

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Е. Н. Кириллова, Р. Л. Коршикова, Ю. В. Савочкина

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 618.1-008.6-06:616.432 (075.8)
ББК 57.1 я73
К43

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 31.10.2012 г., протокол № 2

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Белорусской медицинской академии последипломного образования П. С. Русакевич; канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета Т. А. Смирнова

Кириллова, Е. Н.
К43 Нейроэндокринные синдромы в гинекологической практике : учеб.-метод. пособие / Е. Н. Кириллова, Р. Л. Коршикова, Ю. В. Савочкина. – Минск : БГМУ, 2013. – 43 с.

ISBN 978-985-528-755-2.

Освещены современные концепции этиологии и патогенеза нейроэндокринных синдромов, представлены их клиника, диагностика, комплексные подходы к лечению.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов по дисциплине «Акушерство и гинекология».

УДК 618.1-008.6-06:616.432 (075.8)
ББК 57.1 я73

ISBN 978-985-528-755-2

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А₄ — андростендион
АКТГ — адренкортикотропный гормон
ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
ГА — гиперандрогения
ГИ — гиперинсулинемия
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды
ДГТ — дигидротестостерон
ДГЭА — дигидроэпиандростерон
ДГЭА-S — дигидроэпиандростерона сульфат
Е₁ — эстриол
Е₂ — эстрадиол
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
ИР — инсулинорезистентность
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КС — климактерический синдром
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МС — метаболический синдром
НЖО — нарушение жирового обмена
НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СЖК — свободные жирные кислоты
ССГ — секс-стероидсвязывающий глобулин
СТГ — соматотропный гормон
Т — тестостерон
Т₃ — трийодтиронин
Т₄ — тироксин
ТГ — триглицериды
ТТГ — тиреотропный гормон
УГР — урогенитальные расстройства
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФНО-α — фактор некроза опухоли α
17-КС — 17-кетостероиды
17-ОКС — 17-оксикетостероиды
17-ОНР — 17-гидроксипрогестерон
17-ОР — 17-оксипрогестерон

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 5 ч.

Проблема нейроэндокринных заболеваний в гинекологии является актуальной и необходимой в подготовке врача в связи с увеличением частоты нарушений менструального цикла, бесплодия и невынашивания беременности, которые нередко связаны с наличием синдрома поликистозных яичников и врожденной дисфункции коры надпочечников у женщин. Важными для любого специалиста являются знания вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения предменструального и климактерического синдромов, наличие которых нередко приводит к снижению качества жизни женщины.

Цель занятия. Изучить наиболее часто встречающиеся в гинекологической практике нейроэндокринные синдромы: синдром поликистозных яичников, врожденную дисфункцию коры надпочечников, эндокринные нарушения при гирсутизме и вирилизации, предменструальный и климактерический синдромы.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с порядком сбора анамнеза, организацией обследования и оказания помощи при нейроэндокринной патологии у женщин.
2. Изучить современные теории этиопатогенеза, методы диагностики и лечения основных нейроэндокринных синдромов.
3. Научиться оценивать анамнестические данные, результаты объективного и дополнительных методов обследования у женщин с нейроэндокринной патологией.
4. Овладеть практическими навыками гинекологического обследования женщин, дополнительными методами обследования.

Студент должен знать:

1. Место и роль нейроэндокринных синдромов в общей структуре гинекологической патологии.
2. Клинико-лабораторные показатели у пациенток в зависимости от варианта нейроэндокринного синдрома.
3. Этиологию, патогенез, классификацию, клинику, диагностику, дифференциальную диагностику, лечение и профилактику нейроэндокринных синдромов.
4. Основы реабилитации и диспансеризации больных с нейроэндокринными синдромами.

Студент должен уметь:

1. Собрать общесоматический и акушерско-гинекологический анамнез у пациентки с нейроэндокринным синдромом.
2. Провести общий осмотр и оценить общее состояние больной.
3. Интерпретировать результаты клинико-лабораторного обследования больных с нейроэндокринными синдромами для диагностики и дифференциальной диагностики патологического состояния.

4. Выявлять факторы риска развития нейроэндокринных синдромов.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения изучаемой темы необходимо повторить учебный материал:

– из анатомии человека: строение половых органов, надпочечников в разные возрастные периоды;

– гистологии, цитологии, эмбриологии: закладка половых органов плода, развитие половых органов, надпочечников в разные возрастные периоды;

– нормальной физиологии: физиологические изменения и функции половых органов и надпочечников в различные возрастные периоды;

– фармакологии: гормональные лекарственные средства и их влияние на организм женщины;

– эндокринологии: состояние эндокринной системы у девочек и женщин в различные возрастные периоды.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Закладка и развитие половых органов, надпочечников.

2. Строение женских половых органов и надпочечников.

3. Особенности физиологических изменений нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, обмена веществ и функционирования половых органов в различные возрастные периоды.

4. Изменения, происходящие в эндокринной системе в период становления и угасания менструальной функции.

5. Влияние гормональных препаратов на организм женщины.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Функционирование оси «гипоталамус – гипофиз – яичники – органы-мишени». Основные методы диагностики нарушения её функции.

2. Синдром поликистозных яичников: теории этиопатогенеза, методы диагностики и лечения.

3. Функционирование оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Основные методы диагностики нарушения её функции.

4. Врожденная дисфункция коры надпочечников: этиопатогенез, методы диагностики и лечения.

5. Гирсутизм и вирилизация: клинические проявления, медикаментозная коррекция.

6. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, лечение.

7. Климактерический синдром: клиника, диагностика, лечение.

Задания для самостоятельной работы студентов. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить учебный материал из смежных дисциплин. Затем нужно ознакомиться с учебным материалом учебно-методического пособия. Для того чтобы изучение темы было более осознанным, студенту рекомендуется вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе дальнейшей самостоятельной работы с дополнительной литературой или на консультации с преподавателем.

давателем. Для более углубленного изучения материала рекомендуется написание УИРС:

1. Синдром поликистозных яичников: клиника, диагностика, современные подходы к лечению.
2. Врожденная дисфункция коры надпочечников: клиника, диагностика, современные подходы к лечению.
3. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, современные подходы к лечению.
4. Климактерический синдром: клиника, диагностика, современные подходы к лечению.

Для самостоятельной работы рекомендуется:

1. Работа с учебно-методической литературой.
2. Разбор задач и клинических случаев по изучаемой теме.
3. Проведение оценки данных анамнеза, основных и дополнительных методов обследования.
4. Составление плана лечения.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — клинический симптомокомплекс, характеризующийся олиго- или аменореей, сочетающейся с эндокринными сдвигами в виде повышения уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), андростендиона (A_4) и тестостерона на фоне нормального или сниженного содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Представление о СПКЯ было сформулировано в 1935 г. Штейном и Левенталем, когда они представили свои наблюдения за 7 женщинами с аменореей, бесплодием и гирсутизмом, у которых обнаружили увеличенные яичники со множеством кист и уплотненной белочной оболочкой. В 1958 г. J. W. McArthur, F. W. Ingersole и J. Worcester описали повышенный уровень ЛГ у пациенток с СПКЯ. Позже S. Yen, P. Vela и J. Rankin (1980) подтвердили наличие повышенного уровня ЛГ и, наряду с этим, указали на увеличение концентрации тестостерона у указанных женщин. Тогда же впервые была выявлена связь синдрома с наличием инсулинорезистентности (ИР). Это открытие легло в основу теории о взаимосвязи ИР и гиперинсулинемии (ГИ) с СПКЯ.

Частота и распространенность. Частота выявления СПКЯ составляет 1,4 % от общего числа чревосечений в гинекологических стационарах. При обследовании женщин, страдающих бесплодием, частота выявления составляет от 0,6 до 4,3 %.

Этиология и патогенез. Фолликулогенез и созревание ооцитов — сложный процесс, зависящий от тесного взаимодействия клеточных и эндокринных механизмов. Фолликул представляет сложную функциональ-

ную единицу ткани яичника, обладающую 2 важнейшими качествами — способностью к развитию герминативных клеток и синтезу стероидных гормонов (рис. 1).

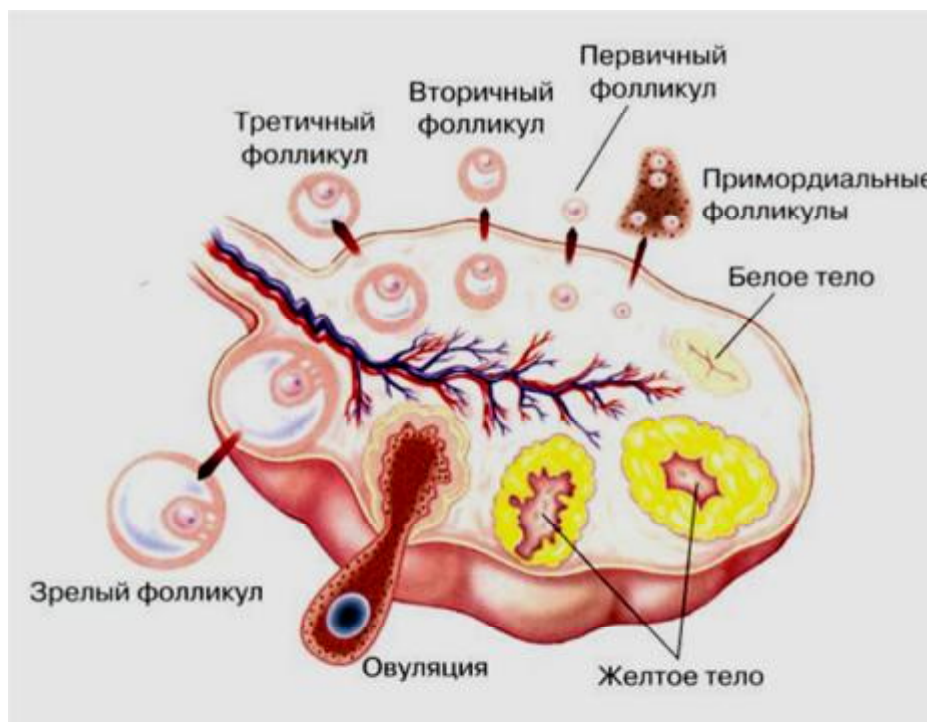


Рис. 1. Стадии развития фолликула (И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, 2007)

В яичнике фолликулы представлены 2 типами: нерастущие (примордиальные 90–95 %) и растущие. Растущие фолликулы проходят 4 стадии развития: первичные, вторичные, третичные и стадия граафова пузырька (преовуляторная). Первые 3 стадии проходят под влиянием интраовариальных факторов в отсутствие гонадотропинов, воздействие которых необходимо для достижения последней стадии созревания и овуляции. Избранные фолликулы вступают в яичниковый цикл, который состоит из 3 фаз: фолликулиновой (первые 13 дней), фазы овуляции (14-й день менструального цикла) и лютеиновой (последние 14 дней). В то же время процесс фолликулогенеза не ограничивается периодом одного менструального цикла, а занимает, по различным данным, от 85 до 200 дней.

Существует две основные теории, объясняющие рост и развитие фолликулов:

1. **Концепция порогового уровня ФСГ** (сформулированная J. Brown в 1978 г.): в конце лютеиновой фазы за счет угасания желтого тела и снижения концентрации эстрадиола (E_2) повышается концентрация ФСГ, на фоне этого происходит выбор группы из 10–20 фолликулов диаметром до 4 мм, находящихся на соответствующей стадии развития. Каждый из растущих фолликулов имеет свой индивидуальный ФСГ-порог для инициации его роста. Порог чувствительности к ФСГ зависит от содержания рецепто-

ров к указанному гормону. При недостаточной концентрации ФСГ фолликул подвергается атрезии.

