МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ С КУРСОМ
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ В ГИНЕКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Минск БГМУ 2025

УДК 618.2:616.43(075.8)
ББК 57.15я73
К43

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.05.2025 г., протокол № 9

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета А. П. Шепелькевич; каф. акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП Гомельского государственного медицинского университета

Кириллова, Е. Н.

К43 Нейроэндокринные синдромы в гинекологии : учебно-методическое пособие / Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова. – Минск : БГМУ, 2025. – 60 с.

ISBN 978-985-21-1996-2.

Освещены современные концепции этиологии и патогенеза нейроэндокринных синдромов, представлены их клинические проявления, методы диагностики, комплексные подходы к лечению.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов, обучающихся по специальности «Лечебное дело» по учебной дисциплине «Акушерство и гинекология».

УДК 618.2:616.43(075.8)
ББК 57.15я73

ISBN 978-985-21-1996-2

© Кириллова Е. Н., Павлюкова С. А., 2025
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-ОНР — 17-гидроксипрогестерон
АГ — артериальная гипертензия
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
ГА — гиперандрогения
ГИ — гиперинсулинемия
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ДГТ — дигидротестостерон
ДГЭА — дигидроэпиандростерон
ДГЭА-С — дигидроэпиандростерона сульфат
E_2 — эстрадиол
E_3 — эстриол
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КС — климактерический синдром
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МГТ — менопаузальная гормональная терапия
МРТ — магнитно-резонансная томография
НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ССГ — секс-связывающий глобулин
СТГ — соматотропный гормон
УГР — урогенитальные расстройства
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 6 ч.

Нейроэндокринные нарушения в гинекологической практике являются одной из наиболее частых патологий, обусловливающих нарушения менструальной и репродуктивной функции. Неуклонный рост частоты нарушений

менструального цикла, бесплодия и невынашивания беременности, которые нередко связаны с наличием синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), обусловливают актуальность данной проблемы и необходимость ее рассмотрения в подготовке врача. Также значимым для любого специалиста является знание вопросов патогенеза, диагностики и лечения предменструального и климактерического синдромов, наличие которых нередко приводит к развитию сопутствующей патологии и 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, синдром гиперпролактинемии.

Задачи занятия:

1. Определить ключевые аспекты анамнеза, обследования и оказания помощи при нейроэндокринных нарушениях 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 методами специального гинекологического обследования женщин, а также дополнительными методами диагностики нейроэндокринной патологии у женщин.

Студент должен знать:

– значимость нейроэндокринных синдромов в общей структуре гинекологической патологии;

– клинические и лабораторные показатели, характеризующие различные нейроэндокринные синдромы;

– этиологию, патогенез, классификацию, клинику, диагностику, дифференциальную диагностику, лечение и профилактику нейроэндокринных синдромов;

– основы реабилитации и диспансеризации больных с нейроэндокринными синдромами.

Студент должен уметь:

– собирать общесоматический и специальный акушерско-гинекологический анамнез при нейроэндокринных синдромах;

– проводить общее и специальное гинекологическое исследования;

– интерпретировать результаты клинико-лабораторного обследования больных с нейроэндокринными синдромами для диагностики и дифференциальной диагностики патологического состояния;

– выявлять факторы риска развития нейроэндокринных синдромов.

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

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

– гистологии, эмбриологии: эмбриогенез и 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 по смежным дисциплинам:

1. Закладка и развитие половых органов, надпочечников.
2. Строение женских половых органов и надпочечников.
3. Особенности физиологических изменений и функционирования половых органов в различные возрастные периоды (нервная, иммунная, сердечно-сосудистая системы, обмен веществ).
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 ее функции.
2. Синдром поликистозных яичников: теории этиопатогенеза, методы диагностики и лечения. Современные представления об этиологии и патогенезе СПКЯ.
3. Функционирование оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Основные методы диагностики нарушения ее функции.
4. Врожденная дисфункция коры надпочечников: классификация, клинические проявления.
5. Врожденная дисфункция коры надпочечников: этиопатогенез, методы диагностики и лечения.
6. Гирсутизм и вирилизация: клинические проявления, медикаментозная коррекция.
7. Предменструальный синдром: современные представления об этиологии и патогенезе. Классификация.
8. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, лечение.
9. Климактерический синдром: современные представления об этиологии и патогенезе. Классификация.
10. Климактерический синдром: клиника, диагностика, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные синдромы в гинекологии — это состояния, связанные с изменением специфических функций женского организма и снижением качества жизни женщины, сопровождающиеся выраженными эндокринными нарушениями или возникающие на их фоне. Нейроэндокринные синдромы всегда сопровождаются клиническим симптомокомплексом психоэмоциональных, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений в различных вариантах. Это поражение может быть первичным или вторичным. При этом могут возникать нарушения электрической активности различных отделов головного мозга, мозгового кровообращения, повышение внутричерепного давления, дисфункция нейромедиаторного обмена, нарушение секреции гипоталамических рилизинг-гормонов (прежде всего гонадолиберина), гормонов аденогипофиза (прежде всего гонадотропинов), а также сочетание указанных нарушений.

