

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY

13th EDITION

Selected chapters 21, 22, 26 and 27

Shlomo Melmed, MBChB, MACP

Professor of Medicine

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty

Cedars-Sinai Medical Center

Los Angeles, California

Kenneth S. Polonsky, MD

Richard T. Crane Distinguished Service Professor

Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine

Executive Vice President for Medical Affairs

The University of Chicago

Chicago, Illinois

P. Reed Larsen, MD, FRCP

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Senior Physician

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Henry M. Kronenberg, MD

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Chief, Endocrine Unit

Massachusetts General Hospital

Boston, Massachusetts

ELSEVIER

**Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

- ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**
- ПРИ СТАРЕНИИ**
- В СПОРТЕ**

**Избранные главы 21, 22, 26 и 27
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition**

**Издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

*Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg*
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 21, 22,
26 and 27)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке	8
Авторы	9
Список сокращений и условных обозначений	16
Глава 1. Эндокринные изменения при беременности	19
Основные положения	19
Формирование плаценты	19
Адаптация материнского организма к беременности	22
Плацентарные гормоны	32
Эндокринология беременности и родов	43
Плацентарные гормоны и генетический скрининг	45
Глава 2. Эндокринология развития плода	53
Основные положения	53
Транспорт плацентарных гормонов	55
Эктопический синтез гормонов плода	55
Эндокринная система плода	57
Нейтрализация гормональных эффектов в организме плода	106
Рост плода	109
Переход к внеутробной жизни	115
Программирование развития эндокринных систем	119
Медицина матери и плода	121
Глава 3. Гормоны и спорт	141
Основные положения	141
Влияние занятий спортом на гормональные системы	141
Употребление гормонов для повышения физической работоспособности и злоупотребление ими	151
Глава 4. Эндокринология и старение	169
Основные положения	169
Старение и дряхлость	170
Эндокринология старения	171
Менопауза	176
Андропауза, или возрастной гипогонадизм	183
Адренопауза	189
Соматопауза	192
Концепция благополучного старения	196
Предметный указатель	205

Глава 1

Эндокринные изменения при беременности

САРА Л. БЕРГА, ДЖОШУА Ф. НИТШЕ, ГЛЕН Д. БРАУНШТЕЙН

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Перестройка эндокринной системы матери начинается на очень ранней стадии беременности с синтеза хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) трофобластом при имплантации яйцеклетки.
- Важно помнить, что при беременности лишь небольшая часть должной прибавки в весе обусловлена увеличением жировых запасов в организме беременной.
- При назначении беременным медикаментозных средств, выводимых почками, важно учитывать характерное для беременности увеличение скорости клубочковой фильтрации и объема циркулирующей крови.
- Хотя большинство беременных легко справляются с возникающей дополнительной нагрузкой на сердце, у некоторых (особенно при наличии ишемической болезни или пороков сердца) такая нагрузка чревата риском для здоровья матери и плода.
- Беременность сопровождается многочисленными метаболическими изменениями, направленными на обеспечение плода энергетическими субстратами в период его внутриутробного развития. Эти сдвиги включают гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, повышение содержания липидов в плазме крови и эффективности транспорта аминокислот.

ФОРМИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Формирование нормальной плаценты требует координированной последовательности событий, начиная с оплодотворения яйцеклетки. Частота оплодотворения при регулярных незащищенных половых контактах на протяжении одного менструального цикла составляет 25–30%. Однако около трети оплодотворенных яйцеклеток либо не имплантируется, либо теряется при аборте (в том числе субклиническом) [1].

В первые 5 дней до имплантации эмбрион развивается в фаллопиевой трубе. В этот период зигота подвергается редукционному делению и (по крайней мере до 8-клеточной стадии) бластомеры остаются полипотентными. На 16-клеточной стадии самые глубокие клетки разделяются на *внутреннюю клеточную массу* и окружающий ее *трофобласт (трофэктодерму)*. Из внутренней клеточной массы развивается плод, а из трофэктодермы — плацента и плодные оболочки. Приблизительно на 5–6-й день после оплодотворения бластоциста попадает в матку, но имплантируется лишь еще через 1–2 дня, когда исчезает внеклеточная прозрачная оболочка зародыша [2].

Имплантация — сложный процесс, предполагающий контакт микроворсинок клеток трофэктодермы с пиноцитарными пузырьками (слившимися микроворсинками) клеток эндометрия, которые поглощают межклеточную жидкость; пиноцитоз стиму-

лируется прогестероном [3]. В это время и на протяжении первых 6–7 нед беременности синтез прогестерона желтым телом контролируется ХГЧ, который секретируют клетки трофобласта. ХГЧ можно обнаружить в сыворотке крови беременной, начиная с 6–9-го дня после зачатия [4]. В прикреплении зародыша к эндометрию играют роль и многочисленные молекулы адгезии – муцины, интегрины и трофинин (специфический адгезивный белок мембраны клеток трофобласта), а также цитокины, факторы роста и разнообразные факторы транскрипции, кодируемые гомеобоксодержащими генами [3, 5].

После прикрепления трофобласта к эндометрию, в период так называемого окна имплантации (от 6-го до 10-го дня после овуляции), зародыш проникает в эндометриальный слой. В ходе этого сложного процесса, протекающего с участием матричных металлопротеиназ, клетки трофобласта (трофобластодермы) дифференцируются в *цитотрофобласты* и *синцитиотрофобласты*. Синцитиотрофобласты – многоядерные клетки, образующиеся путем слияния цитотрофобластов. Цитотрофобласты формируют проникающие в эндометрий клеточные колонки (якорные ворсины) и попадают в кровеносные сосуды беременной. В конечном счете эндотелий спиральных артерий эндометрия замещается слоем цитотрофобластов [6]. В результате сосуды матки с высоким сопротивлением и низкой емкостью превращаются в низкорезистивные и высокеемкостные, что необходимо для роста плаценты и плода [7]. Клетки эндометрия на участке имплантации подвергаются децидуализации и пролиферируют. Их метаболическая активность возрастает, усиливается синтез тканевых ингибиторов металлопротеиназ, белков внеклеточного матрикса, цитокинов и факторов роста, определяющих площадь инвазии трофобласта и его функционирование [3, 4, 8].