2. **Концепция ФСГ-ворот, или ФСГ-окна.** Концепция была выдвинута с целью подчеркнуть роль пика концентрации ФСГ для выбора доминантного фолликула. Время, в течение которого нужно превысить пороговую концентрацию ФСГ, называют ФСГ-окном. Доминантный фолликул по мере роста и развития становится более чувствительным к ФСГ. При этом он продуцирует большое количество эстрогенов и ингибина В, которые тормозят развитие других фолликулов. Таким образом, выбор доминантного фолликула находится в прямой зависимости от концентрации ФСГ и ЛГ.

При СПКЯ указанный процесс не нарушен, однако, как только один из фолликулов достигает в размере 5 мм, активизируются процессы выбора доминантного фолликула. При достижении им 8–10 мм в диаметре блокируется процесс созревания выбранного фолликула и подавляются механизмы дегенерации невыбранных фолликулов, что не позволяет избранному фолликулу стать доминантным. В результате происходит преждевременное созревание ооцитов либо овуляция преждевременно созревшей яйцеклетки (P. Nughendsen, 1982; D. Mason, 2001).

Обобщив опубликованные данные, можно выделить несколько основных концепции патогенеза СПКЯ и снижения репродуктивной функции при его наличии. В основе одной из них лежит нарушение процессов созревания ооцитов под влиянием повышенного содержания ЛГ в фолликулиновой фазе. Другая точка зрения базируется на значении гиперандрогении (ГА) в нарушении процессов имплантации и развития эмбриона. Учитывая преимущества и недостатки обеих гипотез, следует акцентировать внимание на том, что именно повышение содержания ЛГ, которое встречается у 40–80 % женщин, или нарушение ритма его секреции при СПКЯ является основной причиной невынашивания и снижения фертильности.

Существует несколько теорий, объясняющих повышение уровня ЛГ. Согласно *«яичниковой теории»*, в основе патогенеза СПКЯ лежат нарушения дифференцировки клеток гранулы и снижение уровня ФСГ или/и отсутствие первого пика ФСГ в периферической крови на 3-й и 5-й дни менструального цикла. Наряду с этим гиперсекреция ЛГ и нарушение ритма его секреции ведет к усилению пролиферативной активности клеток внутренней теки и стромы яичника и, как следствие, к усилению синтеза андрогенов. Клиническим проявлением указанных процессов является кистозная атрезия антральных фолликулов.

«Центральная теория» развития СПКЯ базируется на роли избыточного синтеза андрогенов надпочечниками в период адренархе. Адренархе — период роста и развития, когда происходит значительное увеличение секреции надпочечниковых андрогенов — ДГЭА, ДГЭА-S, А₄, что совпадает с ранними стадиями полового созревания. При достижении кри-

тической массы тела (особенно при превышении ее нормы) увеличивается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены и, соответственно, возрастает их уровень (в первую очередь, эстриола (E_1)). Под влиянием эстрогена происходит гиперсенсбилизация гонадотрофов гипофиза к действию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), изменяется частота и амплитуда его секреции. Это приводит к усилению выработки биологически активного ЛГ, нарушению соотношения ЛГ/ФСГ и относительной недостаточности ФСГ, что влечет за собой снижение активности ФСГ-зависимой ароматазы и развитию ГА с последующим развитием гиперплазии яичников. Возникшая ГА, с одной стороны, препятствует нормальной дифференцировке фолликулов и способствует развитию кистозной атрезии, с другой — возросший пул андрогенов подвергается периферической конверсии в E_2 , что еще больше подавляет секрецию ФСГ и замыкает порочный круг.

Особое место занимает «надпочечниковая теория» возникновения СПКЯ, в основу которой взяты предположения о первичном ферментном дефекте стероидогенеза в надпочечниках, препятствующих нормальному синтезу эстрогенов в яичниках.

Однако принципиально новый взгляд на этиопатогенез заболевания был высказан Achard и Thieris в 1921 г. и позже дополнен другими исследователями. При интактной поджелудочной железе и наличии у женщины генетически детерминированной ИР, компенсаторно возникает ГИ. Отсутствие рецепторов к инсулину в яичниках приводит к опосредованному стимулирующему влиянию инсулина (через инсулиноподобный фактор роста (ИФР) II) на продукцию андрогенов яичниками, приводя к увеличению их синтеза. Повышение концентрации андрогенов вызывает атрезию фолликулов и элиминацию эстроген- и прогестерон-продуцирующих клеток гранулезы, с последующей гиперплазией тека-клеток и лютеинизацией интерстициальной ткани яичника. Поэтому стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется ГА, которая может сочетаться с развитием диабета II типа. Исследования показателей инсулина, ИФР, соматотропного гормона (СТГ) и их корреляции с уровнями гонадотропинов и андрогенов у женщин с СПКЯ, проведенные V. Insler (1993) и R. L. Posenfeld et al. (1990), позволили обосновать 2 гипотезы развития СПКЯ: у пациенток, страдающих ожирением, и у женщин без нарушений жирового обмена. У пациенток с ожирением ГИ вызывает избыточную продукцию андрогенов, обусловленную рецепторным воздействием ИФР-II, совместно с ЛГ, что вызывает повышение активности цитохрома P450c17 α , являющегося основным ферментом, контролирующим биосинтез андрогенов.

У пациенток с нормальной массой тела на первый план выходят гормональные изменения в виде относительного повышения концентрации СТГ, что в сочетании с повышенным уровнем ЛГ также стимулирует синтез андрогенов. Увеличение концентрации андрогенов ассоциировано с

нарушением гонадотропной функции гипофиза, что влечет за собой типичные для СПКЯ морфологические изменения. Для объяснения, почему не у всех пациенток с ожирением и ГИ возникает ГА и СПКЯ, выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему влиянию инсулина на синтез андрогенов в яичнике.

Классификация СПКЯ. С момента первого описания СПКЯ было предпринято множество попыток его классификации.

В 1982 г. Б. И. Железнов, исследуя морфологическое строение яичников при СПКЯ, выделил 2 формы:

– первичные (истинные), или болезнь поликистозных яичников (БПКЯ);

– вторичные, или синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

В дальнейшем такое разделение нашло применение и в клинической практике.

Ряд других исследователей выделяет 3 формы СПКЯ (Р. Е. Hughe-sodon, 1982; С. Giling-Smith et al., 1994):

1. Типичная, или синдром Штейна–Левенталя — яичниковая форма, обусловленная первичным ферментативным дефектом яичника.

2. Сочетанная форма овариальной и надпочечниковой ГА.

3. Центральная, или диэнцефальная, форма с выраженными нарушениями гипоталамо-гипофизарных отношений.

В дальнейшем были предложены другие варианты классификации, но до настоящего времени не удается создать классификацию СПКЯ, которая может объективно отражать этиопатогенетические моменты и клиническую картину заболевания.

Диагностика СПКЯ. Для диагностики данной патологии в разные временные периоды использовались различные критерии, что вызывало сложность изучения патогенетических и эпидемиологических данных. В 1990 г. конференцией Национального института здоровья США были приняты рекомендации, указывающие на необходимость включения биохимических и клинических критериев в протокол диагностики СПКЯ.

Обсуждение спорных вопросов диагностики закончилось в 2003 г. официальным утверждением диагностических критериев, рекомендованных в клинической практике (табл. 1).

Таблица 1

Диагностические критерии СПКЯ

| Рекомендации НИИ (Национальный институт здоровья США), 1990 г. — 1 или 2 критерия | Роттердамский консенсус 2003 г. — 2 из 3 критериев |
|---|--|
| 1. Хроническая ановуляция | 1. Олиго- или ановуляция |
| 2. Клиническая или биохимическая ГА | 2. Клиническая или биохимическая ГА |
| | 3. Поликистозные яичники |

Согласно Международному консенсусу 2007 г., к УЗ-критериям СПКЯ относят:

- 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2–9 мм;
- увеличение овариального объема $> 10 \text{ см}^3$ (при наличии доминантного фолликула $> 10 \text{ мм}$ или желтого тела необходимо повторить исследование во время следующего менструального цикла);
- наличие округлой формы яичников (увеличение соотношения ширина/длина $> 0,7$);
- уменьшение соотношения ширина матки/длина яичников < 1 ;
- периферическое расположение фолликулов;
- повышенная эхогенность стромы яичников;
- увеличение площади стромы яичников на поперечном срезе;
- увеличение яичниково-маточного индекса $> 3,5$.

Так как СПКЯ является «диагнозом исключения», опровергнуть заболевание, имитирующее СПКЯ, можно с помощью дополнительных тестов. Как правило, учитывают уровень 17-ОР (неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН)); уровень пролактина (гиперпролактинемия); уровень тиреотропного гормона (ТТГ) (нарушение функции щитовидной железы) и ДГЭА-S (опухоль надпочечников). Диагноз СПКЯ окончательно устанавливается с учетом уровня ЛГ, ФСГ и E_2 на 2–3-й день медикаментозно вызванной менструации.

Дифференциальная диагностика со вторичными мультикистозными яичниками. Вторичные мультикистозные (поликистозные) яичники встречаются при ряде патологических состояний: нормо- и гипогонадотропной аменорее, гиперпролактинемии, ВДКН, гиперкортицизме и т. д.

Вторичные поликистозные яичники могут верифицироваться у девочек в период становления менструальной функции как вариант нормы (Т. А. Назаренко, 2005). Данные изменения яичников также характерны для молодых женщин астенического телосложения с длинным овуляторным менструальным циклом (с пролонгированной I фазой и относительной ГА). В дальнейшем возможно развитие метаболического синдрома (МС), снижение уровня эстрогенов.

Лечение СПКЯ. В основе терапии СПКЯ лежит принцип восстановления нарушенной функции яичников, то есть устранение ановуляции, что приводит к снижению ГА и восстановлению фолликулогенеза (рис. 2).

Основываясь на современных принципах патогенеза СПКЯ терапия указанной патологии у женщин с ожирением прежде всего направлена на снижение массы тела с помощью рационального питания и адекватной физической нагрузки. Рекомендуется низкокалорийная диета в пределах 1500–2200 ккал/сут, с ограничением жиров, легкоусвояемых углеводов, соли (до 3–5 г в сут).

С целью снижения веса возможно использование Орлистата (селективно угнетает желудочно-кишечные липазы) — по 120 мг (до 3 капсул в

сутки), длительностью не менее 6 мес. Этот препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей, тем самым создавая дефицит энергии.