Спектр и интенсивность клинических проявлений нейроэндокринных синдромов обусловлены локализацией поражения и характером нарушений со стороны головного мозга. Например, при вовлечении лимбических структур преобладают психоэмоциональные расстройства, при поражении гипоталамуса и диэнцефальных отделов мозга выражены вегетативно-сосудистые и обменно-эндокринные нарушения. Характер и интенсивность клинических проявлений в репродуктивной системе определяются степенью выраженности расстройств ее регуляции и длительностью заболевания.

ГИРСУТИЗМ И ВИРИЛИЗАЦИЯ

Гирсутизм и вирилизация — патологические состояния, характеризующиеся либо избыточной продукцией мужских половых гормонов, либо повышенной чувствительностью к данным стероидам.

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

Частота и распространенность. Распространенность гирсутизма в различных этнических группах достигает 5–10 %, что может быть обусловлено некоторыми генетическими и конституциональными особенностями.

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,

для развития гирсутизма необходима длительная стимуляция высокой концентрацией андрогенов.

Увеличение содержания циркулирующих андрогенов у женщин происходит вследствие избыточного образования этих гормонов в яичниках, надпочечниках, негонадных образованиях (например, опухолях). Причинами развития гирсутизма в 95 % случаев в гинекологической практике являются СПКЯ и идиопатический гирсутизм.

Идиопатический гирсутизм развивается у женщин с нормальным уровнем циркулирующих андрогенов надпочечников и яичников, в результате избыточной активности 5α-редуктазы в комплексе «волосяной фолликул – сальная железа». Идиопатический гирсутизм часто носит семейный характер. Различиями в активности 5α-редуктазы можно объяснить большинство расовых и этнических особенностей плотности роста волос и их распределение как у мужчин, так и у женщин.

Продукция андрогенов и их эффекты. Андрогены продуцируются у женщин в надпочечниках, яичниках и жировой ткани, в которой происходит экстрагонадный синтез тестостерона из андростендиона. При наличии гирсутизма и вирилизации возможно определение следующих андрогенов:

1. Дигидроэпиандростерон (ДГЭА) — слабый андроген, синтезируемый в надпочечниках (измеряется преимущественно как дигидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С) в связи с более длительным периодом полувыведения, делает его определение более надежным).

2. Андростендион — слабый андроген, синтезируемый в равных количествах как в надпочечниках, так и в яичниках.

3. Тестостерон — андроген с сильным действием, синтезируемый в надпочечниках и яичниках и в жировой ткани, вследствие конверсии андростендиона.

Экстрагонадный синтез андрогенов и их пропорции представлены в табл. 1. В дополнение тестостерон также конвертируется в волосяных фолликулах и коже гениталий в дигидротестостерон (ДГТ), который является андрогеном более потенциальным и сильным, чем тестостерон. Эта метаболическая конверсия является результатом локального воздействия 5α-редуктазы на тестостерон в вышеуказанных структурах и является основой формирования конституционального гирсутизма.

Таблица 1

Синтез андрогенов

Орган	ДГЭА-С, %	Андростендион, %	Тестостерон, %
Надпочечники	90	50	25
Яичники	10	50	25
Экстрагландулярный	0	0	50

Продукция надпочечниковых андрогенов контролируется реципрокной обратной регуляцией через гипофизарную секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ стимулирует адреналовую кортикоидную продукцию кортизола. В метаболическом процессе продукции кортизола ДГЭА является предшественником. Поэтому при ферментном дефиците адреналового стероидогенеза (недостаточности 21-гидроксилазы и недостаточности 11β-гидроксилазы) ДГЭА аккумулируется и в дальнейшем метаболизируется в андростендион и тестостерон.

Овариальная продукция андрогенов регулируется посредством секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом. ЛГ стимулирует тека-клетки, окружающие ооцит, с увеличением секреции андростендиона и в меньшей степени тестостерона. Эти андрогены являются предшественниками синтеза эстрогенов в клетках гранулезы. При условии длительной стимуляции ЛГ или повышенной секреции ЛГ уровни андростендиона и тестостерона увеличиваются.

