Автор: Administrator
26.06.2008 15:37 -

Увеличение секреции ФСГ передним гипофизом вследствие исчезновения перед и во время менструации отрицательного обратного влияния эстрогенов, прогестерона, ингибина.
Переход от микросреды фолликула, определяемой преобладанием действия андрогенов, к среде с преобладанием действия эстрогенов (ароматизация андрогенов).
Совместное действие ФСГ и активина ведёт к образованию на клетках гранулёзы рецепторов ЛГ, необходимых для последующей овуляции и лютеинизации.

Процесс овуляции:
быстрый рост уровня эстрадиола в крови и реакция по типу положительной обратной связи на уровне переднего гипофиза
выброс в середине менструального цикла ЛГ
выход яйцеклетки из яичника и образования жёлтого тела
Подъём прогестерона, следующий за овуляцией, и вторичный рост уровня эстрадиола определяют 14-дневную лютеиновую фазу, характеризующуюся низкими уровнями ФСГ и ЛГ.
Деградация жёлтого тела, сопровождающаяся падением уровня гормонов, даёт возможность новому росту уровня ФСГ, чем начинается новый цикл.
Ингибин и активин – пептиды с противоположным действием, содержащиеся не только в яичнике, но во многих клетках, связанных с процессами роста и дифференцировки. В яичниках ингибин и активин управляют изменениями рецепторов в фолликуле, необходимыми для его роста и функционирования. Активин, вырабатываемый гранулёзными клетками незрелого фолликула, усиливает действие ФСГ на процессы ароматизации и образование рецепторов к гонадотропинам и угнетает синтез андрогенов тека-клетками. В зрелых гранулёзных клетках активин необходим для предупреждения преждевременной лютеинизации и продукции прогестерона.
Ингибин, продукция которого гранулёзными клетками фолликула (и снижение выработки активина) в позднюю фолликулярную фазу цикла стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках в ответ на действие ЛГ и инсулиноподобного фактора роста-II (IGF-II), обеспечивая субстрат для ещё большей продукции эстрогенов в клетках гранулёзы.

Причины: 1. Центральные нарушения: - ось ГТ-ГФ не способна отвечать на

соответствующие сигналы, даже при полной их адекватности и своевременности.
Опухоли ГФ (см. раздел I)
Гиперпролактинемия (см. раздел I)
Нарушение функции гипоталамуса (см. раздел I): отсутствие полноценной пульсирующей секреции ГтРГ (стресс, беспокойство, пограничная анорексия, быстрая потеря веса)

2. Нарушение сигналов обратной связи: А. Уровень Э2 не снижается достаточно низко чтобы вызвать должный ответ ФСГ для начальной стимуляции роста фолликула:
Постоянная секреция эстрогенов
Беременность
Опухоль яичника или надпочечника
Нарушение распада и выведения эстрогенов
Заболевания щитовидной железы (гипо-, гипертиреоидизм) и печени
Неполовые источники эстрогенов
Психологический и физический стресс увеличивают секрецию надпочечниками предшественников Э
Жировая ткань способна к конверсии андростендиона в Э

В. Уровень Э2 может быть недостаточным для положительного стимулирующего эффекта, вызывающего овуляторный пик ЛГ:
Неполноценность фолликула у женщин в перименопаузе
Нарушение ответа фолликула на ГТ (резистентность яичника, перименопауза)

3. Факторы внутри яичника, определяющие овуляцию.

Фолликул может остановиться в росте или не овулировать, если любой из нижеследующих процессов будет слабо выражен или отсутствовать, что возможно при инфекционном процессе, эндометриозе, ввиду качественных или количественных изменений рецепторов к гормонам (нечувствительность яичников), вследствие недостаточного биологического эффекта при неправильном строении молекул гонадотропинов (гетерогенность гликопептидных гормонов).

Выбор доминантного фолликула (5-7 день цикла), и последующий значительный рост периферического уровня Э2
Секреция доминантным фолликулом Э2 угнетает выделение ФСГ.
IGF-II, вырабатываемый в тека-клетках в ответ на стимуляцию гонадотропинами,

усиливает стимуляцию ЛГ продукции андрогенов в тека-клетках.
IGF-II стимулирует пролиферацию гранулёзных клеток, процессы ароматизации и синтез прогестерона.
ФСГ, блокируя синтез связывающего белка, усиливает действие IGF-II.
ФСГ стимулирует выработку ингибина и активина гранулёзными клетками.
Активин усиливает действие ФСГ, образование его рецепторов.
Ингибин усиливает стимулирующее действие ЛГ на синтез андрогенов в тека-ткани, обеспечивая наличие субстрата для ароматизации в Э в гранулёзных клетках.
Рост Э2 в середине цикла через положительную обратную связь обеспечивает рост секреции ЛГ.
Действие Э вызывает изменения в молекуле гонадотропинов, повышая биологическую активность ЛГ.
Ингибин, секретируемый гранулёзными клетками под влиянием ФСГ, прямо угнетают его секрецию ГФ.
ФСГ вызывает образование на гранулёзных клетках рецепторов к ЛГ.
4. Концентрация андрогенов в фолликуле.

Андрогены в низких концентрациях усиливают процесс ароматизации, вызываемый ФСГ, и выработку Э.
При высокой концентрации А блокируют процесс ароматизации и образование рецепторов к ЛГ под воздействием ФСГ, возникновение доминантного фолликула, вызывают атрезию фолликула.
5. Избыточная масса тела.

Повышение периферической ароматизации А в Э.
Снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), приводит к увеличению концентрации свободного Э2 и тестостерона.
Увеличение уровня инсулина стимулирует выработку А стромой яичников.

Нормализация веса устраняет все нарушения!

Выяснение причины. А. Редкая ситуация Этиология ановуляции определяется единственным фактором: опухоль гипофиза, анорексия, дисгенезия гонад, гиперпролактинемия, ожирение. В. Типичная ситуация. Точную причину ановуляции выяснить невозможно.

Следует отметить:
исходы ановуляции предсказуемы, доступны контролю и коррекции;
диагноз формулируется только на основании клинических признаков;
специфического критерия ановуляции не существует;
рутинное определение содержания ФСГ и ЛГ не показано (20-40% пациентов имеют нормальный уровень ЛГ);
рутинное УЗИ не показано;

Клиническая картина зависит от степени сохранности функции яичников и может выглядеть как:

аменорея
гирсутизм
дисфункциональные маточные кровотечения
гиперплазия эндометрия и рак эндометрия
заболевания молочных желёз
бесплодие, требующее стимуляции овуляции
поликистозные яичники (ПКЯ)
Поликистозные яичники

Следует запомнить:

Женщины с олигоменореей, гирсутизмом и ожирением, у которых определяются увеличенные поликистозные яичники, представляют примеры крайней степени проявления синдрома.
Целесообразно избегать термина “синдром поликистозных яичников”. Необходимо рассматривать это состояние, как стойкую ановуляцию, имеющую множество причин и клинических проявлений.
Важно распознавать и исключать такие специфические состояния, как гиперплазия надпочечников, синдром Кушинга, гиперпролактинемия, опухоль, синтезирующая андрогены.
Характерные признаки поликистозных яичников возникают при любой длительности ановуляции.
Сколько причин ановуляции, столько и причин поликистозных яичников.
ПКЯ являются результатом функциональных расстройств, а не следствием специфического центрального или локального дефекта.
Ультрасонографические признаки, типичные для ПКЯ, имеют от 8 до 25% нормальных женщин: увеличенное число фолликулов, часто расположенных в виде ожерелья,

увеличенные в объёме яичники, в основном за счёт увеличения стромы. Даже женщины, принимающие гормональные контрацептивы, могут иметь подобную ультразвуковую картину яичников (14%).
Большинство женщин с ультразвуковой картиной ПКЯ эндокринологически нормальны.
УЗИ не является необходимым для диагностики ПКЯ.

Особенности гормонального статуса связаны с постоянным ростом новых фолликулов, не доходящих до полного “созревания” и овуляции, что приводит к накоплению фолликулярной ткани на различных этапах своего развития.

Относительное “постоянство” уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и половых стероидов (Э2).
Уровень Э2 соответствует ранней фолликулярной фазе. В крови повышен уровень эстрона вследствие периферической конверсии повышенных концентраций андростендиона в эстрон.
Концентрация ЛГ превышает норму, уровень ФСГ низкий или по нижней границе нормы.

Рост амплитуды и частоты пиков ЛГ, повышение его биологической активности.
Причины: - отсутствие действия прогестерона уменьшает угнетающее влияние опиоидов на гипоталамус - повышение уровня циркулирующих эстрогенов (свободный Э2, эстрон) приводит к росту чувствительности ГТ и ГФ

Повышенное, под воздействием ЛГ, содержание в крови андрогенов, синтезируемых в яичниках: тестостерона, андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона (ДЭА), и, синтезируемого в надпочечниках дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС).
Следствия: - блокада процессов ароматизации и синтеза Э в фолликуле; - ускорение атрезии фолликула, поддерживающее стойкую ановуляцию.

Снижение наполовину содержания белка, связывающего половые стероиды (SHBG) вследствие угнетения его синтеза в печени тестостероном и инсулином.
Следствия:
- повышение уровня свободного Э2 без повышения секреции;
- повышение уровня свободного тестостерона в 2 раза.

Прогестероновая проба положительна

Выводы:

ПКЯ являются результатом формирования порочного круга: повышенный уровень ЛГ - рост продукции А – конверсия А вне яичников на фоне снижения SHBG – рост уровня Э, начало которому могут положить многие обстоятельства.
Функциональные нарушения в любой точке менструального цикла ведут к одному результату: ПКЯ.
ПКЯ являются симптомом, а не заболеванием.
Увеличение яичников не является главным признаком заболевания и может не учитываться при постановке диагноза, а пациентов с увеличенными яичниками следует рассматривать как длительно болеющих, с максимально выраженными морфологическими признаками стойкой ановуляции.
Не существует специфического патофизиологического дефекта:
реакция ГТ-ГФ не нарушена, и полностью соответствует постоянно повышенному уровню Э;
существующие изменения в физиологии являются функциональными нарушениями, связанными с накоплением и увеличением продукции А вследствие отсутствия овуляции;

развитие ПКЯ может быть следствием: продукции А вне яичника, опухоли яичника, выделяющей А, или введения А извне (транссексуалы);
при ПКЯ обратимо блокирована секреция ФСГ, и не существует дефекта энзима, определяющего синтез стероидов.
6. Успех лечения определяется изменением соотношения ФСГ/андрогены:

вариант А - увеличить секрецию ФСГ: лечение кломифеном;
вариант Б - снизить уровень андрогенов: клиновидная резекция, преодолевающая блок активности гранулёзных клеток андрогенами.
7. Возможна спонтанная овуляция. Так как предвидеть овуляцию невозможно, следует рассмотреть необходимость контрацепции. 8. Возможна наследственная основа заболевания:

у родственников пациентов с ановуляцией, гиперандрогенией и ПКЯ наблюдается повышенная частота гиперинсулинемии у женщин и раннего облысения у мужчин;
у пациентов с ановуляцией и ПКЯ найден специфический локус на гене инсулина;
аутосомно-доминантный тип наследования позволяет прогнозировать, что до 50% матерей и сестёр в семье пациента могут иметь это же расстройство.
Резистентность к инсулину. 1. Связь между повышением устойчивости к инсулину и ПКЯ является общепризнанной (См. Приложение 5). 2. Врождённые причины гиперинсулинемии и гиперандрогении являются редкостью:

“синдром типа А” - следствие мутации гена рецепторов инсулина, что ведёт к снижению числа рецепторов в тканях-мишенях
“синдромом типа В”- наличие аутоантител к рецепторам
3. Устойчивость тканей к инсулину при ПКЯ связано с фосфорилированием в рецепторе инсулина серина вместо тирозина, что блокирует транспорт глюкозы 4. Нарушение действия инсулина касается только транспорта глюкозы, но другие его биологические свойства не меняются: стимуляция синтеза А в надпочечниках и яичниках 5. При высоких концентрациях инсулин связывается с рецепторами инсулиноподобного фактора роста (IGF) I типа, активация которых повышает чувствительность тека-клеток, вырабатывающих андрогены, к действию ЛГ 6. Свойства инсулина, которые увеличивают гиперандрогению:

блокада синтеза в печени SHBG независимо от влияния половых стероидов
блокада синтеза в печени протеина, связывающего IGF, что приводит к повышению его содержания в системе циркуляции и местной активности в яичниках (см. “Причины”, П. 3)
7. Разные причины устойчивости к действию инсулина дают одинаковую клиническую симптоматику 8. Роль ожирения:

Мужской или центральный тип ожирения (преимущественное накопление жира на животе, в органах брюшной полости и соотношение окружностей талии и бедра более 0,85), указывающий на устойчивость к инсулину и увеличение продукции А, приводит к появлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: гипертензии, повышению уровня холестерина с неблагоприятным изменением его состава.
Сочетание повышенной секреции андрогенов и резистентности к инсулину встречается у женщин с ановуляцией как при наличии ожирения, так и без него.
Оба состояния: ановуляция с ПКЯ и ожирение сопровождаются резистентностью к инсулину, а сочетание этих состояний усугубляет имеющиеся расстройства метаболизма.

Гипертекоз

Скопления лютеинизированных клеток, напоминающих тека-клетки, рассеянные в строме яичника. Гистологическая картина гипертекоза не отличается от ПКЯ.

Особенности:

клинически более выражена андрогенизация;
более низкий уровнем ЛГ, что связано с блокадой более высоким содержанием тестостерона действия Э на уровне ГТ-ГФ;
выраженность гипертекоза пропорциональна степени резистентности к инсулину, так как инсулин стимулирует пролиферацию интерстициальных тека-клеток;
гипертекоз следует рассматривать, как проявление всё того же состояния стойкой ановуляции, но большей интенсивности.
Возможности медикаментозного лечения:

Метформин повышает чувствительность к инсулину и, в основном, значительно снижает глюконеогенез (синтез глюкозы печенью). Приём метформина женщинами с ожирением и ПКЯ в дозе 500 мг трижды в день.

уменьшает гиперинсулинемию;
базальную и стимулированную секрецию ЛГ;
содержание свободного тестостерона;
восстанавливает овуляцию и способствует наступлению беременности;
увеличивает эффект применения кломифена (до 90%);
снижает массу тела.

Клинические следствия стойкой ановуляции

Бесплодие.
Нарушение менструального цикла от аменореи (50%) до дисфункциональных маточных кровотечений (30%).
Появление гирсутизма (70%), облысения, угрей.
Повышенный риск рака эндометрия (в 3 раза) и молочной железы. Внимание! Вне зависимости от возраста, у пациентов с длительной ановуляцией целесообразна биопсия эндометрия.
Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний.
Повышенный в 5 раз риск сахарного диабета (при резистентности к инсулину): возраст появления признаков заболевания на 30 лет меньше, чем в популяции.
Проявления акромегалии (при резистентности к инсулину).
Лечение ановуляции:

Цель лечения

Снизить продукцию и уровень А в системе циркуляции.
Защитить эндометрий от постоянного воздействия Э.
Поддерживать образ жизни, ведущий к снижению веса тела.
Снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.
Устранить гиперинсулинемию, повышающую риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.
Стимуляция овуляции для достижения беременности.

Методы лечения:

Женщина желает забеременеть:

Необходима стимуляция овуляции кломифеном, при неэффективности - клиновидная резекция яичников или применение ГТ. При наступлении беременности у пациента с ПКЯ существует повышенный риск самопроизвольного выкидыша.

Пациентка не желает быть беременной:

1. Гестагены назначаются с целью предупредить гиперплазию и атипию эндометрия: МПА по 5-10 мг ежедневно в течение 10 дней каждого месяца. У молодых женщин с ановуляцией подобное назначение гестагенов может осложниться спонтанной овуляцией и кровотечение начнётся в иное время, чем ожидаемое кровотечение отмены.
2. При необходимости надёжной контрацепции более подходящим является назначение низкодозированных КОК.

периодическое ежемесячное применение гестагенов не оказывает существенного влияния на продукцию А в ПКЯ;
подавление КОК продукции А в яичниках улучшает липидный состав крови, что ещё более выражено при одновременном назначении антиандрогенов (флутамид);
низкодозированные КОК оказывают минимальное влияние на обмен углеводов, и для большинства женщин с гиперинсулинемией и гиперандрогенией их приём имеет лечебное действие, а изменения в обмене инсулина и глюкозы рассматриваются, как не имеющие клинического значения.
3. Агонисты ГтРГ назначаются пациентам, устойчивым к лечению КОК. 4. У женщин с

ожирением главным является снижение массы тела:

значительное повышение частоты овуляции и беременности;
улучшение менструальной функции;
снижение уровня инсулина и свободного тестостерона;
критерий успешного лечения: индекс массы тела менее 27 и окружность талии менее 90 см;
снижение массы тела на 5-10% существенно снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний.
Источник: http://web.yaroslavl.ru