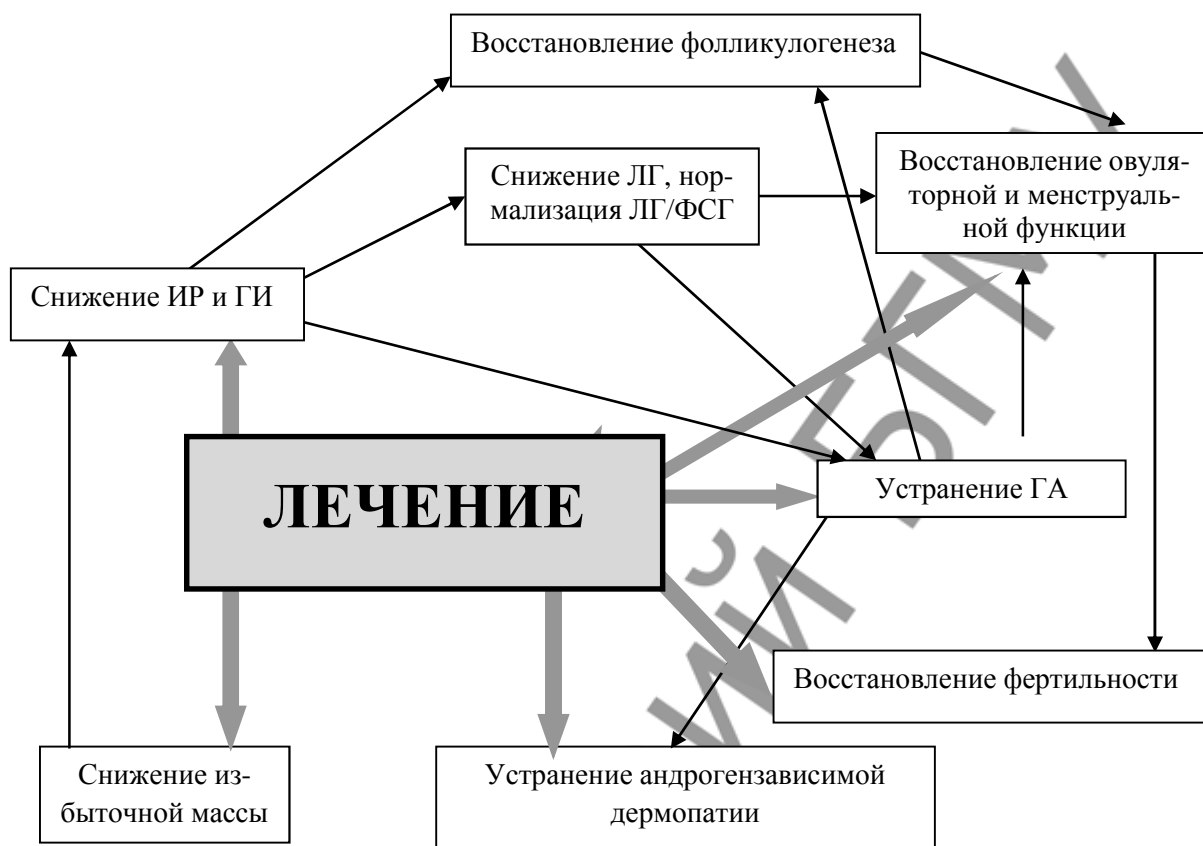


Рис. 2. Основные направления патогенетической терапии при СПКЯ (И. И. Дедов, А. А. Пищулин, Е. А. Карпова, 2007)

Снижение веса на 6–8 кг ведет к уменьшению ИР и ГИ и, как правило, к восстановлению ритма менструаций. Снижение объема жировой ткани уменьшает концентрацию метаболического эстрогена и сенсбилизацию гонадотрофов гипофиза к гонадолиберину. Но при этом часто сохраняется ановуляция и гиполютеизм.

Для устранения ИР и ГИ широкое применение нашли препараты группы сенситайзеров: метформин (Сиофор) и глитазоны (пиоглитазоны). Сиофор применяют по схеме, постепенно доводя кратность приема до 3 раз в сутки с максимальной суточной дозой 2500 мг. Эффективность применения Сиофора, по литературным данным, составляет 87 % (Т. А. Зыкова, 2001). Также используются препараты группы тиазидионидов.

Для лечения симптомов ГА при СПКЯ используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые содержат этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента. Эстрогенный компонент независимо от дозы подавляет синтез ЛГ, и андрогенов, а также увеличивает уровень гло-

булина, связывающего половые стероиды (ГСПС), снижая фракцию биодоступного тестостерона (Т). Однако указанная группа препаратов, по мнению многих отечественных и зарубежных авторов, не обладает терапевтическим эффектом, а лишь приводит к искусственному замещению менструального цикла.

Ключевым моментом является выбор прогестина, входящего в состав КОК. Максимальным антиандрогенным эффектом обладают ципротерона ацетат, норгестрел и левоноргестрел. В настоящее время в практике используется препарат Диане-35 (комбинация этинилэстрадиола 0,035 мг с ципротерона ацетатом (2 мг)), который является препаратом выбора при СПКЯ. Кроме антиандрогенного, препарат обладает выраженным антигонадотропным и гестагенным эффектами. Длительность приема — не менее 9 мес. При резко выраженной андрогензависимой дермопатии используют комбинацию Диане-35 с Андрокуром по 10 мг/сут (возможно увеличение дозы до 100 мг/сут). Андрокур применяется в первую фазу менструального цикла: 10 мг/сут с 1-го по 15-й день приема Диане-35 или по 50–100 мг/сут с 1-го по 10-й день приема Диане-35.

Для нивелирования симптомов гиперандрогенемии часто используется спиронолактон — антагонист альдостерона. Чаще всего он применяется в дозе 100 мг/сут, более высокие дозы (200–300 мг/сут) используются при ожирении и выраженном гирсутизме. Однако при непрерывном применении спиронолактона могут возникать прорывные кровотечения, поэтому И. И. Дедовым было предложено его применение во 2-ю половину менструального цикла, что не снижает его антиандрогенную активность. В терапевтических дозах максимальный эффект достигается через 6 мес. и выражается в снижении степени выраженности гирсутизма на 30 %.

За рубежом широкое применение нашел Флутамид — мощный нестероидный препарат исключительно антиандрогенного действия. Основной метаболит Флутамида — 2-гидроксифлутамид — блокирует связывание дигидротестостерона (ДГТ) с собственными рецепторами андрогенов. В высоких дозах препарат может подавлять синтез и ускорять метаболизм андрогенов. В сравнительных рандомизированных исследованиях доказано, что 6-го месячный курс терапии приводит к нивелированию 80 % проявлений гирсутизма. Флутамид применяется в дозе 500 мг/сут, продолжительность лечения составляет от 6 до 12 мес. В Республике Беларусь использование препарата ограничено из-за выраженных побочных эффектов.

Финастерид — конкурентный ингибитор 2-го типа 5 α -редуктазы. Существует две формы 5 α -редуктазы: 1-й тип преимущественно расположен в коже, 2-й тип — в предстательной железе и репродуктивных органах. Финастерид блокирует активность 5 α -редуктазы 2-го типа. Эффективность препарата сопоставима с действием спиронолактона.

Указанные методы медикаментозного воздействия должны приводить к снижению проявлений ГА, но не к восстановлению овуляторного

менструального цикла и фертильности у больных. Следующим этапом лечения является восстановление овуляции, а цель терапии ановуляторного бесплодия — зачатие, максимально приближенное к естественному: индукция развития единственного фолликула, овуляция, наступление и развитие одноплодной беременности. Лечение ановуляторного бесплодия может проводиться как в виде монотерапии, так и в комбинации с вспомогательными репродуктивными технологиями при смешанных формах бесплодия.

К препаратам первой линии для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ относится кломифена цитрат, являющийся селективным модулятором эстрогеновых рецепторов с одной стороны и антиэстрогеном — с другой. То есть препарат сочетает в себе два противоположных действия: выраженное — антиэстрогенное и слабое — эстрогенное. Кроме этого, он также обладает прогестагенным, кортикотропным, андрогенным и антиандрогенным эффектами.

Механизм действия кломифена цитрата хорошо изучен и основывается на его способности связываться с рецепторами эстрогенов на всех уровнях репродуктивной системы. Конкурентное взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами проявляется падением уровня собственных эстрогенов и как ответной реакцией — усилением выработки ГнРГ, который стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. Они, в свою очередь, вызывают рост и созревание фолликулов в яичниках, и, соответственно, синтез эстрогенов клетками гранулезы растущих фолликулов. К моменту появления зрелых фолликулов (4–5-й день после отмены кломифена цитрата) уровень эстрогенов достигает преовуляторных значений, индуцирующих высвобождение ЛГ с последующей овуляцией.

Хирургический метод лечения СПКЯ был одним из первых в арсенале врачей, и его первооткрывателями являются I. Stein и M. Levental (1935). Современные исследования показали, что для проведения клиновидной резекции яичников необходим целенаправленный отбор пациенток. Критериями отбора являются: увеличение объема яичников больше 10 см^3 , увеличение объема стромы яичника, характерное расположение фолликулов в виде «ожерелья», высокий уровень ЛГ или андрогенов.

Различают следующие методы оперативного вмешательства:

1. Лапароскопическая биопсия — клиновидная резекция одного или нескольких участков ткани яичников, что приводит к уменьшению его объема до нормальных размеров.

2. Диатермокоагуляция — термокоагуляция яичников при помощи нагреваемого электрическим током манипулятора, в ходе которой выполняются до 15 насечек, электрод погружается в ткань яичника на 7–10 мм.

3. Электрокоагуляция — принципиально не отличается от диатермокоагуляции. Монополярным электродом выполняются 4–20 отверстий глу-

биной 3–15 мм. Использование биполярного электрода имеет недостаток — обугливание тканей из-за высокого температурного режима.

4. Лазерная вапоризация — испарение ткани под воздействием лазера.

5. Демедулляция — удаление преимущественно стромальной ткани яичника с последующей коагуляцией поля оперативного вмешательства. Преимуществом метода является сохранение фолликулярного аппарата яичников.

По данным В. М. Здановского (2000) и Д. М. Джабраиловой (2002), снижение уровней Т и ЛГ происходит в послеоперационном периоде уже на 7–12-е сут, а овуляторный менструальный цикл регистрируется через 3 мес. от момента операции. Если же в течение указанного времени не происходит восстановление овуляторного менструального цикла, то целесообразно применение стимуляции овуляции, так как, по мнению многих авторов, возможность наступления беременности ограничена 6–12 мес. от момента хирургического лечения.

Демонстрируя эффективность хирургических методов лечения, исследователи попытались объяснить механизмы достижения положительного эффекта. N. Armar et al. (1993) полагают, что удаление патологически измененной части яичников приводит к снижению уровня андрогенов, что подтверждается снижением их концентрации после операции. Кроме того, было отмечено снижение концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ после оперативного вмешательства, что также создает благоприятные условия для овуляции.

СПКЯ является состоянием, формирующимся в период пубертата и сопровождающим больную в течение всей жизни. Поэтому все методы лечения должны быть направлены на достижение беременности и коррекцию эндокринных и метаболических расстройств.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Наиболее частой причиной нарушения синтеза андрогенов в надпочечниках является **врожденная дисфункция коры надпочечников** вследствие генетически детерминированных повреждений ферментных систем. В литературе встречается синоним ВДКН — адреногенитальный синдром (АГС). Форму заболевания обуславливает степень недостаточности кортикостероидов.

Частота и распространенность. В большинстве популяций частота рождения детей с классической формой ВГКН составляет от 1 : 7255 до 1 : 15 472, достигая в отдельных генетических изолятах (эскимосы Аляски) 1 : 282. Средняя заболеваемость среди всего населения земли составляет 1 : 14 500 новорожденных, в частности, среди белого населения — 1 : 13 500. Среди женщин с вирилизацией поздняя форма ВГКН встречается

ся, по данным разных авторов, с частотой от 1–3 до 8,3–9 % случаев, у женщин с гирсутизмом и олигоменореей — 15,2 %, среди детей с преждевременным половым развитием — 6,6 %.

Этиология и патогенез. В основе патогенеза всех форм ВДКН лежит нарушение синтеза кортизола. При этом по механизму отрицательной обратной связи увеличивается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ), обуславливающая двустороннюю гиперплазию коры надпочечников. Кроме того, избыток АКТГ приводит к усилению стероидогенеза. При этом возрастает уровень тех стероидов, которые образуются на этапах, предшествующих заблокированному, и тех, путь синтеза которых минует заблокированный этап (в основном, андрогенов).

Наиболее частой (90–95 %) является недостаточность 21-гидроксилазы (цитохром P450c21). Дефицит 21-гидроксилазы в зависимости от степени выраженности ферментного дефекта подразделяется на *классические формы* ВДКН: сольтеряющая (осложненная), простая (неосложненная, вирильная), и *неклассические формы*: поздняя (стертая), которая в зависимости от проявления клиники может быть препубертатной, пубертатной и постпубертатной.