Клетки трофобласта секретируют ряд ангиогенных белков, в том числе фактор роста сосудистого эндотелия, тромбоцитарный фактор роста (PDGF – от англ. platelet-derived growth factor) и основной фактор роста фибробластов (FGF – от англ. fibroblast growth factor), которые стимулируют рост сосудов в ворсинах плаценты [9]. Синцитиотрофобласты формируют наружный клеточный слой этих ворсин, изнутри к нему прилегают клетки цитотрофобласта, а снаружи он контактирует с материнской кровью. Последнюю отделяют от крови плода только три ткани: (1) эндотелий сосудов плода в ворсинах, (2) соединительная ткань и (3) трофобласт. Этот вид плацентации называют *гемохориальным*. Таким образом, помимо синтеза ХГЧ (ответственного за сохранение беременности на ранних ее стадиях), секреции прогестерона (необходимого для продолжения беременности после перехода от лютеиновой фазы менструального цикла к образованию плаценты), а также синтеза и секреции других гормонов и факторов роста (табл. 1.1), синцитиотрофобласты формируют основной участок, через который осуществляются транспорт кислорода и питательных веществ и удаление продуктов жизнедеятельности плода.

Таблица 1.1. Синтезируемые плацентой гормоны, пептиды и факторы роста

Аналоги гипоталамических факторов
Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Урокортин. Соматостатин. Рилизинг-гормон гормона роста (ГР). Грелин. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ). Дофамин. Нейропептид Y. Энкефалин
Аналоги гипофизарных гормонов
ХГЧ. Плацентарный лактоген человека (ПЛЧ).

Хорионический кортикотропин. β-Эндорфин. α-Меланоцитостимулирующий гормон. Плацентарный вариант ГР. Окситоцин
Стероидные гормоны
Эстрогены. Прогестерон
Факторы роста и другие гормоны
Активины. Ингибины. Фоллистатин. Релаксин. Кальцитонин. Лептин. Родственный паратгормону белок. Эритропоэтин (ЭПО). Ренин. Интерлейкины. Оксид азота. Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β — от англ. transforming growth factor). Фактор некроза опухолей α. Эпидермальный фактор роста (EGF — от англ. epidermal growth factor). Инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1-го типа (ИФР-1). ИФР 2-го типа (ИФР-2). Белок 1, связывающий ИФР. Колонистимулирующий фактор 1. Основной FGF. Белок, связывающий КРГ. PDGF. Фактор роста сосудистого эндотелия. Эндотелин 1. Анандамид (эндоканнабиноид). Гепатоцитарный фактор роста. Онкомодулин

Вещества проходят через плаценту трансцеллюлярно, как с участием переносчиков (например, иммуноглобулин G через рецептор к Fcγ), так и путем простой диффузии. Степень трансплацентарной диффузии гормона от беременной к плоду зависит от (1) скорости плацентарного кровотока, (2) концентрации свободного или легко диссоциирующего гормона в крови беременной и (3) молекулярной массы, жирорастворимости, заряда и метаболической деградации гормона в плаценте. В плод от матери проникают гормоны массой менее 700 Да, для гормонов с массой более 1200 Да плацента непроницаема [10].

Трофобласт также играет роль в прикреплении плаценты и плода к матке и препятствует отторжению плода с отцовскими антигенами материнской иммунной системой. Иммунологическая защита плода может быть связана с высокой концентрацией прогестерона на границе мать/плод, а также экспрессией трофобластом лейкоцитарного антигена человека G (HLA-G — от англ. human leukocyte antigen G), который обладает меньшим количеством полиморфных аллелей, чем другие главные антигены системы HLA [11]. В течение I триместра беременности масса трофобласта возрастает логарифмически, но затем увеличивается более плавно, тесно коррелируя с концентрацией ПЛЧ и трофобластического β₁-гликопротеина в сыворотке крови женщины на протяжении всей беременности. Корреляция массы трофобласта с уровнем ХГЧ существует только в I триместре, но не в последующие сроки [12].

АДАПТАЦИЯ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА К БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность в той или иной степени сказывается на состоянии всех органов и систем женского организма. Глубокие сдвиги в эндокринной системе начинаются на очень ранних стадиях беременности с синтеза ХГЧ имплантирующимся трофобластом. Изменения во многих других системах развиваются более плавно и могут проявляться лишь на поздних стадиях беременности. Хотя подавляющее большинство таких изменений обусловлено гормональными влияниями, некоторые органы меняют свою анатомию вследствие увеличения размеров матки или кровенаполнения. Клиницисту, наблюдающему за беременной, крайне важно понимать природу таких изменений, поскольку в данной ситуации многие клинические и лабораторные показатели выходят за пределы обычной нормы, что вне беременности должно вызывать тревогу.

Физиологическая адаптация

Некоторая прибавка массы тела во время беременности вполне ожидаема, причем женщины с избыточной массой тела или ожирением прибавляют в весе меньше, чем женщины с нормальной или сниженной массой тела. Чрезмерная прибавка в весе при беременности ассоциируется с рядом осложнений у плода [13, 14] и матери [15–19]. Учитывая эту ассоциацию, а также рост распространенности ожирения среди женщин детородного возраста, Институт медицины (Institute of Medicine) внес коррективы в рекомендации, касающиеся прибавки веса при беременности, исходя из индекса массы тела (ИМТ) до беременности (табл. 1.2) [20].

Таблица 1.2. Рекомендуемая прибавка массы тела при беременности

ИМТ до беременности	Общая прибавка массы тела		Прибавка массы тела во II и III триместрах	
	кг	фунты	Средняя (колебания) за неделю, кг	Средняя (колебания) за неделю, фунты
Недостаточная масса тела (<18,5 кг/м ²)	12,5–18	28–40	0,51 (0,44–0,58)	1 (1–1,3)
Нормальная масса тела (18,5–24,9 кг/м ²)	11,5–16	25–35	0,42 (0,35–0,50)	1 (0,8–1)
Избыточная масса тела (25,0–29,9 кг/м ²)	7–11,5	15–25	0,28 (0,23–0,33)	0,6 (0,5–0,7)
Ожирение (≥30 кг/м ²)	5–9	11–20	0,22 (0,17–0,27)	0,5 (0,4–0,6)

Примечание. Из рекомендаций Института медицины.

Эксперты и профессиональные медицинские организации, учитывая эпидемиологию ожирения, недавно предложили более детальную классификацию ожирения (ИМТ >30 кг/м²), разделив его на I (ИМТ=30–34 кг/м²), II (ИМТ=35–39 кг/м²) и III (ИМТ ≥40 кг/м²) степени [21]. Институт медицины, ссылаясь на недостаточность данных о безопасной прибавке массы тела при беременности у женщин с очень высоким ИМТ, в своих рекомендациях не использует градацию ожирения. Хотя детальная классификация позволяет формировать более однородные группы пациентов для эпидемиологических и клинических исследований, с практической точки зрения она не имеет большого значения, поскольку зависимость здоровья матери от степени ожирения гораздо более линейна, чем можно было бы полагать, исходя из существования четких границ между стадиями ожирения. Как в предложенной Институтом медицины классификации по ИМТ, так и при дальнейшей градации ожирения верхняя часть шкалы — ожирение III степени (ИМТ ≥40 кг/м²) — включает

большое количество женщин. В настоящее время такие пациентки часто встречаются в клинической практике, так как среди женщин детородного возраста около 7,5% имеют ИМТ >40 кг/м², а в некоторых этнических группах этот показатель достигает 15% [22].

Важно помнить, что лишь небольшая доля рекомендованной прибавки массы тела обусловлена увеличением жировых запасов в организме беременной. К примеру, у женщины с нормальным весом, прибавляющей при беременности 12,5 кг, в среднем 9,25 кг прибавляется за счет других факторов (около 3,4 кг — масса плода, 0,65 кг — масса плаценты, 0,8 кг — масса околоплодных вод, 1 кг — увеличение массы матки, 0,4 кг — увеличение массы молочных желез, 1,5 кг — увеличение массы крови, 1,5 кг — увеличение внесосудистой жидкости) [13]. Таким образом, на долю увеличения жировых запасов организма беременной приходится всего 3,5 кг. Если следовать рекомендациям Института медицины и исходить из целевой прибавки массы тела для женщин с избыточным весом и ожирением (5–9 кг), то, считая, что в большинстве случаев на долю «нежировой» прибавки при беременности приходится 9,25 кг, прибавка массы жировой ткани у женщины должна быть пренебрежимо мала; более того, жировые запасы могли бы даже уменьшаться.

Объем полости матки в среднем возрастает с 10 мл (у небеременных) до 5 л к моменту родов, а кровоток в маточно-плацентарной системе достигает 450–650 мл/мин, увеличиваясь приблизительно в 10 раз [23]. Обеспечение необходимого кровоснабжения тканей беременной и фетоплацентарной системы требует увеличения минутного объема крови, который к концу беременности на 40–45% превышает исходный. Вследствие стимулируемой альдостероном задержки натрия и воды объем плазмы увеличивается на 45–50%. В 2–3 раза возрастает секреция ЭПО, что приводит к увеличению массы эритроцитов приблизительно на 20%. В результате примерно на 15% снижается гематокрит [23].

Увеличение маточного кровотока, хотя и необходимо для сохранения плода и плаценты, чревато риском тяжелого кровотечения при родах. Из-за высокой скорости кровотока в матке, ее шейке и влагалище повреждение сосудов при вагинальных родах может сопровождаться тяжелой кровопотерей. Если большое количество крови скапливается в забрюшинном пространстве и долго не проявляется симптомами, требующими принятия неотложных мер, возникает опасность для жизни. Повреждение ветви маточной артерии при кесаревом сечении может стать показанием к быстрому интраоперационному переливанию крови для возмещения кровопотери. По этой причине плановые операции в III триместре беременности, как правило, не проводят. К счастью, существует адаптивный механизм, уменьшающий опасность кровопотери. Физиологическое снижение гематокрита при беременности означает, что при потере определенного объема крови будет теряться меньше эритроцитов. Это позволяет сохранить кислородно-транспортную способность крови при такой кровопотере, которая у небеременных привела бы к тяжелому геморрагическому шоку [24].

При беременности быстро увеличиваются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, а 50% возрастание клиренса креатинина приводит к снижению его уровня в сыворотке крови. Увеличение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, суточного диуреза и натрийуреза при беременности может отчасти зависеть от возрастания уровня предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [25]. Изменение осмотических порогов для секреции вазопрессина и активации гипоталамических центров жажды, обусловленное, вероятно, экстрагонадным действием ХГЧ, приводит к снижению осмоляльности плазмы приблизительно на 4% (около 10 мосм/кг) [26].

Увеличение скорости клубочковой фильтрации и объема циркулирующей крови необходимо учитывать при назначении беременным препаратов, выводимых почками. Таким путем выводятся многие рецептурные и безрецептурные средства, в том

числе аминокликозиды, β -лактамы, противовирусные и противогрибковые препараты, H_1 - и H_2 -блокаторы, поэтому при беременности необходимо изменять дозы некоторых средств. Это относится, в частности, к противозипептическим препаратам, концентрация которых в плазме крови, если не следить за ней и не увеличивать постепенно дозу, может быть недостаточной для терапевтического эффекта. Хотя причины потребности в увеличении доз лекарственных средств при беременности не до конца ясны, определенную роль играет, по-видимому, возрастание объема их распределения в организме [27]. Это справедливо и для низкомолекулярного гепарина — антикоагулянта, преимущественно используемого при беременности. Хотя через почки выводится лишь небольшая часть этого вещества, считают, что в значительном уменьшении его эффективности при беременности играет роль возрастание скорости клубочковой фильтрации [28].

Низкорезистивные высокеемкостные маточно-плацентарные сосуды во многом функционируют подобно артериовенозному шунту, в силу чего при беременности возникает ряд гемодинамических сдвигов. Считают, что эти изменения опосредованы большими количествами эстрогенов, прогестерона, простагландинов (ПГ) и ангиотензина. Другие сдвиги включают увеличение частоты сердечных сокращений на 10–15 в минуту, минутного объема сердца на 30–50% (за счет увеличения ударного объема на ранних стадиях беременности и частоты сердечных сокращений в III триместре), снижение диастолического артериального давления на 10–15 мм рт.ст. (при практически неизменном систолическом артериальном давлении) и приблизительно на 20% снижение периферического сосудистого сопротивления [23].

Хотя большинство беременных легко справляются с таким повышением нагрузки на сердце, у некоторых [особенно при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) или пороков сердца] это может создавать угрозу для здоровья матери и плода. Женщины, перенесшие инфаркт миокарда, но сохранившие функцию левого желудочка нормальной, хорошо переносят беременность, однако пациенток с нарушенной гемодинамикой при значительном повреждении левого желудочка следует предостерегать от желания забеременеть, так как в этих случаях материнская заболеваемость и смертность резко возрастают [29]. У женщин с пороками сердца, особенно синдромом Эйзенменгера, сердце может не справиться с необходимостью увеличения минутного объема и возрастанием объема циркулирующей крови, что приведет к аритмии, застойной сердечной недостаточности, потере плода и даже смерти беременной [30].

Легочное сосудистое сопротивление при беременности снижается приблизительно на треть, и где-то на 30% возрастает дыхательный объем, что приводит к дыхательному алкалозу, который компенсируется повышенной почечной экскрецией бикарбоната; минутный объем дыхания увеличивается на 30–40%. Частота дыхания, максимальная вентиляция легких и форсированный выдох, как и объем воздуха, выдыхаемого в единицу времени, не меняются. Однако из-за подъема диафрагмы вследствие давления увеличенной матки резервный объем выдоха уменьшается приблизительно на 40% [23].

Хотя риск респираторных инфекций, таких как грипп или бактериальная пневмония, при беременности не увеличивается, заболеваемость и смертность значительно возрастают. Самый последний пример — пандемия гриппа, вызванного штаммом H1N1, в 2009 г., когда среди умерших беременные составили 5%, а среди заболевших — только 1% [31]. При беременности возрастает также вероятность госпитализации по поводу пневмонии [32], хотя риск инфекции, по-видимому, не превышает таковой в общей популяции [33].

Беременность сказывается на функциях желудочно-кишечного тракта. Скорость опустошения желудка уменьшается лишь к сроку родов. Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и смещение органов брюшной полости под давлением беременной матки значительно усиливают желудочно-пищеводный рефлюкс. Ослабевает

и моторика кишечника, что способствует появлению тошноты и рвоты на ранних стадиях беременности, запоров на поздних ее стадиях. Снижение подвижности стенок желчного пузыря приводит к его растяжению и замедлению оттока желчи после еды, желчь загустевает, риск холелитиаза возрастает [23].

Метаболическая адаптация

Беременность сопровождается множеством метаболических изменений, направленных на постоянное обеспечение плода энергетическими субстратами. К таким сдвигам относятся гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, а также повышение уровня липидов в плазме крови и эффективности транспорта аминокислот [34]. В результате всех этих сдвигов энергетические потребности материнского организма удовлетворяются преимущественно за счет липолиза, что позволяет сохранить глюкозу и другие углеводы для удовлетворения энергетических потребностей плода. Такое изменение источников энергии для материнского организма имитирует ситуацию ускоренного голодания. Хотя углеводы плазмы крови легкодоступны, инсулинорезистентность препятствует поступлению глюкозы в клетки организма беременной, ограничивая тем самым использование углеводов для получения энергии. Чтобы компенсировать дефицит углеводных субстратов, материнские клетки для производства энергии используют образующиеся в ходе липидного обмена кетоновые тела — подобно тому, что происходит при длительном голодании [35]. Считают, что липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности, уровень которых в крови при беременности повышен [36, 37], служат основными поставщиками холестерина для синтеза стероидных гормонов в плаценте, так как из-за очень низкой активности гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы возможность синтеза холестерина из ацетата *in situ* ограничена [38].

Механизмы, лежащие в основе перехода материнского организма на иные энергетические субстраты, во многом понятны, хотя в наших знаниях есть существенные пробелы. Известно, что под действием возрастающих уровней ПЛЧ и плацентарного ГР человека уменьшаются количество рецепторов инсулина и транспорт глюкозы [39], но роль в этом процессе глюкагона и кортизола, которые вне беременности обладают мощным диабетогенным эффектом, практически не исследована.

Эндокринные изменения в организме беременной

ГИПОФИЗ

Передняя доля гипофиза во время беременности увеличивается в среднем на 30%, в основном за счет 10-кратного возрастания размеров и количества лактотрофов. При магнитно-резонансном исследовании это проявляется увеличением высоты и выпуклости гипофиза. Количество соматотрофов и гонадотрофов уменьшается, а кортикотрофов и тиреотрофов — не меняется [40]. Размер задней доли гипофиза во время беременности уменьшается [41].

Значительное возрастание уровня эстрогенов при беременности приводит к повышению синтеза и секреции пролактина (ПРЛ), и его уровень в сыворотке женщины растет параллельно увеличению количества лактотрофов. К моменту родов средняя концентрация ПРЛ в сыворотке крови составляет 207 нг/мл (колебания происходят в пределах 35–600 нг/мл), тогда как у небеременных женщин до менопаузы его средняя концентрация равна 10 нг/мл [42]. ПРЛ присутствует и в амниотической жидкости, где его основным источником служит, очевидно, децидуальная оболочка, активно синтезирующая этот гормон. На ранних стадиях беременности уровень ПРЛ в амни-

отической жидкости в 10–100 раз выше, чем в материнской крови. Восстановление исходного (до беременности) уровня ПРЛ у некармлиющих матерей происходит приблизительно через 7 дней после родов. У кормящих же базальный уровень этого гормона, постепенно снижаясь, остается повышенным на протяжении нескольких месяцев, однако когда ребенок сосет грудь, уровень ПРЛ в течение 30 мин резко возрастает [40].

У женщин детородного возраста, хотя и редко, развиваются опухоли гипофиза. В большинстве случаев их диагностируют до наступления беременности, но иногда впервые обнаруживают уже на фоне беременности. Наиболее частый вид опухоли — пролактинома, которая, как и следует из ее названия, обусловлена чрезмерным ростом лактотрофов. Пролактиномы, как и другие опухоли гипофиза, обычно классифицируют на основании их размеров: опухоли диаметром менее 10 мм относят к микроаденомам, а более 10 мм — к макроаденомам. Увеличение размера гипофиза при беременности может осложнять состояние женщин с пролактиномами. Из 352 женщин с нелечеными микроаденомами 2,3% испытывали проблемы со зрением, 4,8% — головные боли, у 0,6% был диагностирован несахарный диабет. Среди 144 женщин с макроаденомами частота осложнений была гораздо выше: нарушения зрения развились у 15,3%, головные боли — тоже у 15,3%, несахарный диабет — у 2,14% [43]. Если рост опухоли при беременности сопровождается симптомами, то безопасным средством терапии служит агонист дофамина бромокриптин, который в большинстве случаев уменьшает размеры опухоли и смягчает симптомы [44]. Каберголин — более селективный агонист дофаминовых рецепторов 2-го типа, преимущественно используемый в лечении небеременных женщин, также безопасен, но опыт его применения при беременности не столь велик. При быстром росте опухоли или неэффективности бромокриптина может возникнуть необходимость в трансфеноидальной резекции гипофиза.

Уровень ГР в сыворотке крови женщины во время беременности не меняется, хотя основным источником иммунореактивного ГР становится плацента. Релаксин, секретлируемый желтым телом, и эстрогены на ранних стадиях беременности стимулируют секрецию ГР [45].

Гипофизарный ГР кодируется геном *GH1*, или *hGH-N*. Уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ГР1, как и его секреция, после 25-й недели беременности снижаются, и на 4-м месяце в синцитиотрофобласте плаценты начинает экспрессироваться вариантный ген ГР (*GH2*, или *hGH-V*); секреция вариантного ГР не имеет импульсного характера. В соответствии с разными источниками ГР в первую и вторую половины беременности реакция ГР на провоцирующие стимулы в каждую из этих половин оказывается различной. В первой половине беременности реакция ГР на инсулиновую гипогликемию или инфузию аргинина выше, а во второй половине — ниже, чем у небеременных женщин [40].

Во второй половине беременности в сыворотке крови женщины увеличивается концентрация ИФР-1. Вероятно, это обусловлено сочетанным действием плацентарного вариантного ГР и ПЛЧ, эволюционно связанного с ГР и ПРЛ. ПЛЧ обладает соматотропной биологической активностью, и его концентрация в сыворотке крови на протяжении беременности возрастает параллельно уровню ИФР-1 [46]. По всей вероятности, угнетение синтеза и секреции ГР1 обусловлено высокой концентрацией ИФР-1, которая на поздних стадиях беременности в 5 раз превышает таковую у небеременных женщин [47].

Хотя плацента синтезирует и секретрует биологически активный ГнРГ, продукция гипофизарных гонадотропинов при беременности снижается, на что указывает значительное уменьшение их иммунореактивности, начиная с 10-й недели, а также снижение концентрации лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в сыворотке крови [40]. Это снижение обусловлено, по-видимому, повышением содержания в крови яичниковых и плацентарных половых стероидов, а также

продукцией плацентой ингибина. Синтез гонадотропинов подавляется не полностью, так как введение экзогенного ГнРГ приводит к росту их концентрации, хотя и меньшему, чем у небеременных женщин; реакция гонадотропинов на ГнРГ восстанавливается лишь через месяц после родов [47].

Средняя концентрация тиреотропного гормона (ТТГ, или тиреотропина) в течение I триместра беременности значительно ниже, чем во II и III триместрах или у небеременных женщин [48]. Это снижение во многом обусловлено наличием собственной тиреотропной активности ХГЧ. С 10-й по 12-ю неделю после последней менструации максимальная тиреотропная активность сыворотки крови беременной совпадает с пиковой концентрацией ХГЧ (рис. 1.1) [48, 49]. В эти сроки беременности повышенная концентрация свободного тироксина (T_4) в сыворотке крови регистрируется на фоне наибольшего уровня ХГЧ и наименьшего содержания ТТГ, указывая на то обстоятельство, что снижение уровня ТТГ обусловлено супрессивным действием T_4 по механизму обратной связи. Несмотря на сниженный уровень ТТГ, его реакция на экзогенный ТРГ остается нормальной [40].

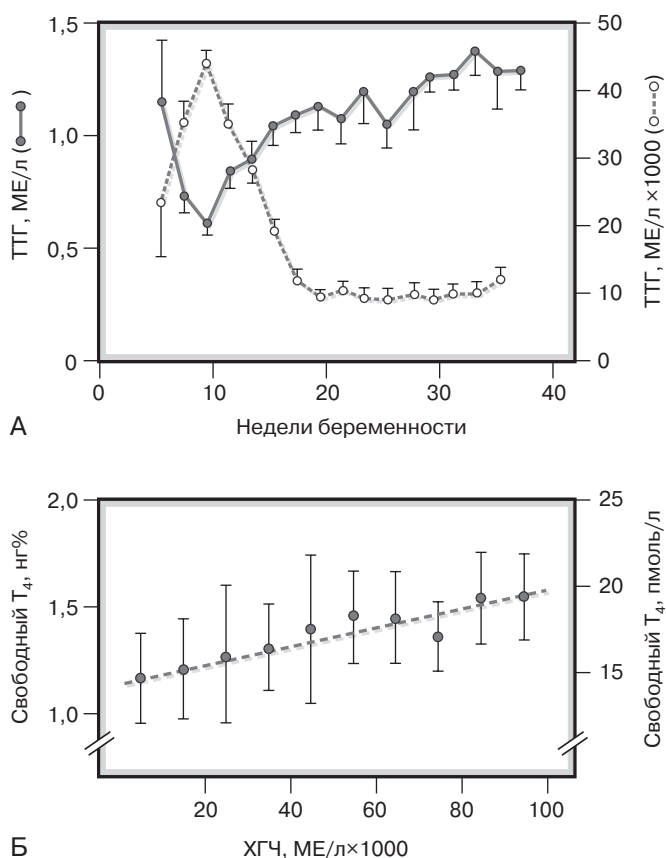


Рис. 1.1. А — концентрации тиреотропина (ТТГ, темные кружки) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ, светлые кружки) в сыворотке крови на протяжении беременности. От 8-й до 14-й недели присутствует значимая отрицательная корреляция между уровнями ТТГ и ХГЧ ($p < 0,001$). Каждая точка отражает среднюю величину (\pm стандартную ошибку). Б — регрессионная модель зависимости уровней свободного тироксина (T_4) и концентраций ХГЧ в течение первой половины беременности ($p < 0,001$). [Glinooer D., de Nayer P., Bourdoux P. et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 276]

Уровень материнского адренокортикотропного гормона (АКТГ, или кортикотропина) между 7-й и 10-й неделями в 4 раза превышает таковой у небеременных женщин. Затем он медленнее растет до 33–37-й недели (когда становится в 5 раз выше, чем до беременности), падает на 50% непосредственно перед родами и в 15 раз увеличивается при родовом стрессе [50]. В первые 24 ч после родов концентрация АКТГ возвращается к дородовому уровню. Источниками АКТГ крови при беременности служат и гипофиз, и плацента, причем экзогенный КРГ дозозависимо стимулирует секрецию АКТГ обеими тканями [23]. Биологически активный КРГ синтезируется и секретируется плацентой и (в меньшей степени) децидуальной и плодными оболочками, но в отличие от гипоталамуса, где глюкокортикоиды угнетают синтез КРГ, экспрессия плацентарного КРГ глюкокортикоидами стимулируется [51].

При беременности зависимость между уровнями КРГ и АКТГ нарушается. Хотя биологически активный КРГ должен был бы стимулировать синтез АКТГ, характер секреции этих гормонов качественно различен: на протяжении первых 6 мес беременности продукция КРГ возрастает экспоненциально, а секреция АКТГ увеличивается постепенно и гораздо медленнее. Отсутствие значимой корреляции между уровнями этих гормонов в плазме беременной свидетельствует о том, что такие факторы, как повышенный уровень кортизола в материнской сыворотке крови, могут модулировать реакцию АКТГ на КРГ. При беременности сохраняются циркадный ритм АКТГ и его способность реагировать на стресс. Однако в III триместре реакция АКТГ на экзогенный КРГ притупляется, тогда как реакция на вазопрессин остается нормальной. По-видимому, повышенный уровень КРГ в сыворотке беременной снижает чувствительность к этому гормону [50].

Концентрация аргинин-вазопрессина (АВП) в сыворотке крови при беременности не отличается от таковой у небеременных женщин. Синтез АВП повышен, но это компенсируется ускоренным метаболическим клиренсом гормона под действием цистеинаминопептидазы (вазопрессиназы) трофобласта, в котором активность фермента увеличивается параллельно росту массы ткани [52, 53]. Осмотический порог жажды снижен, и характерный для беременности выброс АВП при снижении осмоляльности плазмы на 10 мосм/кг отражает, вероятно, негонадный эффект ХГЧ [26]. На фоне снижения порога реакция АВП на обезвоживание и водную нагрузку остается нормальной.

Уровень окситоцина в крови беременной прогрессивно возрастает параллельно увеличению содержания эстрадиола и прогестерона. Расширение шейки матки и растяжение влагалища при родах сопровождаются дальнейшим повышением его уровня, что стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки и приближает стадию изгнания плода [54]. Количество окситоциновых рецепторов в матке также растет, и к сроку родов связывание окситоцина миометрием увеличивается в 100 раз [55].

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

При беременности щитовидная железа увеличивается в среднем на 18% [48]. Это связано с увеличением размеров фолликулов, содержащих больше коллоида, и повышенным кровенаполнением. Увеличение щитовидной железы может быть обусловлено тиреотропным эффектом ХГЧ и асиало-ХГЧ, что отчасти способно стать причиной повышения концентрации тиреоглобулина. Применение йода-131 у беременных противопоказано, но экспериментальные данные свидетельствуют о том, что повышенное поглощение радиоактивного йода щитовидной железой беременной обусловлено как стимулирующим действием ХГЧ, так и сниженным вследствие ускоренного клиренса содержанием йода в крови [48].

Под влиянием повышенного уровня эстрогенов увеличиваются печеночный синтез тироксинсвязывающего глобулина и его салирование, что тормозит метаболический клиренс этого белка [49]. В результате уровень тироксинсвязывающего глобулина

увеличивается вдвое, за счет чего растет и содержание общих T_4 и трийодтиронина (T_3) в сыворотке беременной [49]. В то же время концентрации свободных T_4 и T_3 по большей части остаются нормальными. Уровень тироксинсвязывающего преальбумина изменяется незначительно, но содержание альбумина из-за увеличения внутрисосудистого объема снижается.

Гипертиреоз у женщин детородного возраста развивается относительно редко, гипотиреоз — чаще. Наблюдая за беременной с гипотиреозом, важно помнить, что в течение I триместра женщина служит источником T_4 и T_3 для плода. По этой причине потребность матери в заместительной терапии тиреоидными гормонами увеличивается уже с 5-й недели беременности. Хотя во II триместре эта потребность часто выходит на плато, в III триместре она во многих случаях вновь возрастает. Беременные нуждаются в увеличении доз тиреоидных гормонов в 50–85% случаев, причем общая их доза может возрастать на 50% [56, 57]. У женщин с предсуществующим гипотиреозом уже при первом дородовом посещении врача следует проверять функцию щитовидной железы, чтобы выяснить, нуждается ли пациентка в увеличении заместительной дозы тиреоидных гормонов. При подтверждении беременности можно также эмпирически увеличивать дозу, не дожидаясь результатов лабораторной оценки тиреоидной функции [58]. В дальнейшем целесообразно оценивать функцию железы через каждые 4–8 нед, проверяя адекватность назначенной терапии. При отсутствии диагноза гипотиреоза у беременных рутинный скрининг тиреоидной функции не обязателен и не рекомендован ни Американской тиреоидной ассоциацией, ни Американским колледжем акушерства и гинекологии (ACOG — от англ. American College of Obstetricians and Gynecologists), ни Эндокринологическим обществом [59–61]. Вместо этого одобрен прицельный скрининг, проводимый при наличии таких факторов риска, как семейный или личный анамнез заболеваний щитовидной железы, предшествующее облучение головы и шеи, патологическое ожирение и возраст старше 30 лет.

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Во время беременности из организма женщины к плоду поступает около 30 г кальция, причем наибольшая его часть — в последнем триместре. Уровень общего кальция в материнской сыворотке крови снижается, наименьшую его концентрацию регистрируют с 28-й до 32-й недели. Это связано со снижением уровня альбумина вследствие увеличения внутрисосудистого объема. Содержание же общего кальция с поправкой на альбумин и концентрации ионизированного кальция оказываются даже несколько выше, чем до беременности [62]. Экскреция кальция с мочой увеличивается параллельно возрастанию скорости клубочковой фильтрации, а всасывание кальция в кишечнике повышается вдвое [62].

Хотя есть данные о повышении уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) при беременности, определение содержания интактного ПТГ иммунометрическим методом с использованием двойных антител свидетельствует о том, что на всем протяжении беременности оно не выходит за пределы нормальных колебаний у небеременных женщин. С другой стороны, концентрация в крови белка, родственного ПТГ (ПТГрБ), при беременности возрастает [63]. Этот белок продуцируется многими тканями, и неизвестно, какая из них при беременности увеличивает его синтез. Вероятнее всего, это молочные железы и плацента [63], в которых ПТГрБ, по-видимому, участвует в регуляции транспорта кальция.

Уровень 25-гидроксивитамина D в материнской сыворотке крови при беременности не меняется, но под действием эстрогенов повышается содержание витамин D-связывающего глобулина, что обуславливает двукратное возрастание концентрации 1,25-дигидроксивитамина D [62]. Биологически активная свободная фракция 1,25-дигидроксивитамина D тоже увеличивается. Это может быть связано как с повышением активности почечной 1α -гидроксилазы у беременной, так и с синтезом

и секрецией 1,25-дигидроксивитамина D плацентой [62]. Возрастание уровня активного метаболита витамина D отчасти объясняет повышенное всасывание кальция в кишечнике.

Хотя как гипер-, так и гипопаратиреоз встречаются редко, оба эти состояния могут серьезно осложнять беременность. Последняя в какой-то степени благоприятно влияет на течение гиперпаратиреоза, так как поглощение кальция плодом способствует снижению уровня кальция в сыворотке крови матери. Хотя симптомы гиперкальциемии при беременности часто ограничиваются тошнотой, рвотой, болью в животе и почечной коликой [64], в некоторых случаях осложнения бывают более серьезными — нефролитиаз, панкреатит, артериальная гипертензия, переломы и гиперкальциемический криз [65]. Такой криз нелегко купировать, поскольку многие средства, применяемые вне беременности (бисфосфонаты, пликсамидин®), не используют из-за опасения причинить вред плоду. Теоретически, можно было бы применить кальцитонин, который не проникает через плаценту, но его эффективность и безопасность при беременности исследованы недостаточно [66].

Гипопаратиреоз, как правило, представляет гораздо меньшую опасность, хотя в тяжелых случаях может быть причиной переломов у беременной и плода [67, 68]. Эти осложнения обычно удается предотвратить приемом внутрь соответствующих количеств кальция и витамина D. Как было отмечено выше, плод извлекает из организма матери значительное количество кальция, поэтому для поддержания нормального его уровня в сыворотке крови беременной часто приходится постепенно увеличивать дозы кальция (1,0–1,5 мг элементарного кальция в сутки) и витамина D (50 000–100 000 МЕ в сутки и более) [69].

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Гиперплазия и гипертрофия β -клеток островков Лангерганса обусловлены, вероятно, стимулирующим действием эстрогенов и прогестерона [70]. На ранних стадиях беременности из-за потребности плода в глюкозе ее облегченная диффузия через плаценту увеличивается, что может сопровождаться тощаковой гипогликемией у беременной. Хотя базальный уровень инсулина меняется не всегда, его реакция на прием пищи повышена. Поскольку период полужизни ($t_{1/2}$) инсулина при беременности не меняется [71], усиление его реакции отражает усиление синтеза и секреции гормона. В результате запасы гликогена возрастают, а печеночное образование глюкозы снижается.

По мере прогрессирования беременности возрастают уровни ПЛЧ и глюкокортикоидов, и во второй ее половине развивается инсулинорезистентность [72]. По этой причине на поздних стадиях беременности прием сахара сопровождается более высоким и длительным повышением уровня глюкозы и инсулина и более выраженным подавлением секреции глюкагона, чем до беременности.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Вследствие гиперэстрогемии при беременности возрастает синтез печенью кортизолсвязывающего глобулина. Его уровень в сыворотке крови беременной удваивается, что снижает метаболический клиренс кортизола, и к 26-й неделе его содержание в сыворотке увеличивается втрое. Затем оно выходит на плато и в начале родовой деятельности вновь повышается [50, 73]. Синтез кортизола, как и концентрация свободного кортизола в плазме крови, возрастает [74]. Увеличение продукции обусловлено повышением уровня АКТГ, а также чувствительности коры надпочечников к стимулирующему действию последнего [50]. Выбросы кортизола следуют за таковыми АКТГ, и суточный ритм секреции при беременности сохраняется [73]. Несмотря на повышенный уровень свободного кортизола, признаки избытка глюкокортикоидов у беременных отсутствуют; возможно, это связано с антиглюкокортикоидными эффектами высоких концентраций прогестерона.

Под действием эстрогенов в печени возрастает синтез глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению уровней андростендиона и тестостерона независимо от их происхождения — надпочечникового или яичникового. Однако уровень свободных андрогенов не меняется или даже снижается. Скорость синтеза дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭАС) надпочечниками удваивается, но концентрация ДГЭАС в сыворотке беременной составляет всего от половины до трети его уровня до беременности, поскольку ускоряются его 16-гидроксилирование и расходование 16-гидрокси-ДГЭАС на синтез эстрогенов в плаценте. Функция мозгового слоя надпочечников при беременности не меняется; содержание катехоламинов в суточной моче, как и уровни адреналина и норадреналина (НА) в плазме крови, остаются такими же, как до беременности [75].

К счастью, гиперкортизолизм при беременности встречается редко, так как это состояние характеризуется нарушениями менструального цикла и бесплодием. Если вне беременности гиперкортизолизм чаще всего обусловлен АКТГ-синтезирующей аденомой гипофиза [76] (болезнь Кушинга), то на фоне беременности более вероятной его причиной становится первичная гиперплазия надпочечников (синдром Кушинга). Такое расхождение может быть обусловлено меньшей степенью менструальных нарушений при первичной гиперплазии надпочечников [77]. Высокий уровень кортизола при обоих состояниях способен приводить к артериальной гипертензии, сахарному диабету, преэклампсии и даже смерти женщины. Синдром Кушинга при беременности ассоциирован с 43% риском преждевременных родов и 60% риском мертворождения [50].

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

Вследствие влияния эстрогенов на печень уровень субстрата ренина в плазме крови повышается. Содержание ренина также возрастает, и повышенная его активность приводит к увеличению уровня ангиотензина II, что обуславливает 8–10-кратное возрастание синтеза альдостерона и его концентрации в сыворотке крови [50]. Максимальный уровень альдостерона, регистрируемый в середине беременности, сохраняется до родов.

Несмотря на повышенный базальный уровень компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, их реакции на изменение позы, ограничение натрия или натриевую нагрузку остаются нормальными. Повышение содержания альдостерона не сопровождается увеличением концентрации натрия в сыворотке крови, снижением концентрации калия или повышением артериального давления, что опять-таки можно объяснить повышенным содержанием прогестерона, способного вытеснять альдостерон из связи с его почечными рецепторами. Концентрация другого минералокортикоида, 11-дезоксикортикостерона, к концу беременности возрастает в 6–10 раз [21]. Это обусловлено индукцией эстрогенами экстрагландулярного 21-гидроксилирования прогестерона, синтезируемого плацентой [78].

Распространенность артериальной гипертензии среди женщин детородного возраста все время увеличивается, и сегодня это частая проблема в акушерской практике. Вне беременности для лечения при артериальной гипертензии широко используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. Эти препараты применяют, в частности, у больных сахарным диабетом, так как они замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [79]. Назначение же ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при беременности чревато маловодием, дисплазией почек и гипоплазией костей свода черепа у плода [80], поэтому препараты данной группы беременным противопоказаны. Для блокаторов рецепторов ангиотензина подобное неблагоприятное влияние на плод не описано, но их также при беременности обычно не применяют [81]. Женщин, принимающих эти средства, до беременности или в ее I триместре следует переводить на другие препараты. Наиболее изученным гипотензивным средством, которое без опасений можно

использовать при любом сроке беременности, служит метилдопа [82]. Несколько менее изучены эффекты антагониста кальция нифедипина, хотя его часто применяют при беременности; препарат, по-видимому, безопасен для плода [83]. Нередко используют и β -адреноблокаторы, но они увеличивают риск задержки роста плода [84].

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ГОРМОНЫ

Синтез половых стероидов системой «мать-плацента-плод»

Согласно классической двухклеточной модели зрелого яичника, клетки теки, превращающие холестерин в прогестерон, тестостерон и другие андрогены, лишены способности синтезировать эстрогены, так как не содержат ключевого для этого процесса фермента — ароматазы. «На помощь приходят» соседние клетки гранулезы, которые в избытке содержат ароматазу и, захватывая андрогены, быстро превращают их в эстрогены [85]. Аналогичный механизм с участием разных клеток, расположенных в различных местах, используется и при беременности, когда продукция половых стероидов резко возрастает. В образующейся системе для производства огромных количеств прогестерона и эстрогенов необходимо взаимодействие надпочечников беременной и плода между собой и с плацентой. Взаимозависимость этих органов легло в основу представления о системе «мать-плацента-плод» [86]. Эти представления отражены на рис. 1.2 [87, 88].

Плацента, подобно клеткам теки в яичнике, содержит ферменты, необходимые для синтеза прогестерона. Однако в ней очень низка активность гидроксиметилглутарил-

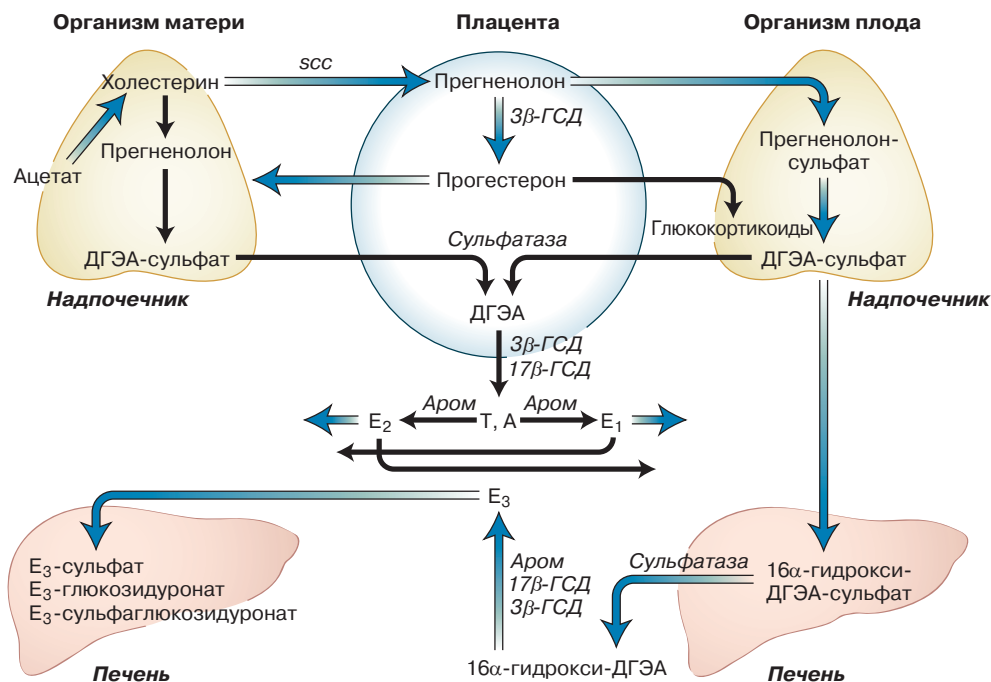


Рис. 1.2. Стероидогенез в системе «мать-плацента-плод». А — андростендион; Аром — ароматазный ферментный комплекс; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; Е₁ — эстрон; Е₂ — эстрадиол; Е₃ — эстриол; ГСД — гидроксистероиддегидрогеназа; SCC — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина; Т — тестостерон