Экстрагландулярный синтез тестостерона происходит в адипоцитах (жировых клетках) и зависит от магнитуды адреналовой и овариальной продукции андростендиона. При повышенной секреции андростендиона наблюдается значительное увеличение экстрагландулярного синтеза тестостерона, в связи с этим ожирение — независимый фактор повышенной периферической конверсии андростендиона в тестостерон.

Тестостерон является первичным андрогеном, который обусловливает повышенный рост волос, акне и физические изменения, ассоциированные с вирилизацией. После синтеза тестостерон связывается с транспортным белком (секс-связывающим глобулином — ССГ) и преимущественно циркулирует в плазме в связанном состоянии. Связанный тестостерон не способен к связыванию с рецепторами и поэтому метаболически неактивен. Только незначительные количества тестостерона (1–3 %) являются несвязанными (свободными), оказывая метаболические эффекты. ССГ синтезируется в печени. При этом стимуляция синтеза данного протеина связана с уровнем эстрогенов. Повышенный синтез эстрогенов стимулирует печеночную продукцию ССГ и ассоциируется с уменьшением количества свободных фракций половых стероидов, в том числе тестостерона, тогда как сниженный синтез эстрогенов ассоциирован с увеличением свободного тестостерона. Поэтому оценка только общего тестостерона может неадекватно отражать количества биологически активного тестостерона.

Тестостероновые рецепторы распределены практически во всех органах и тканях. Однако считается, что наиболее активные эффекты определяются преимущественно в коже и ее придатках, сальных железах, волосяных фолликулах. Свободный тестостерон свободно интегрируется в цитозоль тестостерон-зависимых клеток, связывается с тестостероновым рецептором

и проникает в ядро клетки, инициируя его метаболическое действие. Повышенная выработка тестостерона увеличивает рост волос в андрогензависимых зонах, акне и складчатость генитальной кожи. При этом у части пациентов с избыточной продукцией 5α-редуктазы отмечается локальная экспрессивная продукция ДГТ в волосяных фолликулах.

Значительное повышение продукции адрогенов имеет несколько причин, включая СПКЯ, андрогенпродуцирующие опухоли, заболевания надпочечников, ятрогенные и идиопатические причины.

Клинические проявления избыточной продукции или эффектов андрогенов, в частности интенсивность роста волос, определяют в 11 андрогензависимых зонах (рис. 1).

Рис. 1. Распределение зон андрогензависимого роста волос (D. Ferriman, J. Gallwey, 1961)

Степень выраженности гирсутизма оценивают по шкале Ферримана–Голлвея (табл. 2). Путем подсчета баллов определяют гирсутное число, которое является достаточно информативным клиническим маркером гиперандрогении (ГА). Суммарное число баллов до 7 соответствует нормальному оволосению, 8–16 баллов — гирсутизму (пограничный), 17–24 балла — умеренному гирсутизму, более 24 баллов характеризуют тяжелый гирсутизм. Гирсутное число легко позволяет определить степень андрогенизации пациентки и хорошо дополняет методы лабораторной диагностики.

Таблица 2

Шкала количественной характеристики гирсутизма (по D. Ferriman, J. Gallwey, 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 грудине
	3	Слияние этих зон покрытием ¾ 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 ¾ 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 ¼ поверхности
	2	Более обширное, но не полное покрытие
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
Бедро	1	Редкие волосы, покрывающие не более ¼ 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 ¼ поверхности
	2	Более обширное, но не полное покрытие
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое

Гиперандрогения обусловливает появление андрогенной дермопатии различной степени выраженности. Самое яркое ее проявление — это акне. Дермопатия создает значительные психологические трудности для пациентки,

а воспалительные формы акне сопровождаются перифокальным воспалением и после разрешения оставляют пигментированные пятна и рубцы. Степень тяжести угревой болезни принято оценивать исходя из количества высыпаний на одной стороне лица. В практической деятельности выделяют три степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую.

Андрогенная алопеция — надежный маркер тяжелой гиперандрогении 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. 2).

Рис. 2. Классификация андрогенной алопеции у женщин по стадиям (I–III) (E. Ludwin, 1977)

Вирилизация — состояние, которое подразумевает формирование мужских черт и быстрое прогрессирование гирсутизма и 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 ГА и необходимости уточнения источника андрогенов.

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

Подавление функции яичников. У женщин, ГА которых связана с СПКЯ и которые не желают беременеть, можно использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК). КОК оказывают различные эффекты: 1) подавление секреции гонадотропинов; 2) уменьшение секреции андрогенов яичниками; 3) увеличение синтеза в печени глобулина, связывающего андрогены;

4) ингибирование связывания ДГТ с рецепторами андрогенов в комплексе «волосяной фолликул – сальная железа».