Сольтеряющая форма при рождении девочки проявляется интерсексуальным строением наружных гениталий при наличии женского генотипа и нормального строения внутренних половых органов. Выраженность клинических проявлений зависит от степени ферментного дефекта и от того, на каком этапе развития зародыша появилась ГА. В случае тяжелого дефицита 21-гидроксилазы у больных может развиваться клиника криза острой надпочечниковой недостаточности: появляются срыгивания, не связанные с приемом пищи, жидкий стул, выраженное обезвоживание, потеря массы тела. В дальнейшем присоединяются расстройства микроциркуляции (гипотония, тахикардия). Без лечения ребенок может погибнуть от нарушения водно-электролитного баланса.

В первые годы жизни дети с данным заболеванием опережают в росте сверстников, происходит увеличение мышечной массы, степени выраженности гирсутизма, появляются акне, характерно более раннее половое развитие. В связи с быстрым развитием зон роста он останавливается, поэтому для больных характерен невысокий рост. У девушек отмечается позднее менархе, нарушения менструального цикла или отсутствие менструаций. Довольно часто девочкам проводится хирургическая коррекция наружных половых органов при рождении или в подростковом возрасте.

Некоторые молодые женщины с ВГКН имеют клинические проявления, сходные с СПКЯ: кисты в яичниках по данным УЗИ, ановуляция, нерегулярные кровотечения.

Гормональные исследования крови выявляют повышение уровня АКТГ, надпочечниковых андрогенов, снижение содержания кортизола и

альдостерона. Патогномоничным является повышение 17-ОНР в крови в 10–500 раз по сравнению с нормой. При определении метаболитов надпочечниковых стероидов в моче выявляется повышение уровня 17-КС (метаболиты надпочечниковых андрогенов), снижение уровня 17-ОКС (метаболиты глюкокортикоидов).

Вирильная форма характеризуется менее выраженной недостаточностью 21-гидроксилазы. Среди гормональных нарушений на первый план будет выходить избыток надпочечниковых андрогенов (А₄, ДГЭА-S), проявляющийся интерсексуальным строением наружных половых органов при рождении.

Более стертые проявления часто приводят к более поздней диагностике вирильной формы ВГКН, которая у 50 % больных диагностируется в возрасте старше 4–5 лет.

В отсутствие лечения для этих девочек характерно ускоренное физическое развитие, преждевременное половое созревание по гетеросексуальному типу. Ускорение роста отмечается с 2–3 лет, с наибольшим ростовым скачком в 3–8 лет. К 8–13 годам происходит закрытие зон роста, что приводит к раннему его прекращению. Окончательный рост нелеченных больных составляет 120–160 см.

При вовремя начатом лечении (1,5–2 года) у детей с этой формой ВГКН физическое и половое развитие не отличается от сверстников.

Неклассическая (стертая, поздняя) форма является результатом негрубых дефектов генов и протекает с сохранением 40–80 % активности соответствующих ферментов.

При этой форме превалируют симптомы ГА, которые могут быть чрезвычайно variabelны.

Как правило, у детей отсутствуют симптомы постнатальной вирилизации. При рождении наружные половые органы девочки сформированы по женскому типу. В редких случаях возможны небольшое увеличение клитора и высокая задняя спайка на промежности, формирующая воронкообразный вход во влагалище. У детей обоего пола наиболее частым симптомом является раннее появление лобкового и аксиллярного оволосения. Отмечается также небольшое ускорение скорости роста и костного созревания, часто появляются акне, гирсутизм. У девушек возможны нарушения менструальной функции (олигоменорея, гипоменорея, аменорея), формирование поликистозных яичников, что нередко приводит к бесплодию и невынашиванию.

Среди гормональных маркеров поздней формы ВГКН — выявление повышения сывороточного 17-ОНР.

Клинико-anamnestические характеристики и данные гормонального и инструментального обследования больных с ВДКН представлены в табл. 2 и 3.

Клинико-anamnestические характеристики больных с ВДКН

| Этапы обследования | Результаты |
|-------------------------|---|
| Анамнез | Указание на наличие в семье гирсутизма, нарушений менструального цикла, позднего менархе, бесплодия, невынашивания беременности, врожденных пороков развития, мертворожденных, ранней неонатальной смертности неясной этиологии. Указания на наличие у пациентки нарушений последовательности развития вторичных половых признаков (раннее адренархе, быстрый рост в пубертатном периоде, позднее менархе), нарушения менструального цикла, связь нарушений менструального цикла со стрессом, сезонность нарушений, нарушения репродуктивной функции — бесплодие, невынашивание беременности по типу неразвивающейся. Хронология появления клинических признаков гиперандрогении, связь с менархе, нарушениями цикла, колебаниями веса, темп развития вирилизации |
| Осмотр | Оценка выраженности гирсутизма, выявление акне, жирной кожи, себореи, особенности распределения жировой ткани, ИМТ, морфограммы полос растяжения, гиперпигментаций трущихся поверхностей, особенностей развития вторичных половых признаков |
| Гинекологический осмотр | Выявление гипертрофии клитора, уrogenитального синуса, гипоплазии малых и больших половых губ, гипоплазии матки, двухстороннего увеличения яичников |

Таблица 3

Данные гормонального и инструментального обследования

| Исследование | Результаты |
|--|--|
| Гормональное исследование | Выявление в крови повышенных концентраций Т, ДГЭА, ДГЭА-S, 17-ОН, 17-КС в моче, ССГ, свободного Т, 5 α -редуктазы. Увеличение ЛГ/ФСГ > 2,5, гиперпролактинемия, гиперкортицизм (увеличение концентрации кортизола, АКТГ), ановуляция, НЛФ, гормональные диагностические пробы (дексаметазоновая, проба с АКТГ, исследование суточного ритма гормонов) |
| Ультразвуковое исследование | Выявление ПКЯ, гиперплазии коры надпочечников, опухоли яичников или надпочечников. |
| Компьютерная томография, МРТ, рентгенография кистей | Выявление опухолей яичников или надпочечников. Определение костного возраста |
| Глюкозотолерантный тест | Выявление ИР |
| Электроэнцефалография | Выявление диэнцефальных нарушений. |
| Медико-генетическая консультация | Выявление АГС, прогноз в отношении репродуктивного здоровья, исследование фенотипа HLA, пренатальная диагностика |
| Лапароскопия и гистологическое исследование биоптатов яичников | Выявление СПКЯ, гипертекоза, опухоли яичников |

Лечение. Основная цель терапии — подавление избыточной секреции АКТГ и, как следствие, нормализация продукции андрогенов надпочечниками.

Всем больным проводится пожизненная заместительная терапия препаратами глюкокортикоидов (гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон, дексаметазон), при сольтеряющей форме — дополнительно минералокортикоидами (9-фторкортизон) в индивидуально подобранных дозах.

При выраженном гирсутизме и нарушениях менструальной функции показан прием препарата Диане-35 в сочетании с Андрокуром 10.

ГИРСУТИЗМ И ВИРИЛИЗАЦИЯ

Гирсутизм — наличие у женщин избыточного роста терминальных волос, распределяющихся по мужскому типу.

Частота и распространенность. Распространенность гирсутизма в различных этнических группах достигает 5–10 %.

Этиология и патогенез. Ведущую роль в развитии указанного симптома играют андрогены, под влиянием которых в волосяных фолликулах инициируется рост терминальных волос. Андрогены продлевают фазу активности волосяного фолликула, увеличивают диаметр стержня волоса, усиливают его пигментацию и функцию сальных желез. Так как большинство фолликулов пушковых волос относительно нечувствительны к андрогенам, необходима длительная стимуляция высокой концентрацией этих гормонов, чтобы развился гирсутизм.

Увеличение содержания циркулирующих андрогенов у женщин происходит вследствие избыточного образования этих гормонов в яичниках, надпочечниках, неонадных образованиях (например, опухолях). Два состояния — СПКЯ и идиопатический гирсутизм — причины развития гирсутизма в 95 % случаев.

Идиопатический гирсутизм развивается у женщин с нормальным количеством циркулирующих андрогенов надпочечников и яичников, что бывает результатом усиления активности 5 α -редуктазы в комплексе «волосяной фолликул — сальная железа». Идиопатический гирсутизм часто носит семейный характер. Различиями в активности 5 α -редуктазы можно объяснить



Рис. 3. Распределение зон андрогензависимого роста волос (Д. Ферриман, Дж. Голлвей, 1961)

большинство расовых и этнических особенностей плотности роста волос и их распределение по телу как у мужчин, так и у женщин.

Интенсивность роста волос определяют в баллах от 1 до 4 в 9 андрогензависимых зонах (общее количество баллов 36) (рис. 3).

Степень гирсутизма оценивают по шкале Ферримана — Голлвея (табл. 4).

Таблица 4

Шкала количественной характеристики гирсутизма (по Д. Ферриману, Дж. Голлвею, 1961)

| Зона | Баллы | Описание |
|----------------------|------------|--|
| Верхняя губа | 1 | Отдельные волосы на наружном крае |
| | 2 | Небольшие усики на наружном крае |
| | 3 | Усы, распространяющиеся до половины расстояния до средней линии верхней губы |
| | 4 | Усы, достигающие средней линии |
| Подбородок | 1 | Отдельные волосы |
| | 2 | Отдельные волосы и небольшие скопления |
| | 3, 4 | Сплошное покрытие волосами, редкое или густое |
| Грудь | 1 | Волосы вокруг сосков |
| | 2 | Волосы вокруг сосков и на груди |
| | 3 | Слияние этих зон покрытием $\frac{3}{4}$ поверхности |
| | 4 | Сплошное покрытие |
| Спина | 1 | Разрозненные волосы |
| | 2 | Много разрозненных волос |
| | 3, 4 | Сплошное покрытие волосами, густое или редкое |
| Поясница | 1 | Пучок волос на крестце |
| | 2 | Пучок волос на крестце, расширяющийся в стороны |
| | 3 | Волосы покрывают $\frac{3}{4}$ поверхности |
| | 4 | Сплошное покрытие волосами |
| Верхняя часть живота | 1 | Отдельные волосы вдоль средней линии |
| | 2 | Много волос вдоль средней линии |
| | 3, 4 | Покрытие волосами половины или всей поверхности |
| Нижняя часть живота | 1 | Отдельные волосы вдоль средней линии |
| | 2 | Полоса вдоль средней линии |
| | 3 | Широкая лента полос вдоль средней линии |
| | 4 | Рост волос в виде римской цифры V |
| Плечо | 1 | Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности |
| | 2 | Более обширное, но не полное покрытие |
| | 3, 4 | Сплошное покрытие волосами, редкое или густое |
| Бедро | 1 | Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности |
| | 2 | Более обширное, но не полное покрытие |
| | 3, 4 | Сплошное покрытие волосами, редкое или густое |
| Предплечье | 1, 2, 3, 4 | Сплошное покрытие волосами дорсальной поверхности: 2 балла — для редкого и +2 балла — для густого покрытия |
| Голень | 1 | Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности |
| | 2 | Более обширное, но не полное покрытие |
| | 3, 4 | Сплошное покрытие волосами, редкое или густое |

Путем подсчета баллов определяют гирсутное число, которое является достаточно информативным клиническим маркером гиперандрогении. Суммарное число баллов до 7 соответствует нормальному оволосению, 8–12 баллов — пограничному оволосению, более 12 баллов характеризует гирсутизм.

Гирсутное число легко позволяет определить степень андрогенизации пациентки и хорошо дополняет методы лабораторной диагностики.

ГА обуславливает появление андрогенной дермопатии различной степени выраженности. Самым ярким ее проявлением является акне. Дермопатия создает значительные психологические трудности для пациентки, а воспалительные формы акне могут сопровождаться перифокальным воспалением и после разрешения оставлять пигментированные пятна и рубцы. Степень тяжести угревой сыпи принято оценивать исходя из количества высыпаний на одной стороне лица. В практической деятельности достаточно выделения трех степеней тяжести: легкая, средняя и тяжелая.

Андрогенная алопеция — надежный маркер тяжелой ГА и основание для поиска стромального текоматоза или андрогенпродуцирующей опухоли. Для андрогенной алопеции характерно выпадение волос в лобно-теменных зонах, что является отличительной особенностью от другой эндокринной патологии, где алопеция проявляется диффузным выпадением волос (рис. 4).



Рис. 4. Классификация андрогенной алопеции у женщин по стадиям (Е. Ludwin, 1977):
а — I стадия; б — II стадия; в — III стадия

Вирилизация — состояние, которое подразумевает формирование мужских черт в облике больной и быстрое прогрессирование гирсутизма, а также является явным признаком значительного избытка андрогенов. Различают следующие признаки вирилизации: акне; андрогенная алопеция; гипоплазия молочных желез; гирсутизм; дефеминизация фигуры; клиторомегалия; увеличение мышечной массы.

Клиторомегалия является важным свидетельством вирилизации: длина клитора, превышающая 10 мм свидетельствует о длительной гипе-

рандрогении и о необходимости уточнения источника продукции андрогенов.

Лечение. Тактика ведения женщин с гирсутизмом направлена на выявление причины заболевания и коррекцию состояния. При ГА яичникового генеза эффекта можно достичь или подавлением функции яичников, что приведет к снижению образования ими андрогенов, или при помощи специфической антиандрогенной терапии.

Подавление функции яичников. У женщин, ГА которых связана с наличием СПКЯ и не желающих беременеть, можно использовать КОК. Последние оказывают различные эффекты: 1) подавление секреции гонадотропинов; 2) уменьшение секреции андрогенов яичниками; 3) увеличение в печени синтеза глобулина, связывающего андрогены; 4) ингибирование связывания дигидротестостерона (ДГТ) с рецепторами андрогенов в комплексе «волосяной фолликул – сальная железа».

Антиандрогенная терапия может быть общей или специфической. Для лечения применяются следующие препараты:

1. Спиринолактон — антагонист альдостерона — имеет значительное структурное сходство с Т, может нормализовать циклическую функцию яичников при СПКЯ. Спиринолактон подавляет активность ферментного комплекса P450c17, необходимого для образования предшественников половых гормонов в надпочечниках и яичниках. Также он связывается с рецепторами андрогенов в волосяных фолликулах и тем самым препятствует связыванию и дальнейшим эффектам ДГТ.

2. Ципротерон — антиандроген со свойствами антагониста гонадотропных гормонов. При лечении гирсутизма у женщин с помощью данного препарата в комбинации с дексаметазоном также восстанавливается циклическая функция половой сферы. Ципротерон уменьшает синтез андрогенов в яичниках вследствие снижения выброса гонадотропинов, подавляет активность 5 α -редуктазы в коже и конкурентно ингибирует связывание ДГТ с рецепторами андрогенов в волосяном фолликуле.

3. Флутамид — высокоактивный антиандроген нестероидной структуры, не имеющий прогестинной, эстрогенной, глюкокортикоидной или антигонадотропной активности.

4. Финастерид — селективный конкурентный ингибитор 5 α -редуктазы. Препарат уменьшает количество доступного ДГТ, стимулирующего чувствительные клетки матрикса длинных волос.

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Предменструальный синдром (ПМС, синдром предменструального напряжения) — циклический клинически полиморфный симптомокомплекс, наступающий за 2–3 дня и более до менструации и чередующийся с

периодом ремиссии, связанной с наступлением менструации. Проявляется нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями.

Частота и распространенность. Частота ПМС не зависит от этнических различий и составляет в популяции, по данным различных авторов, от 5 до 50 %. Наиболее часто синдром встречается у женщин с регулярным овуляторным циклом, однако может наблюдаться и при ановуляции. С возрастом частота ПМС увеличивается.

Классификация. Клинические формы:

1. **Нервно-психическая.** Проявляется раздражительностью, плаксивостью, депрессией, слабостью, обидчивостью, агрессивностью, сонливостью. Может сопровождаться умеренно выраженным онемением рук, метеоризмом, нагрубанием молочных желез.

2. **Отечная.** Проявляется резко выраженным нагрубанием молочных желез, отеком лица, голеней, кистей рук. Может отмечаться вздутие живота, увеличение массы тела, зуд кожи. Наблюдается задержка жидкости во вторую фазу цикла, однако у 25 % женщин диурез остается положительным, что связано с перераспределением жидкости в тканях.

3. **Цефалгическая.** Характеризуется различными головными болями: мигреноподобными, сосудистыми, головными болями напряжения. Нередко отмечаются тошнота и рвота, повышенная чувствительность к запахам, звуковым и световым раздражителям.

4. **Кризовая.** Протекает в виде симпатоадреналовых кризов с повышением артериального давления, появлением чувства сдавления за грудиной, страха смерти, тахикардии, парестезии в конечностях. После окончания приступа отмечается учащенное мочеиспускание. Обычно кризы возникают в вечернее или ночное время.

5. **Атипичная.** Может проявляться гипертермией во вторую фазу цикла; гиперсомнией (циклической сонливостью); циклическими аллергическими реакциями, вплоть до отека Квинке; циклической бронхиальной астмой; циклической неукротимой рвотой и др.

В зависимости от выраженности клинических проявлений ПМС разделяют на *легкую* и *тяжелую* формы. При легкой форме отмечаются 3–4 основных симптома, возникающие за 2–10 дней до менструации. Тяжелая форма характеризуется появлением 5–15 симптомов, имеющих выраженные клинические проявления, за 3–14 дней до менструации.

В течении предменструального синдрома выделяют следующие стадии:

1. **Компенсированная.** Отмечается прекращение симптомов болезни с началом менструальной реакции, отсутствует прогрессирование болезни с годами.

2. **Субкомпенсированная.** Патологические симптомы прекращаются только с прекращением менструации, тяжесть течения заболевания с годами усугубляется.

3. **Декомпенсированная.** Симптомы ПМС сохраняются после окончания менструальной реакции, причем промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез предменструального синдрома до конца не изучены. Часто преморбидным фоном развития ПМС являются патологические роды, инфекционные заболевания, экстрагенитальная патология, стрессовые ситуации. О сложности патогенеза говорит существование нескольких теорий, объясняющих возникновение различных проявлений ПМС.

Гормональная теория определяющим считает колебания уровней гормонов в течение менструального цикла. Часто отмечается состояние абсолютной или относительной гиперэстрогении. Эстрогены приводят к задержке натрия и жидкости в межклеточном пространстве, что проявляется отеками, нагрубением молочных желез. Воздействуя на лимбическую систему, эстрогены могут приводить к развитию психоневрологической симптоматики. Прогестерон может вызывать депрессивное состояние в лютеиновую фазу, воздействуя на гамма-рецепторные механизмы. Часть авторов связывает развитие аллергических реакций с сенсibilизацией женщин к эндогенным прогестерону и эстрогенам (*теория эндогенной гормональной аллергии*). Сенсibilизация к прогестерону сопровождается раздражительностью, плаксивостью, онемением рук и ног, субфебрилитетом или гипертермией и другими симптомами, характерными для повышенного тонуса симпатической нервной системы. Повышенная чувствительность к эстрогенам проявляется симптомами ваготонии: болями в области сердца, аритмиями, тошнотой, рвотой, поносом, частым мочеиспусканием.

Ряд исследователей большое внимание уделяют повышенному уровню пролактина, который способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина.

Простагландиновая теория связывает развитие ПМС с нарушением синтеза простагландинов, являющихся универсальными тканевыми гормонами, образующимися во многих органах: матке, молочных железах, ЖКТ, почках, мозге. Нарушение синтеза простагландинов при такой их распространенности обуславливает множество симптомов: боли внизу живота, метеоризм, масталгию, раздражительность, депрессию, повышение температуры тела.

Нейроэндокринная теория определяющим считает изменения уровней нейромедиаторов. Так, изменение уровня серотонина может приводить к депрессии и агрессии, адреналина — к тошноте и рвоте. С нейроэндокринной теорией тесно связана *теория «водной интоксикации»*, которая объясняет возникновение отеков изменениями в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Снижение уровней серотонина и дофамина сти-

мулирует образование альдостерона, который приводит к задержке натрия и воды. Ряд авторов полагает, что тошнота, боль и вздутие живота могут являться результатом ангионевротического отека кишечника. Кроме того, головную боль они также рассматривают как результат гипергидратации.

Согласно современным представлениям, дефицит витаминов (пиридоксина, аскорбиновой кислоты), микроэлементов (магния, цинка) и ненасыщенных жирных кислот может способствовать развитию ПМС. Так, недостаток витамина В₆ может замедлять обмен эстрогенов, что создает предпосылки для гиперэстрогении и развития ПМС. Действуя как кофермент в биосинтезе дофамина и серотонина, недостаток пиридоксина может нарушать их синтез. Результатом этого являются изменения настроения (нарушенный синтез серотонина) и симптоматика со стороны молочных желез (дефицит синтеза дофамина). Дефицит магния может приводить к селективной недостаточности дофамина в мозге, что проявляется раздражительностью и беспокойством. Кроме того, дефицит магния способствует увеличению секреции альдостерона и задержке натрия и жидкости в организме, появлению симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, экстрасистолия) и ЦНС (головокружения, головные боли, депрессии).

Недостаточность ненасыщенных жирных кислот обуславливает нарушение синтеза простагландинов, что, в свою очередь, изменяет синтез прогестерона и приводит к развитию ПМС.

Таким образом, предменструальный синдром можно определить как многофакторное полиэтиологическое патологическое состояние, в развитии которого играют роль изменения в гипоталамусе, гипофизе, лимбической системе, половых железах, почках.

Клинические проявления. Клинические проявления отличаются разнообразием. К наиболее характерным относятся 3 группы симптомов:

1. Отражающие нервно-психические изменения: плаксивость, раздражительность, агрессивность, повышенная возбудимость, депрессия, нарушения сна, изменение либидо, пищевого поведения.

2. Являющиеся результатом вегето-сосудистых нарушений: головные боли, головокружения, гиперестезии, тошнота, рвота, понос, боли в области сердца, тахикардия, изменения артериального давления, миофасциальный болевой синдром.

3. Характерные для обменных и нейроэндокринных нарушений: отеки, нагрубание молочных желез, метеоризм, жажда, снижение памяти, зрения, слуха, зуд кожи, крапивница, пигментация на лице и туловище.

Учитывая преобладающие патогенетические механизмы, современная классификация (дополнительно к указанным выше) выделяет 4 типа ПМС:

1-й тип — характеризуется высоким уровнем эстрогенов и низким прогестерона. Преобладают жалобы на изменения настроения (появляются повышенная раздражительность, тревога, беспокойство и др.).

2-й тип — связан с нарастанием уровня простагландинов. Проявляется усилением аппетита, усталостью, головными болями, изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта.

3-й тип — отмечается повышенный уровень андрогенов. Характеризуется слезливостью, забывчивостью, нарушением сна, сниженным настроением.

4-й тип — формируется при усиленном выделении альдостерона. Наблюдается тошнота, отеки, задержка жидкости, нагрубание молочных желез.

Учитывая взаимосвязь многих патогенетических звеньев ПМС, разделение этих вариантов достаточно условно.

Диагностика. Основным диагностическим критерием является цикличность возникновения симптомов. Однако, учитывая многообразие симптомов, следует помнить, что пациентки сначала могут обращаться к смежным специалистам (терапевту, неврологу, гастроэнтерологу, урологу и др.). Выявлению циклического характера симптомов может помочь ведение специального дневника в течение 2–3 менструальных циклов с обязательным отражением в нем всех патологических симптомов и степени их выраженности.

Обследование пациенток с ПМС должно включать проведение тестов функциональной диагностики, общих клинических анализов (крови, мочи, биохимического исследования крови), определение уровня гормонов в обе фазы цикла (эстрадиола, прогестерона, пролактина), обследование функции щитовидной железы (T_3 , T_4 , антител к ним).

В зависимости от предполагаемой формы ПМС дополнительно могут быть проведены следующие исследования:

1) при психовегетативной форме: консультация невролога, рентгенография черепа, эхоэнцефалография;

2) отечной форме: измерение диуреза и количества выпитой жидкости в течение 3–4 дней в обе фазы цикла, оценка выделительной функции почек, при болезненности и нагрубании молочных желез — маммография в первую фазу менструального цикла;

3) цефалгической форме: консультация невролога, окулиста, эхоэнцефалография, реоэнцефалография, оценка состояния глазного дна и периферических полей зрения, рентгенография черепа, турецкого седла, шейного отдела позвоночника, определение уровня пролактина в обе фазы менструального цикла;

4) кризовой форме: консультация терапевта, невролога, измерение артериального давления, измерение диуреза и количества выпитой жидкости в течение 3–4 дней в обе фазы цикла, определение уровня пролактина в обе фазы менструального цикла, эхоэнцефалография, реоэнцефалография, оценка состояния глазного дна и периферических полей зрения, МРТ головного мозга. При необходимости проведения дифференциальной диа-

гностики с феохромоцитомой — определение содержания катехоламинов в крови и моче, УЗИ или МРТ надпочечников.

Консультации смежных специалистов должны быть проведены для исключения хронических заболеваний, течение которых может ухудшаться во вторую фазу менструального цикла (маниакально-депрессивный психоз, эндогенная депрессия, мигрень, пролактинсекретирующая аденома гипофиза, гипертоническая болезнь, феохромоцитома и др.).

Лечение. Лечение больных с ПМС проводится длительно. Начальный курс может составлять 3 мес. с последующим 2-месячным перерывом. Фармакотерапия при ПМС во многом определяется тяжестью течения.

Начинать всегда необходимо с психотерапии, направленной на разъяснение сущности проблемы, с советов о режиме труда и отдыха, рекомендаций по диетотерапии: ограничение напитков, содержащих кофеин, алкоголя, животных жиров, соли, жидкости.

В программу лечебных мероприятий, как правило, включают физиотерапевтическое лечение: общий массаж, массаж воротниковой зоны, гидротерапию, центральную электроанальгезию, эндоназальную гальванизацию, иглорефлексотерапию.

При всех формах ПМС в качестве патогенетически обоснованной терапии применяют монофазные оральные контрацептивы (Регулон, Новинет, Жанин, Ярина, Логест).

При симптомах недостаточности лютеиновой фазы, наличии абсолютной или относительной гиперэстрогении, а также непереносимости КОК показано назначение гестагенов (Утрожестан 400 мг, Дюфастон 20 мг) во вторую фазу цикла (с 16-го по 26-й день менструального цикла) или по контрацептивной схеме (с 5-го по 26-й день).

При тяжелых формах ПМС применяются агонисты ГнРГ (Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 сут, Бусерелин спрей по 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня менструального цикла).

При повышенном уровне пролактина препаратом выбора является Парлодел, применяемый в дозе 1,25 мг во вторую фазу цикла за 2 дня до ухудшения состояния в течение 8–10 дней.

Во все схемы лечения рекомендуется включать в качестве симптоматических средств антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (Золофт, Прозак, Сертралин) с индивидуальным подбором дозы. При эмоциональной лабильности — нейролептики (Сонапакс), транквилизаторы (Ксанакс, Рудотель) и анксиолитики (Грандаксин) во вторую фазу цикла.

В целях улучшения кровоснабжения и энергетических процессов мозга применяют Ноотропил, Аминалон с 1-го дня цикла в течение 2–3 недель 2–3 цикла.

При отечной форме ПМС и повышенном уровне альдостерона применяют его антагонист — Верошпирон по 25 мг 2–3 раза в день.

При циклической масталгии могут быть использованы: Прожестожель 2,5 мг 2 раза в день чрескожно на область молочных желез и Мастодинон.

Антигистаминные препараты назначаются пациенткам с высокой аллергической предрасположенностью (Тавегил, Диазолин, Терален).

При цефалгической форме ПМС, а также при симптомах, указывающих на повышение уровня простагландинов, используются нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.).

При достижении положительного эффекта в качестве поддерживающей терапии рекомендуется витаминно- (витамины А, В, С и Е) и фитотерапия.

Оценка эффективности лечения. Проводится по дневникам менструаций с ежедневной оценкой симптомов в баллах:

- 0 — симптомов нет;
- 1 — незначительные проявления;
- 2 — симптомы выражены умеренно, не нарушают повседневную жизнь;
- 3 — выраженная симптоматика, влияющая на повседневную жизнь.

Если результаты лечения привели к снижению интенсивности симптомов до 0–1 баллов, его результаты оцениваются как удовлетворительные. Если симптоматика повторяется, то лечение целесообразно повторить через 2–3 мес.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Климактерический синдром (КС) — наличие клинических проявлений вазомоторных, эмоционально-вегетативных и обменных нарушений в климактерическом периоде.

Частота и распространенность. По данным российских авторов, различные по тяжести проявления КС выявляются у 39 % женщин — жительниц средней полосы России старше 40 лет. Среди пациенток со значительной продолжительностью заболевания КС слабые вазомоторные симптомы имеют 9,7 %, умеренные — 13,4 %, тяжелые нарушения — 4,3 % обследованных.

Этиология и патогенез. Менопаузальный переход и перименопауза являются, с одной стороны, физиологическими, а с другой — критическими периодами в жизни женщины. Это связано с гормональной перестройкой организма в целом, а также изменением функционирования отдельных органов и систем. При нарушении процессов адаптации к эстрогендефицитному состоянию в перименопаузе может развиваться патологический симптомокомплекс — климактерический синдром, характеризующийся сочетанием различных психических, поведенческих и эмоционально-аф-

фективных расстройств, к которым впоследствии присоединяются обменные нарушения, проявляющиеся в первую очередь в органах-мишенях.

Клинические проявления. Клиническое течение КС имеет свои закономерности. Так, по времени возникновения различают ранневременные, средневременные и поздневременные симптомы. Ранневременные симптомы могут проявляться уже в перименопаузе, в то время как средневременные обычно диагностируются через 2–5 лет после наступления менопаузы. Позже всех манифестируют поздневременные симптомы, обычно спустя 5–10 лет.

Классификация менопаузальных расстройств:

I группа — ранневременные:

- вазомоторные — приливы жара, потливость, головные боли, гипотония или гипертония, ознобы, сердцебиения;
- эмоционально-психические — раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, забывчивость, невнимательность, снижение либидо, депрессия.

II группа — средневременные:

- урогенитальные — сухость слизистой влагалища, неприятные ощущения при половом сношении, зуд, жжение, учащенное мочеиспускание;
- изменения кожи и волос — сухость кожи, появление морщин, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос.

III группа — поздневременные:

- поздние обменные нарушения — заболевания сердечно-сосудистой системы, остеопороз, болезнь Альцгеймера.

Для оценки степени тяжести климактерического синдрома создано несколько классификаций, но наиболее удобной является шкала менопаузального индекса, предложенная Купперманом и модифицированная Е. В. Уваровой (табл. 5).

Таблица 5

Модифицированный менопаузальный индекс

| Симптомы | Проявления, баллы | | |
|-------------------------------------|-------------------|---------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Нейровегетативные | | | |
| Повышенное АД (мм рт. ст.) | 150/90 | 160/100 | >160/100 |
| Пониженное АД (мм рт. ст.) | 100/70 | 100/70 | 90/60 |
| Головные боли | редко | часто | постоянно |
| Вестбулопатии | + | ++ | +++ |
| Сердцебиения в покое | 1–2 | 1–2 | 1–2 |
| Непереносимость высокой температуры | + | ++ | +++ |
| Судороги/онемения | + | ++ | +++ |
| Гусиная кожа | изредка | ночью | всегда |
| Дермографизм | белый | красный | красный |
| Сухость кожи | умеренная | кератоз | короста |
| Потливость | + | ++ | +++ |

| Симптомы | Проявления, баллы | | |
|----------------------------|-------------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Отечность | лица слабая | век | постоянно |
| Аллергические реакции | ринит | крапивница | отек Квинке |
| Экзофтальм, блеск глаз | + | ++ | +++ |
| Повышенная возбудимость | + | ++ | +++ |
| Сонливость | утром | вечером | постоянно |
| Нарушения сна | при засыпании | прерывисто | бессонница |
| Приливы жара /день | <10 | 10–20 | >20 |
| Приступы удушья | 1–2 | 1–2 | 1–2 |
| Симптоадреналовые кризы | 1–2 | 1–2 | 1–2 |
| Обменно-эндокринные | | | |
| Ожирение, степень | 1 | 2 | 3 |
| Тиреоидная дисфункция | + | ++ | +++ |
| Сахарный диабет | + | ++ | +++ |
| Гиперплазия молочных желез | диффузная | узловая | фиброаденома |
| Мышечно-суставные боли | редко | периодически | постоянно |
| Жажда | + | ++ | +++ |
| Атрофия гениталий | + | ++ | +++ |
| Психоэмоциональные | | | |
| Утомляемость | + | ++ | +++ |
| Снижение памяти | + | ++ | +++ |
| Слезливость, возбудимость | + | ++ | +++ |
| Изменение аппетита | повышение | снижение | потеря |
| Навязчивые идеи | подозрительность | страхи | суицид |
| Настроение | лабильное | депрессии | меланхолия |
| Либи́до | угнетение | отсутствие | повышение |

Первоначально выясняют, к какой группе относится симптом, затем каждое проявление оценивается в баллах от 0 до 3, после чего по общей сумме баллов оценивается степень выраженности клинических проявлений (табл. 6).

Таблица 6

Шкала оценки модифицированного менопаузального индекса

| Симптомы | Степень выраженности, баллы | | |
|--------------------|-----------------------------|-----------|---------|
| | слабая | умеренная | тяжелая |
| Нейровегетативные | 11–20 | 21–30 | > 30 |
| Метаболические | 1–7 | 8–14 | > 14 |
| Психоэмоциональные | 1–7 | 8–14 | > 14 |
| ММИ | 12–34 | 35–58 | > 58 |

При оценке нейровегетативных проявлений количество баллов менее 10 указывает на отсутствие климактерических нарушений, 11–20 баллов указывает на легкую степень проявлений, 21–30 — на среднюю степень, свыше 31 балла — на тяжелую степень климактерических расстройств. Психоэмоциональные и обменно-эндокринные нарушения оцениваются однотипно. Индекс, равный 0, указывает на отсутствие проявлений, 1–7

баллов соответствует легкой степени, 8–14 — средней степени выраженности, а диагноз тяжелой степени соответствует сумме баллов, превышающей 15.

Выделяют *типичную* и *атипичную* формы климактерического синдрома. К типичной форме относят сочетания вышеописанных симптомов. Атипичная форма КС наблюдается у женщин, в прошлом перенесших психические и физические травмы, инфекционные, соматические и гинекологические заболевания, оперативные вмешательства, а также имеющих физические и психические перегрузки, профессиональные вредности. Особенно тяжело протекает эта форма в сочетании с симпатоадреналовыми кризами, которые сопровождаются чувством тревоги, страха, ознобом, повышением АД, тахикардией. Длительность такого криза варьирует от 10 мин до 1 ч, заканчивается обычно обильным мочеиспусканием и слабостью.

Осложненная или сочетанная формы КС возникают при наличии у больных соматической патологии: гипертонической болезни, сахарного диабета, эндокринопатий, болезней печени и почек.

Ранневременные симптомы. К ранневременным относят нарушения, возникающие уже в перименопаузе.

Нейровегетативные проявления. С учетом того, что эмоции играют важную роль в жизни женщины, то они первыми и реагируют на эстрогендефицитное состояние. Многочисленные исследования указывают на высокую частоту встречаемости указанных симптомов, которая достигает 80–85 %. Доказана тесная связь вегетативных и эмоционально-аффективных расстройств. Поэтому при аффективных расстройствах происходит нарушение механизмов адаптации ряда высших нервных центров. Следовательно, весь головной мозг, а также нейроэндокринную систему следует считать морфологическим субстратом этих сочетанных расстройств.

Синдром вегетативной дистонии — разнообразные клинические проявления всех форм нарушений вегетативной регуляции. В перименопаузальном периоде перманентно-пароксизмальные вегетативные нарушения обусловлены дисфункцией различных отделов головного мозга, что проявляется приливами, лабильностью АД и пульса, нарушениями дыхания, повышенной потливостью.

Гипервентиляционный синдром отмечается у 49–52 % женщин в перименопаузе. Клиническими проявлениями ГВС являются: ощущение нехватки воздуха, «сдавления» в грудной клетке, «кома» в горле, а также учащенное дыхание с нарушениями его ритма. Указанные симптомы могут сопровождаться неприятными ощущениями в области сердца. Такие больные плохо переносят жару и физическую нагрузку.

Наиболее ярким проявлением вазомоторных нарушений являются приливы жара, наблюдающиеся у 60–80 % женщин. В периоде перименопаузы таких женщин условно делят на 3 группы: с тяжелыми, средней тя-

жести и слабыми проявлениями. При этом продолжительность и субъективные ощущения прилива бывают самыми различными: продолжительностью от нескольких секунд до часа, регулярными или не регулярными, провоцироваться различными факторами (приемом острой пищи, алкоголя, изменением погодных условий и т. д.), возникать несколько раз в сутки.

В большинстве случаев приливы исчезают через 1–5 лет после наступления менопаузы вследствие активации компенсаторно-приспособительных механизмов нейротрансмиттеров в ЦНС, а также снижения количества эстрогеновых рецепторов в термочувствительных областях ЦНС. При исследовании влияния социальных факторов на возникновение приливов было выявлено, что наиболее часто они возникают у горожанок с низким образовательным и профессиональным уровнем, занятых тяжелым физическим трудом, часто курящих, употребляющих алкоголь, с низкой двигательной активностью и имеющих избыточную массу тела. По мнению многих авторов, в перименопаузе существенное влияние на возникновение симптомов КС оказывает наличие нарушения жирового обмена (НЖО). Так, у женщин с индексом массы тела $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ отмечают более частое возникновение вазомоторных симптомов. В постменопаузе подобной зависимости выявлено не было.

До недавнего времени полагали, что приливы не оказывают существенного влияния на качество жизни, не нарушают сон и жизнедеятельность, однако более детальное исследование показало возникновение зон ишемии в отдельных областях головного мозга и в гиппокампе при этом состоянии. Так как гиппокамп отвечает за когнитивные функции, то, вероятно частые эпизоды ишемии могут оказывать влияние на возникновение дегенеративных процессов в головном мозге. Вместе с тем в момент адаптации эстрогензависимых систем головного мозга к их дефициту могут возникать нейрональные нарушения, инициирующие каскад событий, ускоряющих процессы старения, в том числе и ранние проявления болезни Альцгеймера.

Эмоционально-аффективные расстройства. Вазомоторные нарушения в перименопаузе в 16–30 % случаев сочетаются с различными психоэмоциональными расстройствами. Эти расстройства включают в себя различные формы депрессии, тревожные и панические расстройства, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства (психопатические состояния с преобладанием навязчивых мыслей и действий). Примерно у $\frac{2}{3}$ женщин вазомоторные нарушения возникают одновременно с психоэмоциональными, у остальных с перерывом в 3–6 мес. и часто являются доминирующими. Перименопауза нередко совпадает с неблагоприятными событиями, которые являются пусковым моментом развития депрессии: необратимые утраты (смерть близких), синдром «опустевшего гнезда», заботы, связанные с уходом за престарелыми родителями, появление соматических заболеваний и многие другие.

Часто «масками» депрессии служат нарушения сна (прерывистый сон с неприятными сновидениями, ранним пробуждением и мучительным подъемом), изменения пищевого поведения и массы тела в ту или иную сторону.

Еще одним важным проявлением психовегетативных нарушений в перименопаузе являются панические расстройства или панические атаки, которые относятся к классу «тревожных расстройств». Клиническими проявлениями такого панического криза являются: ощущение нехватки воздуха, затруднение дыхания, сердцебиение, боли в области сердца и эпигастрии, головокружение, потливость, озноб, онемение конечностей. Часто такие панические атаки заканчиваются полиурией. Указанные расстройства могут сопровождаться агорафобией (страхом открытых пространств), что проявляется в боязни общественных мест, общественного транспорта, а в тяжелых случаях приводит к выраженной социальной дезадаптации.

Средневременные симптомы. К средневременным нарушениям относят изменения, возникающие через 3–5 лет от момента наступления менопаузы.

Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерии — это комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате и мышцах тазового дна. Распространенность указанного симптомокомплекса, по данным литературы, зависит от длительности менопаузы и увеличивается с 12,5 % при длительности менопаузы 5 лет, до 71,4 % при длительности менопаузы более 20 лет.

Рецепторы к эстрогенам обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях влагалища, эпителии, мышцах и соединительной ткани уретры, в детрузоре, а также в мышцах и связках тазового дна.

К основным проявлениям урогенитального старения относят:

- 1) симптомы вагинальной атрофии (вагинальные): сухость и зуд во влагалище, диспареунию, рецидивирующие вагинальные выделения, опущение стенок влагалища, кровоточивость вагинальной слизистой оболочки;
- 2) симптомы цистуретральной атрофии (мочевые): частые дневные (поллакиурия) и ночные (никтурия) мочеиспускания, цисталгию, императивные (неотложные) позывы к мочеиспусканию, императивное (неотложное) недержание мочи, стрессовое недержание мочи, смешанное недержание мочи.

По данным литературы, $\frac{1}{3}$ всех женщин в возрасте от 55 до 60 лет указывает на наличие симптомов урогенитальной атрофии, в то время как к 75 годам их число возрастает до $\frac{2}{3}$.

Возрастные изменения в урогенитальном тракте могут доминировать или в структурах влагалища, или в нижней трети мочевыводящего отдела,

что клинически будет проявляться преобладанием симптомов либо вагинальной, либо уретральной атрофии с эпизодами нарушения контроля над мочеиспусканием или без него.

Сочетание симптомов вагинальной и цистуретральной атрофии у женщин в климактерии позволило выделить 3 степени тяжести УГР, что облегчает практическому врачу постановку диагноза:

1) к легкой степени УГР относят сочетание симптомов вагинальной атрофии и симптомов цистуретральной атрофии, без эпизодов недержания мочи;

2) УГР средней степени — наличие вагинальной и цистуретральной атрофии с эпизодами недержания мочи;

3) тяжелая степень УГР характеризуется комбинациями вагинальной и цистуретральной атрофии с императивным или смешанным недержанием мочи.

Многие авторы считают, что определяющим фактором в развитии уrogenитальной атрофии является нарушение кровоснабжения стенок влагалища. Причем указанные процессы возникают не только в слизистой оболочке влагалища, но и в мышечном слое. С одной стороны, происходит редукция крупных сосудов, что приводит к снижению подачи кислорода, изменению синтеза цитокинов и факторов роста. С другой — гипоксия стимулирует ангиогенез капиллярной сети (характерного сосудистого рисунка для атрофии) и легко возникающую кровоточивость при любом контакте. Петехиальная кровоточивость сначала является асептическим воспалительным процессом, однако по мере удлинения периода менопаузы часто присоединяется вторичная инфекция. Возможна колонизация «фекальной» микрофлорой — энтерококками, колиформными бактериями. По мнению Е. Ф. Киры, в менопаузе доминирующей патологией является бактериальный вагиноз, частота которого составляет 60 %.

Кожа и менопауза. Важным индикатором эстрогенной насыщенности организма является кожа. На протяжении всей жизни кожа претерпевает изменения и после наступления менопаузы постепенно истончается, появляется атрофия, сухость, дряблость, морщины. Кожа теряет упругость и эластичность, появляется диффузная пигментация. Возрастные изменения также касаются и придатков кожи: волосы седеют и выпадают, на лице начинается рост волос, брови истончаются и укорачиваются, слоятся ногти.

Возрастные изменения кожи связаны с истончением эпидермиса, дермы и качественным изменением функциональных структур. Причины старения кожи имеют экзогенные (климатические, биологические, физические, химические) и эндогенные причины. Естественное старение зависит от реализации генетически запрограммированной гибели клеток, изменения гормонального и иммунного фона, наличия хронических заболеваний, а также образа жизни. Однако определяющим фактором является измене-

ние гормонального фона женщины: снижение выработки эстрогенов и возникновение относительной ГА, которая способствует усилению секреции потовых и сальных желез, увеличивает рост волос на теле и при наличии генетических факторов вызывает облысение.

К предрасполагающим факторам раннего старения относят: эмоциональный стресс, употребление кофеина и жирной пищи, сахара, недостаточное употребление жидкости, пищевые аллергены, снижение детоксикационной функции печени.

Первые признаки старения кожи проявляются в 35–45 лет в виде появления первых морщин, сухости, повышенной чувствительности и атрофии.

Позднеременные нарушения. К позднеременным расстройствам относят изменения, появляющиеся через 5–10 и более лет от начала менопаузы.

Изменения в сердечно-сосудистой системе. Эпидемиологические и клинические исследования доказали существование различий в развитии патологии сердца и сосудов в зависимости от пола. Они выявили, что основной причиной развития сердечной патологии у женщин является дефицит эстрогенов. Общеизвестно, что молодые женщины значительно реже страдают от патологии сердечно-сосудистой системы, но по мере приближения к менопаузе концентрация эстрогенов снижается и возникает гиперпрогестеронемия, которая индуцирует проявление метаболических и неметаболических эффектов дефицита эстрогенов, а также сдвиги в системе фибринолиза.

Снижение уровня эстрогенов оказывает неблагоприятный эффект на липидный профиль, коагуляцию, фибринолиз и АД. Однако, кроме гипоэстрогении, существуют другие объяснения механизмам повышения АД в постменопаузе. В частности, превышение концентрации альдостерона над прогестероном приводит к нарушению натриевого обмена и как следствие — к повышению общего периферического сосудистого сопротивления.

По мнению большинства авторов, артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых серьезных проявлений менопаузального синдрома.

Одну из ведущих ролей в развитии АГ в постменопаузе играет ИР, ранним маркером которой является ГИ. Повышенное количество инсулина стимулирует синтез липидов и пролиферацию гладкой мускулатуры в стенках артерий. Его уровень прямо пропорционален содержанию липидов в моноцитах, и в этом случае насыщенные моноциты способны прикрепляться даже к неповрежденной стенке, нарушая целостность эндотелия и активируя атерогенез.

Выявлена связь АГ с дисфункцией гипоталамических структур и ретикулярной формации за счет повышения активности симпатико-адреналовой системы. При лабильной гипертензии без кризов повышается активность адреналового звена, при наличии кризов — адреналового и медиаторного звеньев.

Без сомнения, важную роль в развитии АГ играет эндотелиальная дисфункция. Именно с ней связывают развитие грозных осложнений: ИБС и мозговых инсультов.

Резкий рост заболеваемости ИБС у женщин в постменопаузе связан прежде всего с гипоэстрогенией. Доказательством этого служит резкий подъем заболеваемостью ИБС у женщин, перенесших билатеральную овариоэктомию в возрасте до 35 лет.

ИБС у пациенток в постменопаузе имеет ряд особенностей:

- развивается в среднем на 5–10 лет позднее, чем у мужчин;
- манифестирует чаще в виде стенокардии;
- выше риск развития инфаркта миокарда;
- чаще встречаются атипичные боли в грудной клетке;
- диагностические тесты чаще ложноположительны, поэтому предпочтительно использовать данные стресс-эхокардиографии;
- прогноз стенокардии у женщин благоприятный, в то время как инфаркта миокарда неблагоприятный.

Важными факторами, определяющими прогноз заболевания, являются низкая обращаемость женщин к врачу и низкая приверженность гипотензивной терапии женского населения. Указанные факторы в итоге приводят к развитию грозного осложнения — хронической сердечной недостаточности.

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) — это совокупность возникающих после возрастного выключения функции яичников метаболических нарушений, основными из которых являются: прибавка массы тела с формированием абдоминального ожирения, инсулинорезистентность и дислипидемия.

Важным регулятором характера распределения жира являются половые гормоны, поскольку именно в жировой ткани происходит их накопление и ароматизация. Половые гормоны, в основном эстрогены, напрямую регулируют уровень липопротеинлипазы — главного фермента регуляции и накопления триглицеридов в адипоцитах. В постменопаузе при снижении концентрации эстрогенов происходит уменьшение активности липопротеинлипазы и перераспределение жировой ткани. Экспериментальные данные указывают на регулируемую роль E_2 в продукции лептина адипоцитами. Прогестерон также играет важную роль в указанном процессе. Он конкурирует с глюкокортикоидами за их рецепторы в адипоцитах. Клинические эксперименты показали взаимосвязь колебаний уровней половых стероидов в различные фазы менструального цикла с суточным расходом энергии и калорийностью потребляемой пищи. При наступлении менопаузы скорость метаболизма «в покое» у здоровых женщин снижается на 4–5 % в год, что соответствует увеличению массы тела на 3–4 кг в год.

Постменопаузальный остеопороз. Остеопороз является заболеванием скелета, которое связано с уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению лом-

кости костей. Постменопаузальный остеопороз — гетерогенное заболевание, характеризующиеся прогрессирующей потерей костной ткани, которое начинается после естественной или хирургической менопаузы и приводит к развитию переломов костей через 10–15 лет после прекращения функции яичников.

Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань чрезвычайно сложны. В репродуктивном возрасте пик костной массы достигается между 20 и 30 годами. Сохранение 3 основных защитных факторов (физическая активность, питание, половые гормоны) является необходимым условием для здорового старения костной ткани, которое начинается в возрасте около 40 лет. В менопаузе на фоне резкого снижения синтеза половых гормонов отмечается ускоренный костный обмен, что проявляется потерей костного вещества. Минеральная плотность костной ткани и скорость потери костного вещества будут определять риск развития остеопороза. В старости сниженная мобильность, недостаточные инсоляция и потребление кальция в сочетании с витамином D относятся к типичным факторам риска развития остеопороза.

Влияние половых гормонов проявляется в том, что эстрогены могут оказывать прямой тормозящий эффект на продукцию нескольких лизосомальных ферментов в остеокластах, тормозя таким образом резорбцию костной ткани последними.

Постменопаузальный остеопороз является многофакторным заболеванием. Наиболее важную роль в развитии этой патологии имеют следующие факторы риска: семейный анамнез, пожилой возраст, позднее менархе (старше 16 лет), ранняя или преждевременная менопауза, низкая масса тела, нарушения менструального цикла (олиго- или аменорея), бесплодие, малоподвижный образ жизни, низкое потребление кальция, дефицит витамина D.

Основной жалобой могут быть боли в крестце и поясничной области, усиливающиеся при физической нагрузке и длительном пребывании в одном положении. Нередко отмечается бессимптомное или малосимптомное течение. Общими симптомами являются изменение осанки, деформация грудной клетки, уменьшение роста, нарушение походки. Часто имеются указания на типичный перелом лучевой кости.

Для диагностики остеопороза применяются: рентгенография, одно- и двухфотонная денситометрия, компьютерная томография, ультразвуковое исследование.

Болезнь Альцгеймера является наиболее частой причиной деменции. Начальными ее проявлениями являются снижение памяти на текущие события, сложности в запоминании новой информации, нарушения в разговорной речи и пространственной ориентации, снижение способности к логическим рассуждениям.

Полагают, что в развитии некоторых форм болезни Альцгеймера определенную роль может играть гипоестрогения. В научных исследованиях отмечено, что уровень эстрогена у женщин при этой патологии значительно ниже, чем у относительно здоровых женщин того же возраста. Существует множество предполагаемых механизмов, согласно которым дефицит эстрогенов в менопаузе может приводить к развитию болезни Альцгеймера. Экспериментальные данные на животных показали, что эстрогены способствуют сохранению и регенерации нервных элементов в местах дегенеративных изменений при болезни Альцгеймера, оказывают регулирующее действие на белки, способствующие росту аксонов и формированию синапсов.

Лечение КС. Всегда проводится комплексно с включением немедикаментозной, медикаментозной и гормональной терапии.

Немедикаментозное лечение включает проведение утренней гимнастики и занятия лечебной физкультурой. Показана гидротерапия в домашних и поликлинических условиях: обливания, хвойные, шалфейные, радоновые, жемчужные, йодобромные ванны. Санаторно-курортное лечение предпочтительно проводить в зоне проживания. При легкой и средней степени тяжести КС эффективно проводить анодическую гальванизацию головного мозга, гальванизацию шейно-лицевой области, центральную электроанальгезию, акупунктуру. При дизурических явлениях и цисталгиях эффективно использование синусоидальных модулированных токов с помощью влагалищных электродов.

Негормональная медикаментозная терапия включает назначение средств, нормализующих функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы: витамины группы В, малые транквилизаторы (Тазепам), психотропные стимуляторы (Ноотропил, Церебролизин), симпатолитики (Резерпин по 0,05 мг 2 раза в день, Обзидан по 20 мг 2 раза в день, Стугерон по 25 мг 3 раза в день) — при преобладании симпатических реакций, холинолитики (настойка белладонны по 10 кап. 2 раза в день) — при преобладании парасимпатических реакций.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Режим терапии должен быть строго индивидуальным для каждой пациентки. Перед назначением ЗГТ должны быть проведены осмотр гинеколога со взятием цитологического анализа, УЗИ органов малого таза, молочных желез, осмотр терапевта, ЭКГ, биохимический анализ крови, липидограмма, гемостазиограмма, УЗИ щитовидной железы.

Для проведения ЗГТ могут быть использованы чистые эстрогены, комбинированная эстроген-гестагенная (циклический и непрерывный режимы) терапия, комбинированная эстроген-андрогенная терапия.

ЗГТ в зависимости от состояния матки: при интактной матке используют комбинированные эстроген-гестагенные препараты; монотерапия эстрогенами не проводится из-за опасности развития рака эндометрия. При

отсутствии матки (гистерэктомия) возможна монотерапия эстрогенами (орально или трансдермально) с приемом гестагенов ежемесячно или 1 раз в 3 мес. не менее 2 недель.

Выбор типа и режима ЗГТ в зависимости от фазы климактерия: в пре- и перименопаузе назначают двух- или трехфазные комбинированные препараты в циклическом режиме, непрерывно или курсами с 7-дневным перерывом. Хорошим эффектом обладают следующие двухфазные препараты: Климонорм (эстрадиола валерат 2 мг + левоноргестрел 0,15 мг), Климен (эстрадиола валерат 2 мг + ципротерона ацетат 1 мг), Дивитрен (эстрадиола валерат 2 мг + гидроксипрогестерона ацетат 20 мг). Можно использовать кожные пластыри или гели с эстрогенами и циклическим добавлением прогестагенов. В постменопаузе проводят монофазную комбинированную терапию в непрерывном режиме. При урогенитальных расстройствах назначают мази или свечи, содержащие эстриол (Овестин). Его использование способствует стимуляции роста эпителия нижних отделов мочеполовых путей и улучшению функции сфинктера уретры.

Использование андрогенов в терапии КС в современных условиях проводится по строгим показаниям (ускорение меностаза). Наиболее широко используется тестостерона пропионат в виде парентерального раствора (1%-ный раствор 1 мл 1 раз в сутки) или депо-формы (Сустанон-250, Омнадрен-250).

В течение проведения ЗГТ периодически проводится гинекологическое исследование, каждые 1–2 года — маммография. Необходимо контролировать уровень АД, 1 раз в 6 месяцев — липидный спектр, основные параметры гемостаза, массу тела.

Альтернативное лечение. Проводится при противопоказаниях к ЗГТ. Используются: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — СМЭР, тканеселективные регуляторы эстрогенной активности — STEAR, фитоэстрогены, гомеопатические препараты.

Препараты патогенетического лечения остеопороза: кальцитонин, бифосфонаты, эстрогены, сочетания эстрогенов с гестагенами и андрогенами, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

Профилактика КС должна начинаться до начала переходного периода и включать оптимизацию режима труда и отдыха, диетотерапию, использование психотерапии, лечебной физкультуры, физиотерапевтических факторов.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Определение понятия синдрома поликистозных яичников. Современные представления об этиологии и патогенезе СПКЯ.
2. Диагностика и лечение СПКЯ.

3. Врожденная дисфункция коры надпочечников: классификация, клинические проявления.
4. Врожденная дисфункция коры надпочечников: методы коррекции.
5. Гирсутизм и вирилизация: причины возникновения, клинические проявления, методы медикаментозной коррекции.
6. Предменструальный синдром: современные представления об этиологии и патогенезе. Классификация.
7. Предменструальный синдром: клинические проявления, диагностика, лечение.
8. Климактерический синдром: современные представления об этиологии и патогенезе. Классификация.
9. Климактерический синдром: клинические проявления, диагностика, лечение.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Гинекология* : учеб. / под ред. С. Н. Занько. Минск : Выш. шк. 2010.
2. *Справочник* врача женской консультации / под ред. Ю. К. Малевича. Минск : Выш. шк., 2001.
3. *Гинекология* : учеб. / под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. М., 2004.
4. *Колгушкина, Т. Н.* Нейроэндокринные и вирильные синдромы : метод. рекомендации / Т. Н. Колгушкина, С. Д. Шилова. Минск : МГМИ, 2000.

Дополнительная

5. *Балаболкин, М. И.* Эндокринология. / М. И. Балаболкин. М. : Медицина, 1989.
6. *Гуркин, Ю. А.* Детская и подростковая гинекология : рук. для врачей / Ю. А. Гуркин. М. : МИА, 2009.
7. *Демидов, В. Н.* Возможности эхографии в диагностике синдрома поликистозных яичников / В. Н. Демидов, Э. А. Алиева, А. Н. Струков // *Акушерство и гинекология*. 1991. № 1.
8. *Железнов, Б. И.* Спорные и неясные вопросы терминологии, морфологии, диагностики и лечения склерокистозных яичников / Б. И. Железнов // *Акушерство и гинекология*. 1982. № 2.
9. *Дифференциальный* подход к выбору методики хирургического лечения у больных с поликистозными яичниками I и II типов / И. Б. Манухин [и др.] // *Пробл. репродукции*. 2004. № 2.
10. *Руководство* по климактерию / под ред. В. И. Кулакова, В. П. Сметник. М. : МИА, 2001.
11. *Руководство* по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. М. : МИА, 2002.
12. *Лечение* эндокринного бесплодия у женщин : практ. руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Серов [и др.]. М. : Русфармамед. 1995.
13. *Сметник, В. П.* Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумлович. 2-е изд., перераб. СПб : СОТИС, 1995.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Список сокращений..... | 3 |
| Мотивационная характеристика темы..... | 4 |
| Синдром поликистозных яичников | 6 |
| Врожденная дисфункция коры надпочечников..... | 15 |
| Гирсутизм и вирилизация | 19 |
| Предменструальный синдром | 22 |
| Климактерический синдром | 28 |
| Самоконтроль усвоения темы | 39 |
| Литература..... | 41 |

Учебное издание

Кириллова Елена Николаевна
Коршикова Раиса Людвиговна
Савочкина Юлия Владимировна

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л. Ф. Можейко
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 01.11.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,24. Тираж 50 экз. Заказ 91.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.