

*Е. Н. Кириллова*

## **РОЛЬ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В статье рассмотрены современные представления о регуляции репродуктивной системы и её взаимодействии с эндокринной системой в женском организме. Дана оценка взаимосвязи репродуктивного здоровья женщины с её эндокринным статусом, рассмотрена роль эндокринных факторов в формировании ановуляторного бесплодия. По данным современных научных исследований частота бесплодного брака достигает 25 %, и значительная часть в его структуре принадлежит ановуляторному бесплодию, связанному с эндокринными нарушениями. Это требует от любого акушера-гинеколога умения оценки гормональных нарушений, чтобы выявить первичную проблему и, получив информацию, при необходимости направить пациентку к соответствующим специалистам. В статье указаны подходы к диагностике эндокринных нарушений, наиболее часто встречающихся в клинической практике и влияющие на формирование репродуктивных нарушений. В заключении обсуждаются проблемные вопросы, которые требуют дальнейшего научного изучения.*

**Ключевые слова:** *эндокринные нарушения, ановуляторное бесплодие.*

*E. N. Kirillova*

## **ROLE OF ENDOCRINE DISORDERS IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM**

*The article deals with modern ideas about the regulation of the reproductive system and its interaction with the endocrine system in the female body. The article assesses the relationship of reproductive health of a woman with its endocrine status, considers the role of endocrine factors in the formation of anovulatory infertility. According to modern scientific studies, the frequency of infertility reaches 25 %, and a significant part of its structure belongs to anovulatory infertility associated with endocrine disorders. This requires any obstetrician-gynaecologist to be able to assess hormonal disorders in order to identify the primary problem and, having received information, to refer the patient to the appropriate specialists if necessary. The article specifies the most common approaches to the diagnosis of endocrine disorders in clinical practice and the influence of the formation of reproductive disorders. The conclusion discusses problematic issues that require further scientific study.*

**Key words:** *endocrine disorders, anovulatory infertility.*

**В**семирная организация здравоохранения считает одной из приоритетных задач своей деятельности сохранение репродуктивного здоровья населения (резолюция ВНА 48.10). Снижение репродуктивной функции, часто приводящее к бесплодию, является определенным индикатором физического, сексуального и психологического здоровья населения. Причины, приводящие к нарушениям репродуктивной системы женщины, много-

образны и не всегда ясны. По данным различных исследований, число бесплодных браков постоянно растет и достигает сегодня 25 % [1]. В структуре бесплодного брака частота эндокринного бесплодия составляет значительную часть и достигает 25–30 %, характеризуюсь полиморфностью клинических и лабораторных проявлений [2, 8].

Существует один признак, характерный для всех форм эндокринного бесплодия – нарушение овуля-

ции, при установлении причин которой необходимо учитывать изменения всего эндокринного статуса, оказывающего влияние на фолликулогенез.

Анатомическая близость структур, которые продуцируют различные гипоталамические факторы, и гипофизарных клеток, секретирующих соответствующие тропные гормоны, а также общность характера секреции либеринов и соответствующих тропных гормонов может определять взаимовлияние и взаимодействие репродуктивной и эндокринной систем организма. Кроме того, можно предположить, что различные факторы, изменяющие функцию гипоталамических структур, влияющие на их анатомическую целостность или кровоснабжение, оказывающие влияние на соотношение нейромедиаторов, включенных в механизмы их функционирования, могут привести к нарушению не только конкретной тропной функции, но и повлиять на работу центров регуляции других тропных функций гипофиза. Таким образом, начальной точкой в решении проблемы ановуляции должно быть четкое представление о физиологии репродуктивной и эндокринной систем, а так же их взаимодействии. В связи с этим необходимо более подробно остановиться на особенностях функционирования некоторых звеньев эндокринной системы, связь которых с нарушениями репродуктивной системой отмечается наиболее часто.

Наиболее убедительным примером взаимного влияния репродуктивной и эндокринной систем является формирование нарушений менструальной функции вплоть до аменореи при гиперпролактинемии. Нарушения функции репродуктивной системы могут иметь место как при функциональной гиперпролактинемии (функциональная гиперплазия лактотрофов), так и при формировании микро- или макроаденом гипофиза. Нарушения репродуктивной функции при гиперпролактинемии имеют различную степень выраженности (от олигоменореи до аменореи) и могут приводить к бесплодию.

Пролактин – гормон, продуцируемый клетками аденогипофиза – лактотрофами, которые дифференцируются уже в гипофизе плода человека. Секреция пролактина, как и большинства других гормонов аденогипофиза, характеризуется наличием циркадного ритма. Отмечается увеличение его ритма в ночное время, после пробуждения концентрация гормона начинает снижаться. Как и другие гормоны передней доли гипофиза, про-

лактин выбрасывается в кровь в пульсирующем режиме.

Существует множество физиологических состояний, которые сопровождаются увеличением содержания пролактина в крови. К основным относятся: прием пищи, физическая активность, коитус, беременность и кормление грудью, что необходимо учитывать при исследовании уровня гормона в крови.

В течение менструального цикла концентрация пролактина растет в поздней фолликулярной фазе и остается увеличенной в течение всей лютеиновой фазы цикла, в конце которой имеет место снижение уровня этого гормона. Концентрация пролактина имеет тенденцию к увеличению в середине менструального цикла, но не за счет увеличения частоты импульсов, а благодаря повышению их амплитуды [3].

В настоящее время принято считать, что основная роль в регуляции секреции пролактина принадлежит нейромедиатору дофамину, оказывающему ингибирующее влияние. Он действует через рецепторы дофамина, уменьшая внутриклеточную концентрацию АМФ (аденозинмонофосфата), транскрипцию гена пролактина, его синтез и секрецию. Гипоталамический рилизинг-фактор для пролактина до сих пор не идентифицирован. Считается, что стимулирующее действие на синтез пролактина оказывает тиролиберин (ТЛ). Установлено, что в роли стимуляторов секреции пролактина могут выступать серотонин, гистамин, окситоцин, ангиотензин и ряд других веществ, а ГАМК, глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны оказывают подавляющее действие на транскрипцию и секрецию пролактина.

Нарушения функции репродуктивной системы у пациенток с гиперпролактинемией связывают с изменением характера импульсной секреции гонадотропинов. Периодически наблюдаемые выбросы лютеинизирующего гормона (ЛГ) у таких пациенток сравнимы с преовуляторными пиками ЛГ у здоровых женщин, что свидетельствует о сохранности у таких пациенток гипоталамо-гипофизарных структур, ответственных за циклическую секрецию гонадотропинов. Показано, что у большинства пациенток с функциональной гиперпролактинемией возникают прогестерондефицитные состояния, которые клинически проявляются ановуляцией и неполноценной лютеиновой фазой [5]. Кроме того, научные исследования показали, что у 30–40 % женщин с гиперпролакти-

немией имеется повышение уровня надпочечниковых андрогенов – дегидроэпиандростерона (ДЭА) и дегидроэпиандростерон сульфата (ДЭА-С), а также доказано, что их уровень уменьшается на фоне лечения бромокриптином. В сетчатой зоне надпочечников были найдены рецепторы к пролактину [7].

Уровень пролактина выше 1000 мМе/л требует исключения наличия пролактиномы с помощью проведения МРТ. Однако, необходимо отметить, что микропролактинома может быть диагностирована и при более низком уровне гормона. Пролактиномы в большинстве случаев представляют собой гормоносекретирующие гипофизарные аденомы. Эти моноклональные опухоли классифицируются как микропролактиномы (менее 10 мм в диаметре) или макропролактиномы (более 10 мм в диаметре). Гиперпролактинемия может сопровождаться головными болями, нарушениями функций органов чувств. Некоторые опухоли (смешанные) продуцируют одновременно пролактин и соматотропный гормон (соматотропинома и пролактинома). Лечение может быть фармакологическим (агонисты дофамина) и, в случае макропролактином, хирургическим (транссфеноидальная резекция).

В комплексе обследования женщин с гиперпролактинемией важным диагностическим этапом является исключение патологии щитовидной железы. Диагностировать наличие гипотиреоза и направить пациентку к эндокринологу – задача гинеколога, так как иногда первым проявлением гипотиреоза является спонтанная галакторея с различными нарушениями менструального цикла, в связи с чем пациентки обращаются именно к гинекологу.

Проблема влияния патологии щитовидной железы на репродуктивную функцию в последние годы обсуждается достаточно часто, в том числе и потому, что её патология у женщин встречается в 5–10 раз чаще, чем у мужчин [9]. В связи с изменением экологической обстановки, среди патологии щитовидной железы, оказывающей влияние на менструальную функцию, на первое место сегодня выходят разные формы гипотиреоза. Как первичный, так и вторичный гипотиреоз может сопровождаться нарушением менструальной функции (аменорея, олигоменорея, метроррагия). Функция щитовидной железы находится в тесном взаимодействии с гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой, прежде всего благодаря наличию общих

центральных механизмов регуляции, соответственно любое длительное нарушение её функции, будет сопровождаться отклонениями в функционировании репродуктивной системы. Синтез гормонов щитовидной железы регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ), секреция которого определяется продукцией ТЛ гипоталамусом. При введении тиролиберина человеку наблюдается значительное увеличение в крови уровня ТТГ и пролактина. Если роль ТЛ в качестве стимулятора секреции ТТГ очевидна, то его окончательная физиологическая роль в секреции пролактина не совсем ясна. Однако известно, что реакция пролактина на ТЛ дозозависима и при первичном гипотиреозе наблюдается гиперпролактинемия, с которой и связывают нарушения менструального цикла, и галакторею.

Кроме гиперпролактинемии и патологии щитовидной железы, наиболее частым эндокринным расстройством, приводящим к ановуляции в репродуктивном возрасте и являющимся фактором риска развития бесплодия, является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [6]. Сегодня СПКЯ рассматривается как полигенное эндокринное заболевание, которое обусловлено как генетическими (нарушение регуляции функции гонадотропных гормонов, инсулина, метаболизма стероидных гормонов и энергетического обмена), так и средовыми неблагоприятными факторами (нарушение питания, ожирение, гиподинамия). До настоящего времени не сформирована единая концепция патогенеза и этиологии СПКЯ. Различные теории основываются на роли стартовых нарушений на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулинчувствительных тканей. Тесная связь функции яичников, надпочечников, гипофиза и гипоталамуса не дает возможности определить ведущее звено в патогенезе заболевания.

Диагностические критерии СПКЯ разработаны Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека и Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) в 2003 г. и включают в себя: олиго- и/или аменорею; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении; поликистозные яичники (по данным УЗИ). При этом должны быть исключены другие этиологические причины (врожденная гиперплазия коры надпочечников, андрогенсекретирующие опухоли, синдром Кушинга, гиперпролактинемия). Наличие двух из трех вышеперечисленных при-

знаков достаточно для постановки диагноза СПКЯ. Однако в дальнейшем представленные диагностические критерии получили обоснованную критику специалистов за слишком общий и упрощенный характер. В этой связи Национальным институтом здоровья США в 2012 г. были сформированы уточненные клинические варианты СПКЯ [12]. Были выделены:

- фенотип А: гиперандрогения + хроническая ановуляция + поликистозные яичники;
- фенотип В: гиперандрогения + хроническая ановуляция;
- фенотип С: гиперандрогения + поликистозные яичники;
- фенотип Д: хроническая ановуляция + поликистозные яичники.

Учитывая эти данные, полным считают диагноз СПКЯ только при указании его клинического варианта, который и будет определять индивидуальный подход в лечении пациентки. Диагностика СПКЯ и выделение его фенотипов имеет принципиальное значение, так как это заболевание сопряжено с наличием эндокринных и метаболических симптомов, таких как ожирение, гирсутизм, инсулинорезистентность, гипертензия, что требует коррекции выявленных нарушений и нередко в течение всей жизни.

Кардинальным признаком СПКЯ является овариальная гиперандрогения, приводящая к хронической ановуляции, что связано с нарушением механизмов селекции доминантного фолликула на этапе малых антральных фолликулов. Это является результатом относительного дефицита ФСГ, торможения процессов апоптоза и, как следствие, подавлением механизмов атрезии малых антральных фолликулов. Кроме того, в процессе отбора доминантного фолликула важная роль принадлежит процессам ангиогенеза, который обеспечивается сосудистым эндотелиальным фактором роста (СЭФР) и другими ауто- и паракринными механизмами. Установлено, что при СПКЯ экспрессия СЭФР повышена, результатом чего является нарушение кровоснабжения и проницаемости сосудистой стенки, равномерное распределение сосудов в строме, что препятствует селекции одного из фолликулов.

К числу наиболее распространенных эндокринных нарушений, особенно в последние десятилетия, относят проблему избыточного веса. В большей степени ожирение распространено в развитых странах и наиболее высокие темпы распростра-

нения отмечаются среди детей и молодежи, что оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную систему как женщин, так и мужчин, приводя к бесплодию и невынашиванию беременности [4].

Механизмы снижения фертильности при повышенной массе тела до сих пор до конца не установлены. Согласно научным данным частота бесплодия у женщин с ожирением в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой. Отмечено, что даже при наличии нормального овуляторного цикла отмечается снижение фертильности [11]. Однако чаще на фоне ожирения отмечается бесплодие, связанное с формированием ановуляции. Сегодня многими исследователями жировая ткань рассматривается как самостоятельный эндокринный орган, обладающий ауто- и паракринной функцией. Участвуя в контроле уровня экспрессии транспортных белков (глобулинов, связывающих половые стероиды), жировая ткань оказывает прямое влияние на биодоступность стероидных гормонов. У пациенток с висцеральным типом ожирения отмечено снижение глобулинов, связывающих половые стероиды, что приводит к повышению концентрации свободных андрогенов, таких как тестостерон и андростендиол. Периферическая конверсия андрогенов приводит к увеличению концентрации эстрогенов, что провоцирует дисбаланс в секреции гонадотропинов. Результатом этого является увеличение секреции ЛГ и дальнейшая стимуляция выработки яичниковых андрогенов, нарушение фолликулогенеза, атрезия фолликулов и формирование поликистозных яичников. Кроме того, яичниковые андрогены также подвергаются ароматизации в эстрогены в жировой ткани, дополнительное количество которых способствует дальнейшей десинхронизации менструального цикла. Необходимо отметить, что продукция и метаболизм андрогенов будут зависеть от распределения жировой ткани. Так при висцеральном типе ожирения скорость продукции тестостерона значительно выше, чем при гиноидном типе распределения жировой ткани.

Кроме дисбаланса половых гормонов, часто при ожирении развивается состояние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Повышенный уровень инсулина в крови увеличивает чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции и одновременно может оказывать тормозящее влияние на процессы ароматизации андрогенов в эстрогены. Дополнительная роль в патогенезе

недостаточности яичников у пациенток с ожирением отводится лептину. Считается, что именно лептин «информирует» гипоталамус о содержании жировой ткани в организме и её критическом содержании, что необходимо для нормальной секреции гонадолиберина и гонадотропинов. Показано, что в течение менструального цикла уровень лептина в крови нарастает на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика в лютеиновую фазу [10]. Выявлена синхронность импульсной секреции лептина и лютеинизирующего гормона. Повышение уровня лептина, которое отмечается у пациенток с ожирением, может опосредованно нарушать созревание доминантного фолликула и процесс овуляции. Избыток лептина у таких женщин может тормозить также продукцию эстрадиола и прогестерона гранулезными клетками.

Гормональная недостаточность яичников, связанная с избыточной массой тела, как у пациенток с СПКЯ, так и у женщин с алиментарным ожирением, имеет общие черты развития: возникновение гиперпродукции гонадолиберина гипоталамусом и лютеинизирующего гормона гипофизом; формирование инсулинорезистентности; гиперинсулинемия и нарушение процессов ароматизации андрогенов в эстрогены в яичниках; развитие поликистозной дегенерации яичников и овариальной гиперандрогении. Все эти процессы могут способствовать возникновению ановуляторного бесплодия.

Необходимо отметить, что избыточная масса тела негативно влияет и на работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводя к увеличению синтеза кортизола и дополнительных андрогенов. У женщин с ожирением усилена активность фермента 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, осуществляющего конверсию кортизола в менее активный кортизон. Это приводит к относительному дефициту глюкокортикоидной активности и компенсаторной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При нормальной концентрации кортизола в крови могут возникать симптомы гиперкортизолизма, обусловленные понижением концентрации кортизолсвязывающего глобулина.

Таким образом, физиологическое функционирование репродуктивной системы определяется не только четко согласованным взаимодействием всех уровней гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но и воздействием на неё различных звеньев эндокринной системы, что необхо-

димо учитывать при обследовании и лечении пациенток с нарушениями менструальной функции и бесплодием. Прогресс клинической эндокринологии, с одной стороны, и развитие гинекологии – с другой, сформировали современные представления о регуляции менструальной функции и биологии репродукции. Однако эти результаты требуют углубления наших знаний и переосмысления подходов к профилактике и коррекции состояний, связанных с формированием ановуляторного бесплодия, к подготовке бесплодных женщин к беременности и профилактике репродуктивных потерь.