Антиандрогенная терапия может быть общей или специфической. Так, применяются:

1. Спиронолактон — антагонист альдостерона — имеет значительное структурное сходство с тестостероном, может нормализовать циклическую функцию яичников при СПКЯ. Спиронолактон подавляет активность ферментного комплекса Р450С17, 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 цикличность функционирования яичников. Ципротерон уменьшает синтез андрогенов в яичниках вследствие снижения выброса гонадотропинов, подавляет активность 5α-редуктазы в коже и конкурентно ингибирует связывание ДГТ с рецепторами андрогенов в волосяном фолликуле.

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

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

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, диагностика, лечебная тактика заболевания различны. СПКЯ имеет комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей.

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 обнаружились увеличенные яичники с множеством кист и уплотненной белочной оболочкой. В 1958 г. J. W. McArthur, F. W. Ingersole и J. Worcester описали повышенный уровень лютеинизирующего гормона у пациенток с СПКЯ. Позже S. Yen, P. Vela и J. Rankin (1980) подтвердили наличие повышенного уровня ЛГ и, наряду с этим, отметили 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 гиперинсулинемии (ГИ) с СПКЯ.

Частота и распространенность. СПКЯ является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 8 до 21 %. При этом данная патология является фактором риска развития множественных как гинекологических, так и коморбидных состояний, таких как бесплодие, андрогензависимая дермопатия (акне, гирсутизм, алопеция), нарушения углеводного обмена, дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), гиперпластические процессы эндометрия, нарушения психологического статуса (например, депрессия, тревожные расстройства, нарушения настроения), онкологические заболевания (рак эндометрия, некоторые формы рака молочной железы), что в значительной степени обусловлено наличием у 40–85 % женщин с СПКЯ избыточной массы тела или ожирения.

Этиология и патогенез. Фолликулогенез и созревание ооцитов представляет собой сложный процесс, в основе которого тесное взаимодействие клеточных и эндокринных механизмов. Фолликул является сложной функциональной единицей яичника, обладающей двумя важнейшими свойствами — способностью к развитию герминативных клеток и синтезу стероидных гормонов (рис. 3).

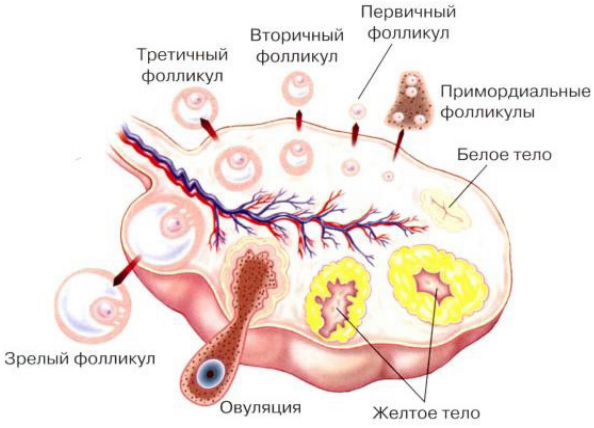

Рис. 3. Стадии развития фолликула

В яичнике фолликулы представлены двумя типами: нерастущие (примордиальные 90–95 %) и растущие. Растущие фолликулы проходят 4 стадии развития: первичные, вторичные, третичные и стадия граафова пузырька

(преовуляторная). Первые три стадии проходят под влиянием интраовариальных факторов в отсутствие гонадотропинов. Для достижения последней стадии созревания и овуляции необходимо воздействие гонадотропинов. Избранные фолликулы вступают в яичниковый цикл, который состоит из трех 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.

В основе роста и развития фолликулов лежат 2 концепции:

1. ***Концепция порогового уровня фолликулостимулирующего гормона*** (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 рецепторов к указанному гормону. При недостаточной концентрации ФСГ фолликул подвергается атрезии.

2. ***Концепция ФСГ-ворот или ФСГ-окна.*** Концепция была выдвинута для акцентирования роли пика концентрации ФСГ в выборе доминантного фолликула. Время, которое нужно для превышения пороговой концентрации 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.

Таким образом, в патогенезе заболевания условно можно выделить нарушения в четырех различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых может претендовать на стартовую роль. Это нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулин-чувствительных тканей.

В основе одной из гипотез лежит нарушение процессов созревания ооцитов под влиянием повышенного содержания ЛГ в фолликулиновой фазе. Другая точка зрения базируется на значении 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 снижения фертильности и невынашивания.

