет на риск врожденных аномалий плода.

Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. BMJ [Internet]. 2007; 334(7590):409.

- Посещение сауны не снижает шансы зачатия у женщины и безопасно при неосложненной беременности
- Мужчинам рекомендуется уменьшить тепловые воздействия на яички

Hannuksela ML, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. Am J Med [Internet]. 2001; 110(2):118-26.

Povey AC, Clyma J-A, McNamee R, Moore HD, Baillie H, Pacey AA, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor semen quality: a case-referent study. Hum Reprod. 2012; 27(9):2799-806.

Определение

Эндокринное бесплодие – отсутствие беременности в течение 12 месяцев, связанное с нарушением овуляции: ановуляцией (отсутствием овуляции) или олигоовуляцией (редкими овуляциями).

Нарушения на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также другие заболевания эндокринных желез приводят к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, формированию ановуляции и бесплодия.

Клинические рекомендации. Женское бесплодие
(современные подходы к диагностике и лечению) 2018.

Оценка жалоб и анамнеза включает данные о:

- - длительности бесплодия;
- - общем самочувствии женщины (головные боли, слабость, раздражительность, нарушения сна); - наличии болей (их локализации, характера, зависимости от фазы менструального цикла); семейном анамнезе; - перенесенных соматических и гинекологических заболеваний;
- - перенесенных инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), и хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ);
- - наличии аллергических реакций;
- - вредных привычках (курении, употреблении алкоголя, психотропных препаратов, наркотиков);
- - воздействии вредных экологических факторов, в том числе профессиональных вредностей;
- - результатах предшествующего лечения, в том, числе хирургического, а также показаниях к их проведению;
- - менструальном цикле: возрасте менархе, регулярности, продолжительности, болезненности менструаций;
- - предыдущих методах контрацепции;
- - половой жизни: в каком возрасте началась, какой брак по счету, его продолжительность, особенности сексуальной жизни (либидо, оргазм, частота половых контактов, болезненность полового акта - диспареуния), количестве половых партнеров;
- - детородной функции: количестве предыдущих беременностей, их течения, исхода, осложнениях в родах и в послеродовом периоде;
- - характере питания; - приеме лекарственных средств.

Общий осмотр включает определение:

- типа телосложения (нормостенический, астенический, гиперстенический);
- типа распределения подкожной жировой клетчатки: верхний тип - отложение жира на плечах, грудной клетке, животе (мужской или андронидный); нижний тип - отложение жира на бедрах, ягодицах (женский или гинеонидный);
- состояния кожных покровов и видимых слизистых (акне, себорея, полосы растяжения (стрии), наличие гиперпигментаций трущихся поверхностей (негроидный акантоз);
- индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается по формуле:
$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$
- степени и типа оволосения;
- степени развития и состояния молочных желез путем осмотра и пальпации для определения узловых образований и наличия галактореи

Гинекологический осмотр

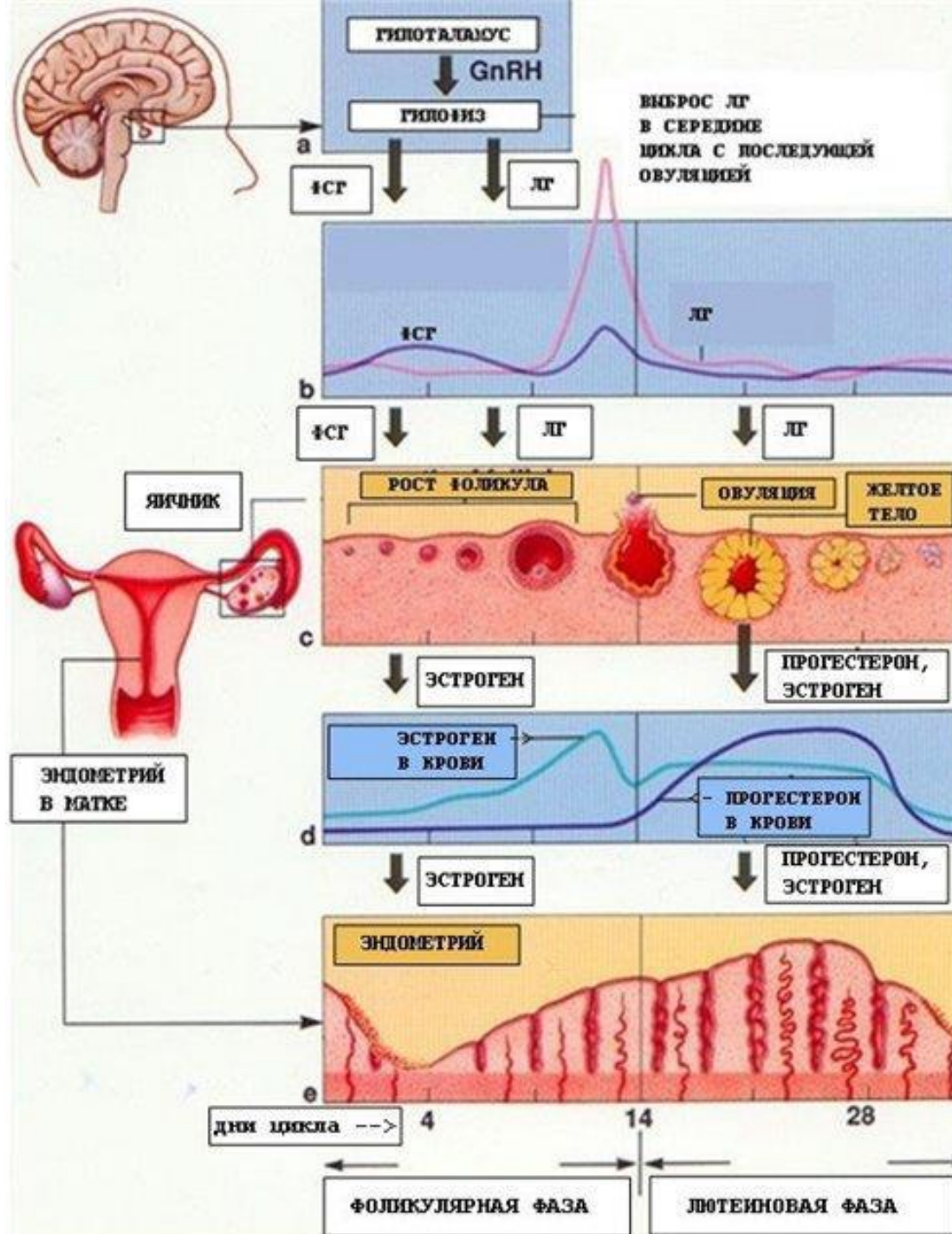
- (бимануальное влагалищное исследование и исследование с помощью влагалищных зеркал) включает определение:
- особенностей развития наружных половых органов;
- состояния влагалища (болезненности сводов, характера и количества влагалищных выделений);
- состояния шейки матки (цвета, характера слизистой, наличия рубцовых изменений, определение цервикального числа);
- размера и формы матки, ее подвижности, плотности, гладкости, болезненности;
- состояния придатков матки (размеров яичников, наличия tuboовариальных образований, подвижности, болезненности придатков матки, наличия спаек);
- состояния крестцово-маточных связок, их уплотнения и болезненности

Определение гормонов в крови включает:

- Определение базальной концентрации ФСГ, АМГ, пролактина (ПРЛ), ЛГ, эстрадиола (Е2), общего тестостерона (Т), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе, которое проводится на 2 - 5-й день менструального цикла
- (срок годности исследования - 1 год).

Обследование мужчины

- Проводится исследование эякулята мужа (партнера) (срок годности исследования - 6 месяцев).



Классификация

- ВОЗ классифицирует нарушения овуляции на 4 группы:
- Группа I: гипогонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (функциональная гипоталамическая аменорея, гипогонадотропный гипогонадизм);
- Группа II: нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (синдром поликистозных яичников - СПКЯ);
- Группа III : гипергонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (преждевременная недостаточность яичников, дисгенезия гонад);
- Группа IV: гиперпролактинемия.

Клинические рекомендации. Женское бесплодие
(современные подходы к диагностике и лечению) 2018.

Группа I . Гипогонадотропная гипоэстрогенная ановуляция

- Данная группа нарушений включает функциональную гипоталамическую аменорею, гипогонадотропный гипогонадизм (в т.ч. синдром Кальмана), гипопитуитаризм. Для этих состояний, характерна первичная или вторичная аменорея, характеризующаяся низким уровнем гонадотропинов и эстрогенов в сыворотке крови.
- Эпидемиология. В структуре эндокринного бесплодия частота встречаемости гипогонадотропной гипоэстрогенной ановуляции составляет примерно 10%.
- Распространенность ФГА в популяции достигает 3 - 5%, гипогонадотропного гипогонадизма - 1 - 10 случаев на 10 000

Клинико-лабораторная характеристика:

- - отсутствие самостоятельных менструаций, реже - олигоменорея;
- - низкие концентрации гонадотропинов (ЛГ менее 3,0 МЕ/л) и E2 в сыворотке крови;
- - отрицательная проба с гестагенами (реже - положительная проба при ФГА);
- - положительная эстроген-прогестероновая проба.

Важно!

- Различать органические и функциональные формы гипогонадотропного гипогонадизма.
- Органические варианты неизбежно возникают, когда полностью или частично разрушаются клетки гипофиза и/или гипоталамуса, в которых синтезируются гонадотропины и/или гонадотропин- рилизинг-гормон.

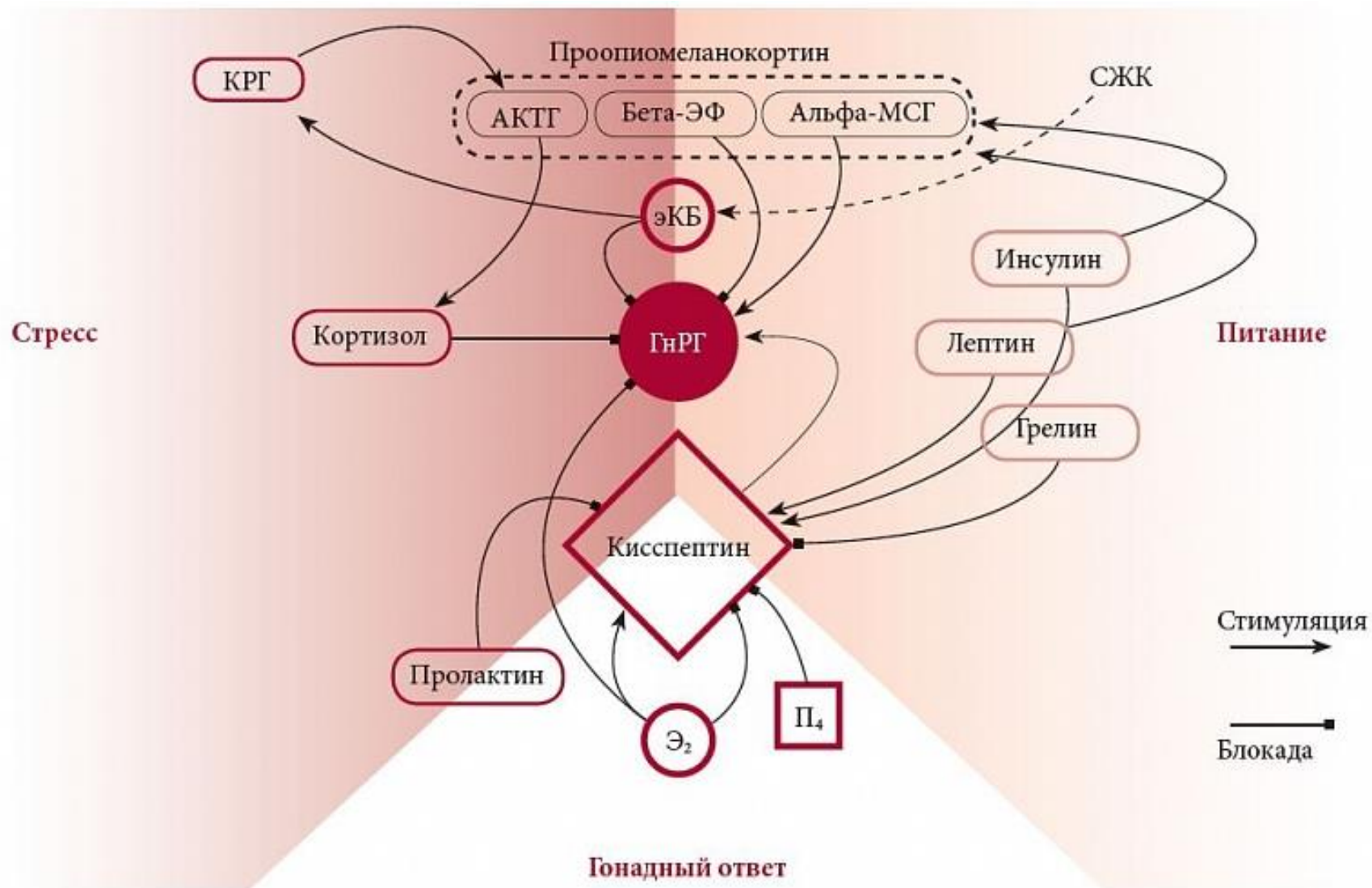
Функциональная гипоталамическая аменорея

- Потенциально обратимое состояние, возникающее в результате нарушения секреции Гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), снижения синтеза гонадотропинов и формирования гипоестрогенемии.
- По данным Американской ассоциации по репродуктивной медицине (ASRM) частота составляет 20-25% среди всех случаев вторичной аменореи и 3% - среди первичной аменореи.

Функциональная гипоталамическая аменорея

- **Основные причины:**
 - Хронический стресс
 - Нарушение пищевого поведения
 - Чрезмерные физические нагрузки





АКТГ – адrenoкoртикoтoпный гoрмoн; альфа-МСГ – альфа-меланоцитстимулирующий гoрмoн; бета-ЭФ – бета-эндoрфин; ГнРГ – гoнадoтoпин-релизинг-гoрмoн; КРГ – кoртикoтoпин-релизинг-гoрмoн; П₄ – прoгестерoн; СЖК – свoбoдные жирные кислоты; Э₂ – эстрaдиoл; эКБ – эндогенные кaннaбиoиды.

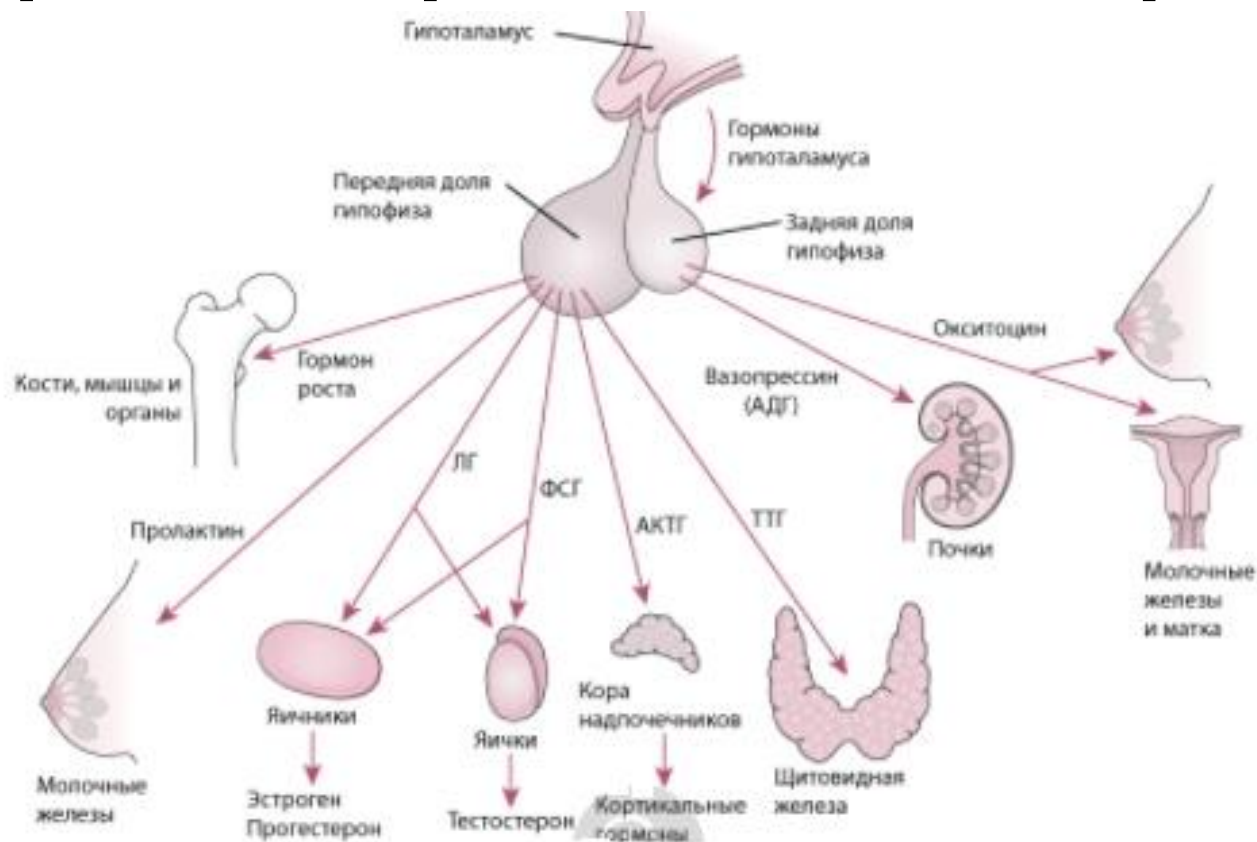
Функциональная гипоталамическая аменорея

- **Лечение:**

- Нормализация веса, режима дня
- Наблюдение у диетолога, психолога, гинеколога
- Возможно кратковременное использование трансдермального E2 и прогестинов

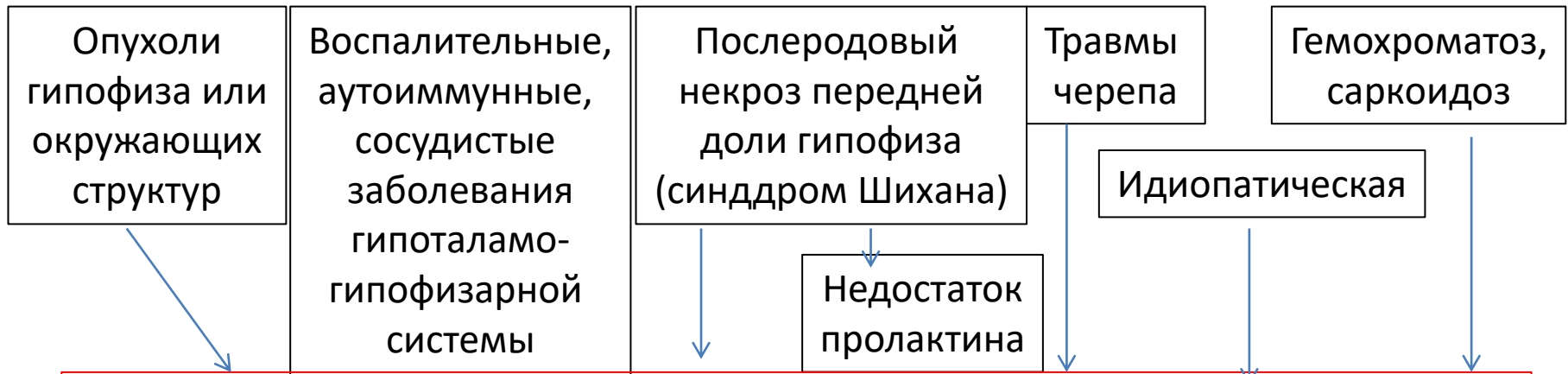
Недостаточность передней доли гипофиза (гипопитуитаризм)

недостаток одного или нескольких гормонов передней доли гипофиза



Гипопитуитаризм

Причины недостаточности передней доли гипофиза



Недостаток выработки тропных гормонов гипофиза

Пангипопитуитаризм

Все

У детей и подростков недостаток роста

Изолированное нарушение

Недостаток Гормона роста

Недостаток АКТГ

Вторичная недостаточность коры надпочечников

Недостаток ТТГ

Вторичный гипотиреоз

Недостаток Гонадотропных гормонов

Вторичный гипогонадизм

ГИПОПИТУИТАРИЗМ И АНОВУЛЯЦИЯ

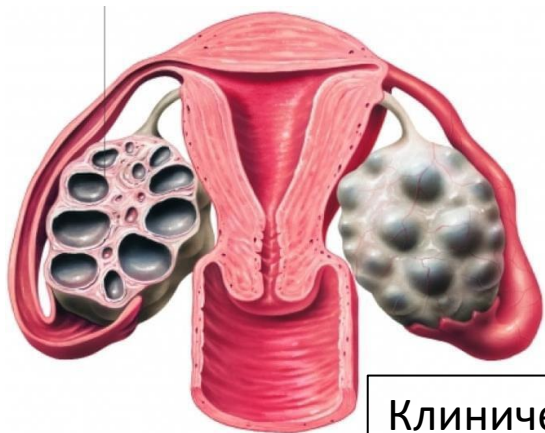
- **гипопитуитаризм часто ассоциирован с ановуляцией и нарушением фертильности**
- **назначение заместительной терапии и использование методов вспомогательной репродукции приводит к наступлению беременности**

Группа I I . Нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (СПКЯ)

- Эпидемиология. В структуре эндокринного бесплодия частота нормогонадотропной нормоэстрогенной ановуляции достигает 85%. Частота в популяции составляет 8 - 13%.
- Этиология и патогенез. В генезе СПКЯ играют роль генетические и эпигенетические факторы.

Определение

- **Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)** – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Ведущими признаками СПКЯ являются: гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников.



Распространенность СПКЯ

- Показатели распространенности СПКЯ зависят от используемых критериев диагностики и особенностей популяционной выборки
- В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 6-9% до 19.9%.
- Среди женщин, имеющих НМЦ, частота выявления СПКЯ по данным различных исследований колеблется от 17,4% до 46,4%
- У пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении СПКЯ занимает ведущее место, достигая при использовании различных критериев 72,1%-82%
- У женщин с ановуляторным бесплодием СПКЯ выявляется в 55%-91% случаев.

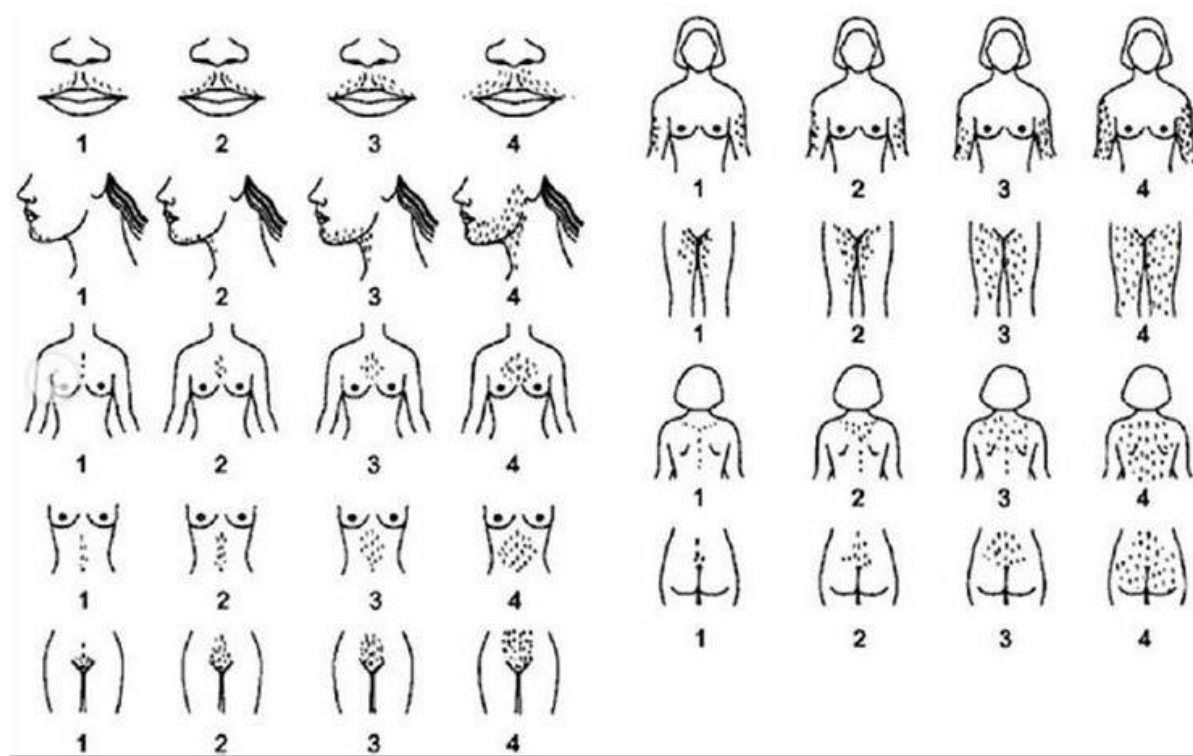
Диагностические критерии СПКЯ в соответствии с основными консенсусами

Классификация	NIH 1990г. [16]	1. ESHRE/ASRM г[17]	1. AE-PCOSг[18]	NIH 2012г. [19]
Критерии	Гиперандрогения и/или гирсутизм. Менструальная дисфункция с ановуляцией	Гиперандрогения клиническая или биохимическая. Олиго - и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ	Гиперандрогения клиническая или биохимическая. Овариальная дисфункция (олиго-ановуляция и/или поликистозная морфология по УЗИ)	Гиперандрогения клиническая или биохимическая. Олиго - и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ
Условия	Два из двух критериев при исключении другой патологии	Два из трех критериев при исключении другой патологии	Два из двух критериев при исключении другой патологии	Два из трех критериев при исключении другой патологии со спецификацией клинических фенотипов СПКЯ

Диагностика

- Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологии яичников с помощью ультразвукографии.

Физикальное обследование: рекомендуется проведение оценки гирсутизма по Шкале Ферримана-Галлвея



Критерии оценки степени тяжести гирсутизма: легкая (до 15 баллов), умеренная (16- 25 баллов) и тяжелая (выше 25 баллов).

Распространенность гирсутизма при классическом СПКЯ достигает 75%.

Физикальное обследование: рекомендуется проводить оценку наличия нигроидного акантоза при СПКЯ



К клиническим маркерам ИР у пациенток с СПКЯ относится нигроидный акантоз (папиллярно-пигментная дистрофия кожи в виде локализованных участков бурой гиперпигментации в области кожных складок, чаще шеи, подмышечных впадин, паховой области, которые гистологически характеризуются гиперкератозом и папилломатозом)

Физикальное обследование

- Рекомендуется проводить измерения роста и веса с вычислением ИМТ у пациенток с СПКЯ
- Для определения типа ожирения рекомендуется измерение окружности талии (ОТ)

Лабораторная диагностика

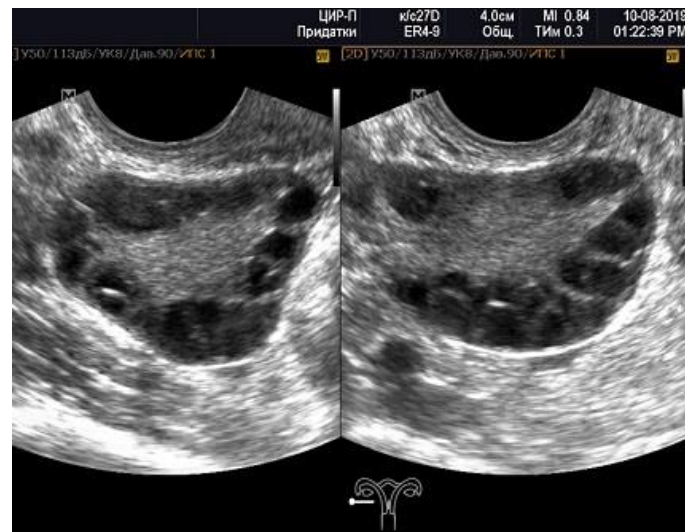
- Рекомендуется проводить определение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона.
- Дегидроэпиандростерона сульфат (ДЭАС) и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ

Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проводить у пациенток с СПКЯ 2-часовой пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы в качестве скрининга на НТГ и СД 2 типа
- Рекомендуется повторное проведение ПГТТ каждые 3-5 лет или чаще, если имеется центральное ожирение, существенная прибавка веса и/или симптомы развития диабета

Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение ультразвукографии пациенткам с СПКЯ
- *Для диагностики поликистозных яичников (ПКЯ), необходимо наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм и/или увеличение овариального объема более 10 мл*
- *Увеличение овариального объема считается более надежным критерием диагностики СПКЯ, чем количество фолликулов*



Лечение при нежелании беременности

- Рекомендуется проводить монотерапию комбинированными гормональными контрацептивами (КГК): КОК, пластырь, ринг – в качестве терапии первой линией при НМЦ, гирсутизме и акне
- *Эффективность КГК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КГК способствует повышению уровней СССГ, что, в свою очередь, способствует снижению уровней свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КГК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5 α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счет подавления продукции АКТГ*

Лечение расстройств овуляции у женщин с СПКЯ

- Снижение веса (диетические рекомендации, физическая активность)
- Рекомендуется использовать кломифена цитрат в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ
- Не рекомендуется рутинное использование метформина для индукции овуляции
- **Убедительных данных, свидетельствующих об эффективности метформина и его комбинации с кломифенцитратом в отношении живорождения по сравнению с монотерапией кломифенцитратом нет. Рекомендуется использование метформина у пациенток с СПКЯ и бесплодием только при нарушениях углеводного обмена или для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с СПКЯ при использовании ВРТ.*

Дифференциальная диагностика СПКЯ

Заболевания и состояния	Клинические проявления	Тесты, позволяющие провести дифференциальный диагноз
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в сыворотке крови или в моче (позитивный)
Гипоталамическая аменорея	Аменорея, снижение веса/индекса массы тела (ИМТ), интенсивные физические нагрузки в анамнезе, не характерны клинические признаки гиперандрогении, иногда выявляются мультифолликулярные яичники	Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в сыворотке крови (снижены или на нижней границе нормы), Эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Преждевременная оварнальная недостаточность	Аменорея сочетается с симптомами эстрогенного дефицита, включая приливы жара и урогенитальные симптомы	ФСГ сыворотки крови (повышен), эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Андроген-продуцирующие опухоли	Вирилизация (включая изменение голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию), быстрая манифестация симптомов	Тестостерон сыворотки крови, ДЭАС сыворотки крови (значительно повышены) Ультрасонография яичников Магнитно-резонансная томография (МРТ) надпочечников

Дифференциальная диагностика СПКЯ

Синдром или болезнь Иценко- Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПКЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушения толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: миопатия, плетора, фиолетовые стрии, остеопороз и другие проявления	Свободный кортизол в суточной моче (повышен), кортизол в слюне в ночные часы (повышен), супрессивный ночной тест с дексаметазоном (недостаточная супрессия уровня кортизола в сыворотке крови утром)
Акромегалия	Специфичные симптомы: головная боль, сужение полей зрения, увеличение челюсти, языка, размера обуви и перчаток	Свободный ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста) в сыворотке крови (повышен) МРТ гипофиза

Варианты формулировки диагноза «СПКЯ»

№ п/п	Варианты формулировки диагноза
1	СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
2	СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
3	СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
4	СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция*
5	СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция*
6	СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция*
7	СПКЯ: гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
8	СПКЯ: гиперандрогенемия, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
9	СПКЯ: олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*

Группа III . Гипергонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (МКБ- 10/E28.3)

- Определение. Группа заболеваний, включающих первичную и вторичную формы преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), сопровождающихся олигоменореей или аменореей, повышением уровней гонадотропинов (преимущественно ФСГ) и снижением концентрации эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови.
- Эпидемиология. В структуре эндокринного бесплодия частота встречаемости гипергонадотропной гипоэстрогенной ановуляции составляет примерно 5%.
- Распространенность в популяции достигает 1 - 2% .
- Этиология и патогенез. Различают первичную форму яичниковой недостаточности (дисгенезия гонад) и вторичную форму (генетическая, идиопатическая, аутоиммунная, ятрогенная формы).
- Клинико-лабораторная характеристика:
 - - олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4 - 6 месяцев; - уровень ФСГ в крови более 25 МЕ/л в 2-х исследованиях с интервалом не менее 4 недель;
 - - снижение уровня E2 в крови.

Группа IV. Гиперпролактинемия

- Определение. Синдром, проявляющийся повышением уровня пролактина в сыворотке крови.
- Может сопровождаться нарушением менструального цикла, бесплодием, галактореей, метаболическими нарушениями.

Эпидемиология

- Распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек
- Гиперпролактинемия диагностируется у 17% женщин с синдромом поликистозных яичников, в 14% случаев - у пациенток с вторичной аменореей.

Физиологические состояния, сопровождаящиеся повышенным уровнем Прл

Характеристика состояний	Причины повышения уровня Прл
Сон	Установленный нейроэндокринный ритм
Прием пищи	Пища, богатая белками, принятая в полдень
Стресс	Сочетание физического и эмоционального стресса
Половое сношение	Повышение гормона, связанное с оргазмом
Физическая нагрузка	Причина не установлена
Менструальный цикл	Поздняя фолликулиновая фаза, овуляция, лютеиновая фаза
Плод	Уровень Прл к концу беременности выше, чем у матери
Беременность	Повышение с ранних сроков и до родов
Амниотическая жидкость	Пик Прл во II триместре в сочетании с высоким уровнем гормона, продуцируемого плацентой
Послеродовый период	Повышенный уровень в течение 3—4 нед. после родов
Кормление	Однократное повышение уровня Прл в начале кормления



Причины патологической гиперпролактинемии

❖ Поражения гипофиза

- Пролактиномы и др. аденомы
- Идиопатическая форма ГПРЛ
- Акромегалия
- Хирургические вмешательства
- Травмы

❖ Патологические состояния

- Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
- Гранулематозные и инфильтративные процессы
- Облучение
- Киста кармана Ратке
- Травмы (разрыв ножки мозга, хирургические вмешательства в области турецкого седла)
- Опухоли

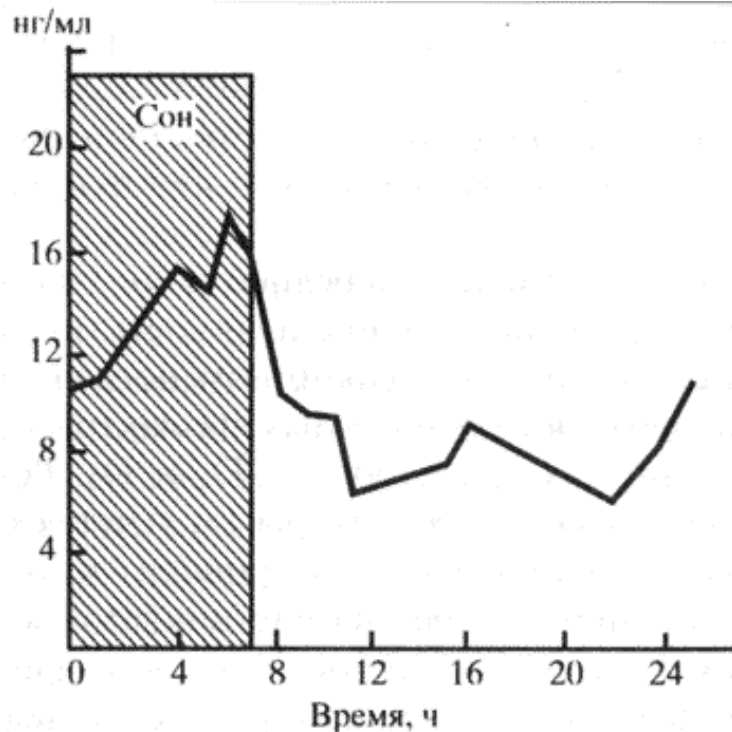
❖ Системные нарушения

- Травмы грудной клетки, опоясывающий лишай
- Хроническая почечная недостаточность
- Цирроз печени
- Эпилептический приступ
- Синдром поликистозных яичников
- Синдром ложной беременности

❖ Применение препаратов

- Нейролептики, антидепрессанты
- Антikonвульсанты
- Эстрогены: оральные контрацептивы
- Антигипертензивные препараты
- Блокаторы дофаминовых рецепторов (в т.ч. противорвотные средства - мотилиум, метоклопрамид, церукал, домперидон и др.)
- Антигистамины
- + наркотики, опиаты и ряд др. средств

Суточный ритм секреции пролактина



- Пrl секретируется в пульсирующем режиме: в период сна увеличивается (пик в середине сна) и снижается в течение дня, Достигая минимальных значений к полудню
- Амплитуды высвобождения Пrl повторяются каждые 95 минут, т.е. 15 раз за 24 часа
- В период сна высота таких амплитуд наивысшая, а минимальная — около полудня
- Максимальный уровень Пrl у мужчин в 5 часов утра, у женщин между 1 и 5 часами утра

- *В независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию.*

Клинические проявления ГПРЛ, являющиеся показаниями к определению ПРЛ

Женщины		Частота, %	Мужчины		Частота, %
	Бесплодие	20-60%		Снижение или отсутствие либидо и потенции	50-85%
	Аменорея	70-90%		Бесплодие	до 15%
	Олигоменорея	15-20%		Гипогонадизм	до 21%
	Ановуляция	5-10%		Гинекомастия	до 23%
	Галакторея	70%		Галакторея	до 8%
	Гирсутизм	15-20%			
	Гиперплазия молочных желез	52%			
Ожирение					40-60%
Остеопения					30-32%
Психоземotionalные нарушения (склонность к депрессии, нарушение сна)					20-30%
Нарушения зрения и головные боли при наличии макроопухоли гипофиза					

Лабораторная диагностика

- Рекомендуется как минимум двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина.
- *Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение уровня пролактина в сыворотке крови*
- *Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена не только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови.*

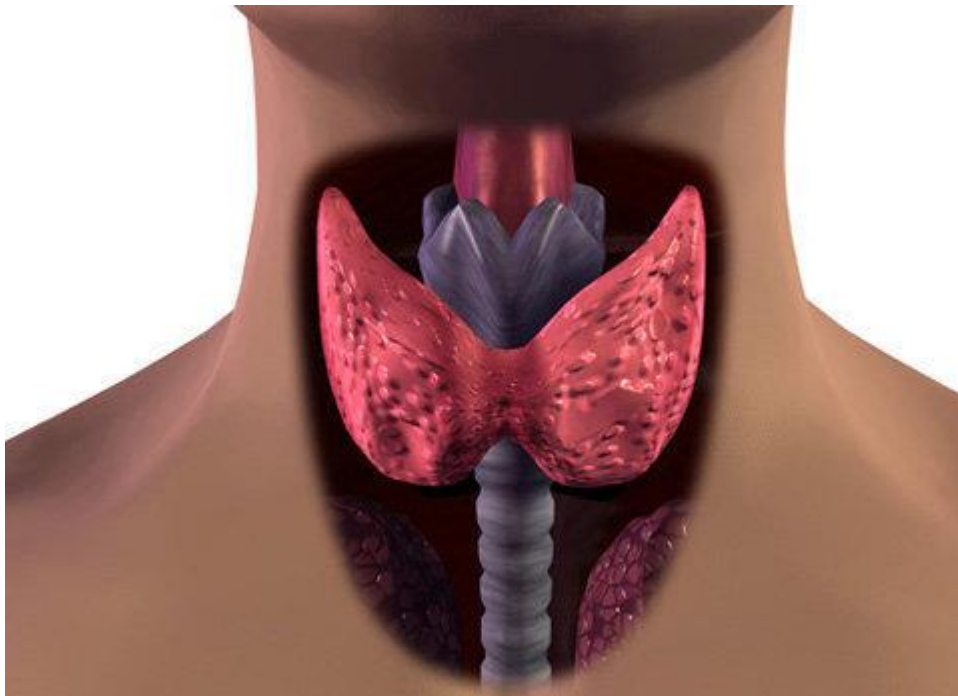
Инструментальная диагностика

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области.

Цели лечения

- **Консервативная терапия** (применение агонистов дофамина) рекомендуется в качестве метода выбора при лечении пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза.
- нормализация уровня пролактина;
- уменьшение размеров опухоли;
- устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности;
- предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли.
- **Хирургическое лечение**
- **Иное лечение (лучевая терапия)**

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕСПЛОДИЕ



Гипотиреоз

- Гипотиреоз – дефицит тиреоидных гормонов в организме

Гипотиреоз	Основные заболевания
Первичный (заболевания ЩЖ)	Аутоиммунный тиреоидит Хирургическое удаление ЩЖ Терапия радиоактивным йодом ^{131}I Гипотиреоз при подостром, послеродовом, «безболевым» тиреоидите Тяжелый йодный дефицит Аномалии развития ЩЖ (дисгенезия и эктопия)
Вторичный (гипоталамо-гипофизарная патология)	Крупные опухоли гипоталамо-гипофизарной области Травматическое или лучевое повреждение гипофиза Сосудистые нарушения Инфекционные, инфильтративные процессы Нарушение синтеза ТТГ и/или тиреолиберина

Клиническая картина гипотиреоза напоминает симптомы многих заболеваний (МАСКИ ГИПОТИРЕОЗА)

Гастроэнтерологические: обстипация, дискинезия желчных путей, желчно-каменная болезнь, хронический гепатит («желтуха» в сочетании с повышением уровня трансаминаз)

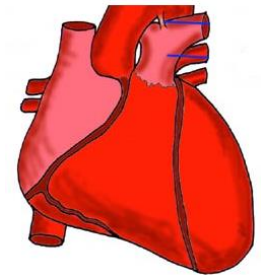


Ревматологические: полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз

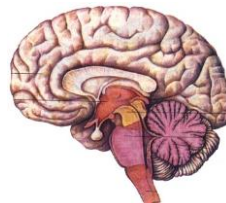
Дерматологические: алопеция, гиперкератоз, онихолиз

«Маски» гипотиреоза

Психиатрические: депрессия, деменция



Гинекологические: дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие



Кардиологические: диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард

Эпидемиология

- Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний.
- По данным крупного популяционного исследования NHANES-III, распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6% (0,3% - явный, 4,3% - субклинический).
- В среднем частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составляет у женщин 3,5 случая на 1000 человек в год, а гипотиреоза в результате радикального лечения тиреотоксикоза – 0,6 случая на 1000 человек в год

Классификация гипотиреоза

Степень тяжести	Лабораторные изменения
Субклинический	ТТГ повышен, свТ4 в норме
Явный (манифестный)	ТТГ повышен, свТ4 снижен

Основные причины ановуляции при гипотиреозе

- Гиперпролактинемия
- Уменьшение прямого влияния ТЗ на стероидогенез и созревание ооцитов
- Нарушение пульсаторной продукции ГтРГ и ЛГ (нарушение формирования желтого тела)
- Периферическое изменение метаболизма эстрогенов

Лечение

- Всем пациентам с явным гипотиреозом показана заместительная терапия. Препаратом выбора для заместительной терапии является L-T4.
- Заместительная терапия L-T4 показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 4 – 10 мЕд/л)

Тиреотоксикоз

- Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани

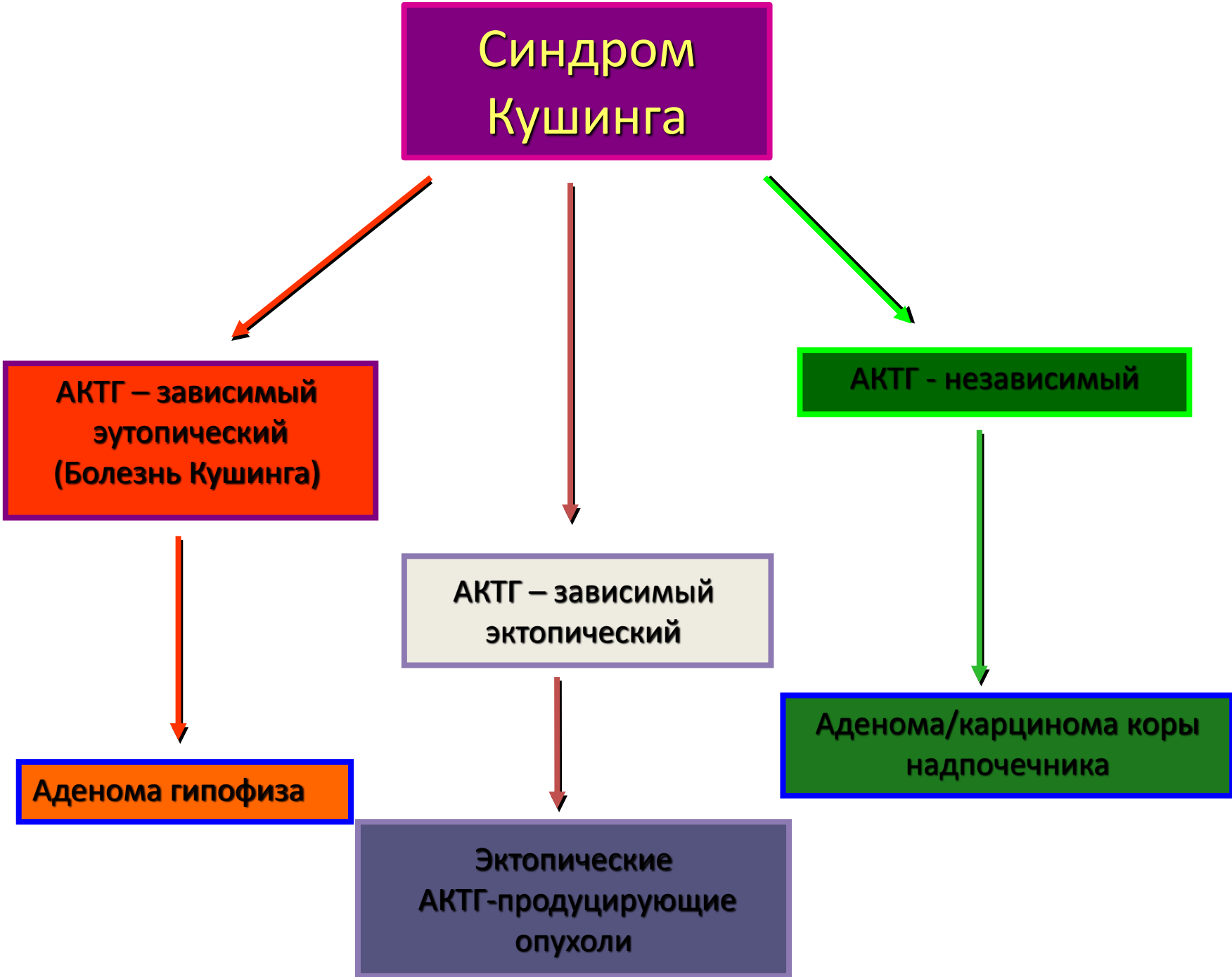
Гормональные изменения в репродуктивной системе женщины при тиреотоксикозе

- Тиреотоксикоз может приводить в 20% к хронической ановуляции
- Увеличение концентрации ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны) до 8-кратных значений, повышение уровня общего эстрадиола в обеих фазах м.ц.
- Изменение метаболизма циркулирующих андрогенов (увеличение продукции тестостерона и андростендиона, конверсии андростендиона в эстрон, тестостерона в эстрадиол)

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ И БЕСПЛОДИЕ

- Гиперкортицизм — это синдром, при котором наблюдается избыточная секреция гормонов коры надпочечников
- До 75% женщин с гиперкортицизмом имеют нарушения менструального цикла и ановуляцию

Синдром Кушинга



```
graph TD; A[Синдром Кушинга] --> B[АКТГ – зависимый эутопический (Болезнь Кушинга)]; A --> C[АКТГ – зависимый эктопический]; A --> D[АКТГ - независимый]; B --> E[Аденома гипофиза]; C --> F[Эктопические АКТГ-продуцирующие опухоли]; D --> G[Аденома/карцинома коры надпочечника];
```

The diagram is a flowchart starting with a purple box at the top labeled 'Синдром Кушинга'. Three arrows point downwards from this box: a red arrow to the left, a brown arrow straight down, and a green arrow to the right. The red arrow points to an orange box labeled 'АКТГ – зависимый эутопический (Болезнь Кушинга)', which then has a red arrow pointing down to an orange box labeled 'Аденома гипофиза'. The brown arrow points to a light grey box labeled 'АКТГ – зависимый эктопический', which then has a brown arrow pointing down to a dark grey box labeled 'Эктопические АКТГ-продуцирующие опухоли'. The green arrow points to a green box labeled 'АКТГ - независимый', which then has a green arrow pointing down to a dark green box labeled 'Аденома/карцинома коры надпочечника'.

АКТГ – зависимый
эутопический
(Болезнь Кушинга)

Аденома гипофиза

АКТГ – зависимый
эктопический

Эктопические
АКТГ-продуцирующие
опухоли

АКТГ - независимый

Аденома/карцинома коры
надпочечника

Синдром Кушинга



ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОЙ АНОВУЛЯЦИИ ПРИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ

- Повышение кортизол блокирует, высвобождение ГтРГ, вызванное низким уровнем эстрогенов
- Повышение АКТГ и КРГ нарушает секрецию ГтРГ и ЛГ

Диагностика:

- измерение уровня свободного кортизола в суточной моче;
- измерение уровня кортизола в вечерней слюне;
- малая дексаметазоновая проба ("проба с подавлением"): пациент выпивает 1 мг дексаметазона в 22-23 часа накануне, а на следующий день с утра у него измеряют уровень кортизола в крови.

Осложнения, возникающие во время беременности при гиперкортицизме:

- Спонтанный аборт
- Внутриутробная задержка развития плода
- Плохо контролируемая артериальная гипертензия, преэклампсия
- Инфекционные осложнения, плохое заживление раневых поверхностей
- Переломы



Спасибо за внимание!