### Литература

1. *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению* / под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 518 с.
2. *Вихляева, Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии* / Е. М. Вихляева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 768 с.
3. *Дедов, И. И. Синдром гиперпролактинемии* / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова. – М.; Тверь: Триада, 2004. – 304 с.
4. *Дедов, И. И. Жировая ткань как эндокринный орган* / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, С. А. Бутрова // *Ожирение и метаболизм*. – 2006. – № 1. – С. 6–13.
5. *Исаков, А. В. Гонадотропная активность гипофиза и эндокринная функция яичников при гиперпролактинемической аменорее* / А. В. Исаков, В. В. Потин // *Проблемы эндокринологии*. – 1986. – Т. 32, № 1. – С. 32–35.
6. *Кириллова, Е. Н. Стимуляция овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников* / Е. Н. Кириллова, А. А. Генералова // *Мед. журн.* – 2013. – Т. 43, № 1. – С. 139–141.
7. *Кирюшкин, А. В. Особенности функционального состояния репродуктивной системы и эндокринный статус при некоторых формах женского бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – М., 1995. – 24 с.
8. *Назаренко, Т. А. Эндокринные факторы женского и мужского бесплодия. Принципы гормонального лечения* / Т. А. Назаренко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 132 с.
9. *Фадеев, В. В. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины: пособие для врачей* / В. В. Фадеев, С. Г. Перминова, Т. А. Назаренко, И. Е. Корнеева, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов. – М.: МАИ-ПРИНТ, 2009. – 52 с.
10. *Bray, G. Leptin and Clinical Medicine: A New Peace in the Puzzle of Obesity* / G. Bray, D. A. York // *J. Clin. Endocr. and Metabol.* – 1997. – Vol. 82, № 9. – P. 271–276.
11. *Lake, J. K. Womens reproductiv health: the role of body mass index in early and adult life* / J. K. Lake, C. Power, T. J. Cole // *Int. J. Obesity.* – 1997. – Vol. 21, № 6. – P. 432–438.
12. *Lizneva, D. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovarysyndrom* / D. Lizneva, L. Suturina, W. Walker, S. Brakta, L. Gavriloja-Jordan, R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 6–15.

**References**

1. *Besplodnyi brak. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu* / pod red. G. T. Sukhikh, T. A. Nazarenko. – M.: GEOTAR – Media, 2010. – 518 s.

2. *Vikhliaeva, E. M. Rukovodstvo po endokrinnoi ginekologii* / E. M. Vikhliaeva. – M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2002. – 768 s.

3. *Dedov, I. I. Sindrom giperprolaktinonii* / I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, T. I. Romantsova. – M.; Tver: Triada, 2004. – 304 s.

4. *Dedov, I. I. Zhirovaya tkan kak endokrinnyi organ* / I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, S. A. Butrova // *Ozhirenie i metabolizm*. – 2006. – № 1. – S. 6–13.

5. *Isakov, A. V. Gonadotropnaya aktivnost gipofiza i endokrinnyaya funktsiya yaichnikov pri giperprolaktinemicheskoi amenoree* / A. V. Isakov, V. V. Potin // *Problemy endokrinologii*. – 1986. – T. 32, № 1. – S. 32–35.

6. *Kirillova, E. N. Stimulatsiya ovulatsii u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov* / E. N. Kirillova, A. A. Generalova // *Med. zhurn.* – 2013. – T. 43, № 1. – S. 139–141.

7. *Kiryushkin, A. V. Osobennosti funktsionalnogo sostoyaniya reproduktivnoi sistemy i endokrinnyi status pri nekotorykh*

*formakh zhenskogo besplodiya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* – M., 1995. – 24 s.

8. *Nazarenko, T. A. Endokrinnye faktory zhenskogo i muzhskogo besplodiia. Printsipy gormonalnogo lecheniia* / T. A. Nazarenko. – M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2017. – 132 s.

9. *Fadeev, V. V. Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy i reproduktivnaya funktsiya zhenshchiny: posobie dlya vrachei* / V. V. Fadeev, S. G. Perminova, T. A. Nazarenko, I. E. Korneeva, G. A. Melnichenko, I. I. Dedov. – M.: MAI-PRINT, 2009. – 52 s.

10. *Bray, G. Leptin and Clinical Medicine: A New Peace in the Puzzle of Obesity* / G. Bray, D. A. York // *J. Clin. Endocr. and Metabol.* – 1997. – Vol. 82, № 9. – P. 271–276.

11. *Lake, J. K. Womens reproductiv health: the role of body mass index in early and adult life* / J. K. Lake, C. Power, T. J. Cole // *Int. J. Obesity*. – 1997. – Vol. 21, № 6. – P. 432–438.

12. *Lizneva, D. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovarysyndrom* / D. Lizneva, L. Suturina, W. Walker, S. Brakta, L. Gavrilova-Jordan, R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 6–15.

Поступила 31.03.2022 г.