Существует несколько теорий, объясняющих повышение уровня ЛГ. Согласно ***«яичниковой теории»*** в основе патогенеза СПКЯ лежат нарушения дифференцировки клеток гранулезы 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 приводит к усилению пролиферативной активности клеток внутренней теки и стромы яичника и, как следствие, усилению синтеза андрогенов. Клиническим проявлением указанных процессов является кистозная атрезия антральных фолликулов.

«Центральная теория» развития СПКЯ основана на роли избыточного синтеза андрогенов надпочечниками в период адренархе. Адренархе — период роста и развития, когда происходит значительное увеличение секреции надпочечниковых андрогенов — ДГЭА, ДГЭА-С, A_4, что совпадает с ранними стадиями полового созревания. При достижении критической массы тела (особенно при превышении ее нормы) увеличивается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены и, соответственно, возрастает их уровень (в первую очередь E_1). Под влиянием эстрона происходит гиперсенсибилизация гонадотрофов гипофиза к действию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), частоты и амплитуды 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 ГА с последующим развитием гиперплазии яичников. Возникшая гиперандрогенемия, с одной стороны, препятствует нормальной дифференцировке фолликулов и способствует развитию кистозной атрезии, с другой стороны, 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 гиперинсулинемия. Отсутствие рецепторов к инсулину в яичниках приводит к опосредованному

стимулирующему влиянию инсулина (через 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 2-го типа. Исследования показателей инсулина, ИФР, соматотропного гормона (СТГ) и их корреляции с уровнями гонадотропинов и андрогенов у женщин с СПКЯ позволили обосновать две гипотезы развития СПКЯ: у пациенток, страдающих ожирением, и у женщин без нарушений жирового обмена. У пациенток с ожирением гиперинсулинемия вызывает избыточную продукцию андрогенов, обусловленную рецепторным воздействием ИФР-II, совместно с ЛГ, что вызывает повышение активности цитохрома P450c17α, 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 уровней 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 гиперинсулинемией 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;

– вторичные, или синдром поликистозных яичников.

В дальнейшем такое разделение нашло применение и в клинической практике.

Ряд других исследователей выделяет три формы СПКЯ:

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

2. Сочетанная форма овариальной и надпочечниковой гиперандрогении.

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

В дальнейшем были предложены другие варианты классификации СПКЯ, но до настоящего времени не удается создать классификацию СПКЯ,

которая может объективно отражать этиопатогенетические моменты и клиническую картину заболевания.

Диагностика. Для диагностики данной патологии в разные временные периоды использовались различные критерии, что вызывало сложность изучения патогенетических и эпидемиологических данных. В настоящее время для диагностики СПКЯ используются (табл. 3):

1. Критерии Национального института здоровья США (NIH) 1990 г., пересмотренные в 2012 г. Согласно этим критериям для диагностики СПКЯ необходимо обязательное наличие 2 из 2 критериев: биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; олиго- и/или ановуляция и гирсутизм.

2. Критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме в 2003 г., которые предполагают обязательное наличие любых 2 из 3 признаков: биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; олиго- и/или ановуляция; поликистозная трансформация яичников по УЗИ. В 2012 г. было принято решение о предпочтительном использовании данных критериев диагностики при исключении других источников ГА.

3. Международные рекомендации по диагностике и лечению СПКЯ, опубликованные в 2018 г., в которых предложено диагностировать СПКЯ у подростков только при сочетании гиперандрогенемии и олиго-/ановуляции, а УЗИ не рекомендовано для постановки диагноза в этой возрастной группе.

Таблица 3

Диагностические критерии СПКЯ

Рекомендации NIH (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

На основании Роттердамских критериев диагностики были выделены основные фенотипы СПКЯ: классический (фенотип А) — биохимическая и/или клиническая ГА, олиго-/ановуляция — поликистозная морфология яичников по УЗИ; ановуляторный (фенотип В) — олиго-/ановуляция, биохимическая и/или клиническая ГА, поликистозная морфология яичников по УЗИ; овуляторный (фенотип С) — биохимическая и/или клиническая ГА, поликистозная морфология яичников по УЗИ; неандрогенный (фенотип D) — олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.

Согласно Международному консенсусу 2007 г. к ультразвуковым критериям СПКЯ относят (рис. 4):

– 20 и более фолликулов, имеющих диаметр 2–9 мм;

– увеличение овариального объема > 10 см³ (при отсутствии доминантного фолликула > 10 мм или желтого тела);

– периферическое расположение фолликулов;

– повышенную эхогенность стромы яичников;

– увеличение площади стромы яичников на поперечном срезе;

– увеличение яичниково-маточного индекса > 3,5.

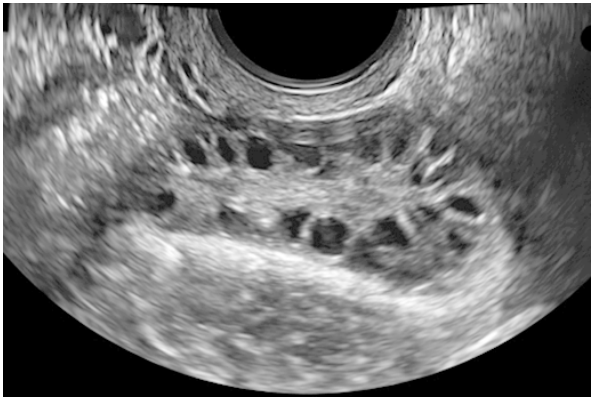

Рис. 4. Поликистозная структура яичника на УЗИ

Одним из ключевых клинических признаков СПКЯ являются нарушения менструального цикла, которые определяются как:

1) нормальные отклонения в первый год после менархе как часть полового созревания;

2) > 1 и < 3 лет после менархе: < 21 или > 45 дней;

3) > 3 лет после менархе и до менопаузы: < 21 или > 35 дней или < 8 циклов в год;

4) > 1 года после менархе > 90 дней для одного из менструальных циклов;

5) первичная аменорея при достижении возраста 15 лет или > 3 лет после телархе.

Гормональные нарушения у пациенток с СПКЯ включают следующие:

1) повышенное ЛГ : ФСГ соотношение (более 2 : 1);

2) эстрон присутствует в большей концентрации, чем E_2;

3) андростендион ближе к верхней границе нормальных показателей или повышен, ДГЭА-С может быть пограничено повышенным;

4) тестостерон повышен (общий или свободный);

5) ССГ снижен.

Диагностические подходы различаются у подростков и женщин репродуктивного возраста. У подростков СПКЯ диагностируется при наличии клинической ГА и нерегулярного менструального цикла, при этом ультразвуковые критерии практически не используются.

Типичным проявлением для СПКЯ является наличие метаболических нарушений (Х-синдрома). Приблизительно 40 % пациенток с СПКЯ имеют нарушенную толерантность к углеводам, и у около 8 % женщин развивается сахарный диабет 2-го типа. Классические нарушения липидного метаболизма включают повышение уровня триглицеридов, снижение липопротеинов высокой плотности и повышение липопротеинов низкой плотности. АГ также может развиваться на фоне вышеуказанных нарушений. Комбинация отмеченных нарушений может потенциально повышать риски кардиоваскулярной патологии.

Также необходимо заметить, что у значительного количества пациентов отмечается негроидный акантоз, который является частью так называемого HAIR-AN синдрома (ГА, инсулинорезистентность, негроидный акантоз).

Клинические критерии, предполагающие ИР, включают:

– ИМТ > 25 кг/м²;

– негроидный акантоз;

– отношение окружности талии к окружности бедер > 0,85.

Так как СПКЯ является «диагнозом исключения», опровергнуть заболевание, имитирующее СПКЯ, возможно с помощью дополнительных тестов. Как правило, учитывают уровень 17-оксипрогестерона (неклассическая форма ВДКН); уровень пролактина (гиперпролактинемия); уровень тиреотропного гормона (нарушение функции щитовидной железы) и ДГЭА-С (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. Данные изменения яичников также характерны для молодых женщин астенического телосложения с длинным овуляторным менструальным циклом (с пролонгированной фолликулярной фазой и относительной ГА). В дальнейшем возможно развитие метаболического синдрома, снижение уровня эстрогенов.

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

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, легкоусваиваемых углеводов, соли (до 3–5 г в сут) и адекватная физическая нагрузка.

С целью снижения веса возможно использование орлистата (селективно угнетает желудочно-кишечные липазы) — по 120 мг (до 3 капсул в сутки), длительностью не менее 6 месяцев. Этот препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей, тем самым создавая дефицит энергии.

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

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 трех раз в сутки с максимальной суточной дозой 2500 мг. Также используются препараты группы глитазонов и тиазидиндионов.

Для лечения симптомов ГА при СПКЯ используют КОК, которые содержат этинилэстрадиол. Эстрогенный компонент зависимо от дозы подавляет синтез ЛГ и андрогенов, а также увеличивает уровень секс-связывающего глобулина, снижая фракцию биодоступного тестостерона. 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 ципротерон ацетат, дроспиренон. В настоящее время в практике используется препарат Диане-35 (комбинация 0,035 мг этинилэстрадиола 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 месяцев. При 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 ГА 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 было предложено его применение во вторую 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.

За рубежом широкое применение нашел флутамид — мощный нестероидный препарат исключительно антиандрогенного действия. Основной метаболит флутамида — 2-гидроксифлутамид — блокирует связывание ДГТ с собственными рецепторами андрогенов. В высоких дозах препарат может подавлять синтез и ускорять метаболизм андрогенов. В сравнительных рандомизированных исследованиях доказано, что 6-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 5α-редуктазы. Существует две формы 5α-редуктазы: 1-й тип преимущественно расположен в коже, 2-й тип — в предстательной железе и репродуктивных органах. Финастерид блокирует активность 5α-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 целью 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 кломифенцитрат (КЦ), 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 того, он оказывает прогестагенный, кортикотропный, андрогенный и антиандрогенный эффекты. Механизм действия КЦ 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 индукцией 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 КЦ) 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 см³, 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 участков ткани яичников, что приводит к уменьшению его объема.

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

3. Электрокоагуляция — принципиально не отличается от диатермокоагуляции. Монополярным электродом проводится 4–20 отверстий глубиной 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.

Снижение уровней тестостерона и ЛГ происходит в послеоперационном периоде уже на 7–12-е сут, а овуляторный менструальный цикл регистрируется через 3 месяца от момента операции. Если же в течение указанного времени не происходит восстановления овуляторного менструального цикла, то целесообразно применение стимуляции овуляции, так как, по мнению многих авторов, возможность наступления беременности ограничена 6–12 месяцами от момента хирургического лечения.

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. Форму заболевания обуславливает степень недостаточности кортикостероидов.

Частота и распространенность. В большинстве популяций частота рождения детей с классической формой ВДКН 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 ВДКН встречается, 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 вследствие дефицита ферментных систем. При этом по механизму отрицательной обратной связи увеличивается секреция АКТГ, обусловливающая 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 часто (90–95 %) встречается недостаточность 21-гидроксилазы (цитохром Р450с21). Ген, ответственный за дефицит 21-гидроксилазы (CYP21A2), локализован на коротком плече 6-й хромосомы в локусе 6p21.3. В данном локусе идентифицированы два тандемно расположенных гена — функционально активный ген CYP21A2 и псевдоген CYP21A2. Ген и псевдоген разделены последовательностью нуклеотидов, кодирующей ген четвертого компонента комплемента C4B. Оба гена состоят из 10 экзонов, имеют длину 3,4 тысячи пар оснований и отличаются друг от друга только по 87 нуклеотидам. Псевдоген является неактивным. Наличие рядом с активным геном гомологичной ДНК-последовательности может приводить к нарушению спаривания гомологичных хромосом в мейозе и, как следствие этого, либо к конверсии генов, либо делеции части смыслового гена и образованию «химерных» конструкций ген-псевдоген. В настоящее время известно более 100 различных нарушений в этом гене, обуславливающих развитие недостаточности 21-гидроксилазы. Около 20 % нарушений приходится на крупные делеции и большие генные конверсии. Тем не менее, наиболее часто

встречаются приблизительно 9–12 мутаций. Исследование гена CYP21A2 на 9 наиболее частых мутаций и делецию гена позволяет выявлять 70–85 % всех больных и носителей заболевания.

Дефицит 21-гидроксилазы в зависимости от степени выраженности ферментного дефекта подразделяется на **классические формы** ВДКН: сольтеряющая (осложненная), простая (неосложненная, вирильная), а также **неклассические формы**: поздняя (стертая), которая в зависимости от проявления клиники может быть препубертатной, пубертатной и постпубертатной.

Сольтеряющая форма проявляется при рождении девочки с 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 развиться 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 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 отмечаются 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 ВДКН имеют клинические проявления, сходные с СПКЯ: кисты яичников по данным УЗИ, ановуляция, нерегулярные кровотечения.

Гормональные исследования крови выявляют повышение уровня АКТГ, надпочечниковых андрогенов, снижение содержания кортизола и альдостерона. Патогномоничным критерием является повышение 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) в крови в 10–500 раз по сравнению с нормой. При определении метаболитов надпочечниковых стероидов в моче выявляется повышение уровня 17-кетостероидов (метаболиты надпочечниковых андрогенов), снижение уровня 17-оксикетостероидов (метаболиты глюкокортикоидов).

Вирильная форма характеризуется менее выраженной недостаточностью 21-гидроксилазы. Среди гормональных нарушений на первый план будет выходить избыток надпочечниковых андрогенов (A_4, ДГЭА-С), проявляющийся интерсексуальным строением наружных половых органов при рождении.

Более стертые проявления часто приводят к более поздней диагностике вирильной формы ВДКН, 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 нелеченых больных составляет 120–160 см.

При вовремя (1,5–2 года) начатом лечении у больных с этой формой ВДКН 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 вариабельны.

Как правило, у детей отсутствует постнатальная вирилизация. 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 увеличение скорости роста и костного созревания, наличие акне, гирсутизма. У девушек возможны нарушения менструальной функции (олигоменорея, гипоменорея, аменорея), формирование поликистозных яичников, что нередко приводит к бесплодию и невынашиванию.

Среди гормональных маркеров поздней формы ВДКН — выявление повышения сывороточного 17-ОН-прогестерона.

Клинико-анамнестические характеристики больных с ВДКН. Анамнестические данные характеризуются наличием в семье гирсутизма, нарушений менструального цикла, позднего менархе, бесплодия, невынашивания, врожденных пороков развития, мертворождения, ранней неонатальной смертности неясной этиологии. Указывается 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, нарушения репродуктивной функции — бесплодие, невынашивание беременности. Необходимо также уточнять хронологию появления признаков ГА, связь с менархе, нарушениями цикла, колебаниями веса, темп развития ГА и вирилизации.

При объективном исследовании проводится оценка выраженности гирсутизма, выявление акне, жирной кожи, себореи, особенностей распределения

жировой ткани, ИМТ, морфограммы, полос растяжения кожи (стрий), гиперпигментаций трущихся поверхностей, особенностей развития и выраженности вторичных половых признаков. Гинекологическое исследование предполагает выявление гипертрофии клитора, урогенитального синуса, гипоплазии малых и больших половых губ, гипоплазии матки, двухстороннего увеличения яичников.

Гормональный профиль характеризуется:

– повышенной концентрацией тестостерона, ДГЭА, ДГЭА-С, 17-оксипрогестерона, 17-кетостероидов в моче, ССГ, свободного тестостерона;

– увеличением соотношения ЛГ/ФСГ > 2,5;

– гиперпролактинемией;

– увеличением концентрации кортизола, АКТГ.

Также необходимо проведение гормональных диагностических проб (дексаметазоновой, пробы с АКТГ, исследование суточного ритма гормонов).

Ультразвуковыми маркерами являются поликистозные яичники, гиперплазия коры надпочечников, опухоли яичников или надпочечников. При компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются опухоли яичников или надпочечников. Необходимо выполнение рентгенографии кистей для определения костного возраста. При электроэнцефалографии возможны диэнцефальные нарушения.

Для верификации диагноза проводится медико-генетическое консультирование — диагностика наиболее частых мутации гена CYP21A2, определение прогноза в отношении репродуктивного здоровья, исследование фенотипа HLA, пренатальная диагностика.

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.

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Предменструальный синдром (ПМС, синдром предменструального напряжения) — циклический клинически сложный симптомокомплекс, наступающий за 2–3 дня и более до менструации и проявляющийся 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, отечностью 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: мигренеподобными, 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, парастезии 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:

– *компенсированная* — отмечается прекращение симптомов болезни с началом менструальной реакции, отсутствует прогрессирование болезни с годами;

– *субкомпенсированная* — патологические симптомы прекращаются только с прекращением менструации, тяжесть течения заболевания с годами усугубляется;

– *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. Предпосылками к развитию ПМС являются:

– нарушение обмена половых стероидных гормонов;

– дисфункция центральных звеньев регуляции репродуктивной системы;

– активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;

– гиперпролактинемия;

– нарушение обмена минералокортикоидов;

– увеличение выработки простагландинов;

– снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;

– нарушение обмена биогенных аминов и/или расстройство хронобиологических ритмов в организме;

– нейробиологическая и генетическая предрасположенность к психовегетативным нарушениям;

– дисфункция иммунной системы.

Существует нескольких теорий возникновения ПМС.

Гормональная теория определяющими считает колебания уровней гормонов в течение менструального цикла. Половые стероидные гормоны (эстрогены, тестостерон и прогестерон) оказывают значительное воздействие на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение. Часто отмечается состояние абсолютной или относительной гиперэстрогении. Эстрогены приводят к задержке натрия и жидкости в межклеточном пространстве, что проявляется отеками, нагрубанием молочных желез. Воздействуя на лимбическую систему, эстрогены могут приводить к развитию психоневрологической симптоматики. Прогестерон может вызывать депрессивное состояние в лютеиновую фазу, воздействуя на ГАМК-ергические механизмы. