

АКТУАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Е.А. Карпова, Д.А. Деркач, Е.Н. Андреева

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. — член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

Активное внедрение в клиническую практику новейших методов исследования на генетическом, биохимическом и клеточном уровне, позволяющих раскрывать новые механизмы нарушения регуляции репродуктивной системы, дают возможность разрабатывать эффективные методы лечения, неуклонно повышая качество жизни пациентов.

Среди медицинских направлений, имеющих большое социальное значение, особое место занимает проблема репродуктивного здоровья женщин и мужчин. Так, известно, что 10—15% семейных пар (т.е. примерно 4—5 млн трудоспособного населения) бесплодны. Из числа причин бесплодия 30—40% принадлежит эндокринным факторам и, в первую очередь, синдрому поликистозных яичников (СПЯ). Это заболевание характеризуется чрезвычайно вариабельной клинической картиной, что затрудняет диагностику и вызывает некоторые сомнения в правомочности выделения его в самостоятельную нозологическую форму. С современных позиций к основополагающим клиническим проявлениям СПЯ относятся состояние хронической ановуляции и неопушечная гиперандрогения овариального генеза, а в патогенезе все большая роль уделяется гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР). Исследования, выполненные в последние 20 лет, позволили обнаружить закономерную связь ИР с СПЯ и принципиально иначе объяснить некоторые вопросы патогенеза СПЯ.

Достигнутое за прошедшее столетие увеличение продолжительности жизни женщины обуславливает необходимость улучшения качества жизни и профилактики возможных проявлений и осложнений климактерического синдрома за счет применения препаратов заместительной комбинированной гормональной терапии, комплекса мер по нормализации углеводного, липидного и минерального обменов.

Далее представлены материалы пленарных докладов сессии по репродуктивной медицине V Всероссийского конгресса эндокринологов. Основными научными направлениями, анализируемыми на данной сессии, были изучение вопросов патогенеза СПЯ, совершенствование ранней диагностики этого заболевания с помощью новых биохимических и генетических маркеров. Особое место заняли обсуждения новых схем консервативного лечения заболеваний половых органов с клиническим сравнительным анализом ближайших и отдаленных результатов, анализом возможных побочных эффектов. Неоценимое значение оказала возможность сопоставления данных, полученных авторами в разных регионах страны.

На секционном заседании, прошедшем 30 октября и посвященном заболеваниям репродуктивной системы, под председательством д.м.н. Е.Н. Андреевой (Москва, ГУ ЭНЦ РАМН), Н.П. Гончарова (Москва, ГУ ЭНЦ РАМН) и Н.В. Ворохобиной (Санкт-Петербург), были представлены результаты генетических обследований больных с ановуляторным бесплодием, обобщены современные представления об эффективности заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Освещались вопросы по внедрению в практику высокоразрешающих технологий иммуноанализа, позволяющего определять с высокой точностью уровни половых стероидов.

Имеющиеся в нашем распоряжении методы определения тестостерона, как правило, ориентированы на оценку его общей фракции. Оценка фракций свободного биологически активного тестостерона намного более привлекательна: только 1% тестостерона в периферической крови находится в свободной форме, в прочной связи с ГСПС — 69%, и 30% легко диссоциирует из фракции, связанной с альбумином. Биологически доступный (активный) тестостерон включает обе фракции:



свободную и связанную с альбумином. Однако современные тесты для определения свободной фракции тестостерона, как правило, основаны на методе иммуноферментного анализа и пока обладают недостаточной воспроизводимостью. Более того, современные тест-системы для определения содержания половых стероидов достаточно уверенно работают в верхнем диапазоне значений, однако точность результатов работы на нижней границе (менее 10 нмоль/л) затруднена существующими «помехами» вследствие перекрестного реагирования с другими субстратами.

Продукция ГСПС подавляется инсулином и тестостероном, поэтому даже при выявлении нормального уровня общего тестостерона нельзя судить о его биологической активности. Кроме того, на продукцию ГСПС в печени и его содержание влияет множество факторов: масса тела, эндокринные заболевания, нарушение функции печени и даже характер питания. Поэтому одним из наиболее информативных способов определения биологически активного тестостерона является расчет его биодоступной фракции с учетом содержания ГСПС. Н.П. Гончаровым представлен доклад о современных методах определения тестостерона.

Н. П. Гончаров указывал, что в настоящее время не найдено решение для прямого определения свободных форм стероидов в крови, но возможно их определение в альтернативной биологически активной жидкости — слюне. Как известно, мембрана слюнных желез в просвет протока пропускает только свободные формы стероидов. Продемонстрированы высокая надежность и воспроизводимость метода хемилюминесцентного иммуноанализа с аналитической чувствительностью 2 пкг/мл, который обеспечивает прямое измерение свободных форм стероидов в микрообъемах слюны (25—5 мкг/л) для характеристики гормонального статуса на различных клинических моделях. Неинвазивность метода делает его оптимальным при проведении функциональных тестов и оценке фармакокинетики стероидных гормонов.

Особенно важно применение подобной методики в целях диагностики такой распространенной причины женского бесплодия, как СПЯ. Этот синдром, распространенность которого в популяции составляет 5—10%, является наиболее частой причиной ановуляторного бесплодия.

Согласно принятому в 2003 г. консенсусу на Европейском обществе репродукции человека, прошедшем в Роттердаме, диагноз СПЯ уста-

навливается при наличии 2 из перечисленных ниже критериев:

1. Олиго-и/или ановуляция;
2. Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
3. Типичная ультразвуковая картина СПЯ.

Эти критерии имеют диагностическую значимость при исключении иных заболеваний, имеющих аналогичную клиническую картину: врожденная дисфункция коры надпочечников, андрогенпродуцирующих опухолей различной локализации, синдрома Кушинга, гипотироза, ожирения и дефицита массы тела.

В настоящее время понятие семейного заболевания прочно закрепилось за СПЯ. Этому способствовали наблюдения агрегации случаев СПЯ у родственников больных. Большинство работ, опубликованных в последние годы, свидетельствуют о том, что именно ИР и сопутствующая гиперинсулинемия служат одним из пусковых факторов гиперандрогении. Эти данные, а также наличие высокой распространенности ИР, сахарным диабетом (СД) 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с СПЯ способствовали началу генетических исследований данного заболевания.

Е.Н. Андреевой были представлены результаты генетических исследований, проведенных у больных с СПЯ и их родственников. В работе изучались характер и тип наследования заболевания, родословная пациенток, страдающих СПЯ, определение типа наследования. Изучение распространенности заболевания среди родственников позволило сделать вывод, что СПЯ не относится к группе моногенных болезней, а, более вероятно, имеет характер полигенного заболевания. Кроме того, было отмечено, что в семьях, в которых один член или более страдали СПЯ, выявлен высокий процент заболеваемости СД 2 типа. Известно, что нарушения углеводного обмена часто сопутствуют заболеванию. Так, в докладе прозвучало, что у 38% больных с СПЯ были выявлены ИР (по данным расчетных индексов НОМА) и гиперинсулинемия. В этой категории больных изучено влияние полиморфизма гена инсулина на развитие СПЯ. Было выявлено, что среди аллелей и генотипов, ассоциированных с ИР и гиперинсулинемией, в группе больных с СПЯ отмечалась высокая распространенность аллелей III типа VNTR (91%).

За последние 2 десятилетия сложился принципиально новый подход к объяснению патогенеза СПЯ с позиций ведущих роли ИР. В докладе Е.А. Карповой (Москва, ГУ ЭНЦ РАМН) обсуждался один из механизмов ИР

при СПЯ — усиленное инсулиннезависимое сериновое фосфорилирование инсулинового рецептора. Именно фосфорилирование серина P450c17 человека — ключевого фермента, регулирующего биосинтез надпочечниковых и овариальных андрогенов — повышает 17-гидроксилазную и 17,20-лиазную активность. Соотношение 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностей может регулироваться тремя различными посттрансляционными механизмами. Во-первых, высокое молярное соотношение P450-оксидоредуктазы (POR) и P450c17 благоприятствует реакции 17,20-лиазы. Во-вторых, 17,20-лиазная активность может быть увеличена в присутствии цитохрома b5, который действует аллостерически, благоприятствуя взаимодействию с POR. В третьих, фосфорилирование серина/треонина P450c17 усиливает 17,20-лиазную активность. Если предположить, что один и тот же фактор фосфорилирует серин P450c17, вызывая гиперандрогению, и серин инсулинового рецептора, вызывая ИР, то тогда можно объяснить взаимосвязь СПЯ и ИР.

В докладе проф. А.Д. Макацария были детально рассмотрены физиология функционирования всех звеньев гемостаза, точки приложения разнообразных противотромботических препаратов, вопросы патогенеза, диагностики и принципов терапии тромбофилических состояний, включающих генетические формы и антифосфолипидный синдром. Последовательно изложены вопросы клинической фармакологии антагонистов витамина К, нефракционированного и фракционированного гепарина, тромболитиков и других групп препаратов. Отдельное внимание было уделено возможным нарушениям гемостаза при приеме пероральных контрацептивов и заместительной терапии препаратами половых стероидов у женщин в постменопаузе, и профилактике этих состояний.

Нарушения углеводного обмена вызывают выраженные изменения многих систем организма. Не является исключением и репродуктивная система. Это приобретает особую значимость у больных СД в перименопаузе. В выборе метода контрацепции больных у такой категории определяющим служит отсутствие побочных влияний терапии на углеводный и

липидный обмены. О.Р. Григорян (Москва ГУ ЭНЦ РАМН) представила доклад о современных методах контрацепции у больных СД в позднем репродуктивном и в период менопаузы. В докладе продемонстрированы данные сравнительного изучения применения нескольких препаратов, используемых с контрацептивной целью: эвра, нова-ринга и внутриматочной системы мирена. Было показано, что применение пластыря эвра приводило к значимым нарушениям липидного обмена, что в свою очередь может ухудшать течение и прогноз СД. В то же время рилизинг-системы (мирена и нова-ринг) не давали подобных эффектов, в связи с чем оказались наиболее безопасными и показанными к применению у больных СД.

Проблема влияния заместительной терапии эстрогенами на содержание периферических андрогенов у женщин в постменопаузе была отражена в докладе Т.В. Чеботниковой (Москва, ГУ ЭНЦ РАМН). В открытое проспективное нерандомизированное исследование, проведенное автором, были включены женщины с естественной менопаузой. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от дозы эстрогена (E_2) в получаемых препаратах для заместительной гормональной терапии (препараты, содержащие 1 или 2 мг E_2). Показано, что заместительная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе приводит к снижению уровня общего тестостерона на 18—60%. Эффект снижения уровня общего тестостерона зависит от дозы E_2 . Данный результат может быть объяснен снижением влияния лютеинизирующего гормона на стероидогенез в стромах яичников. Второй механизм — уменьшение доли биоактивного тестостерона вследствие увеличения в 2—3 раза содержания глобулина, связывающего половые стероиды, обладающего большим сродством к тестостерону. Сделан вывод, что заместительная терапия эстрогенами способна потенцировать проявления дефицита андрогенов, поэтому может обсуждаться применение низких доз андрогенов в составе препаратов для заместительной гормональной терапии.

Поступила 11.05.07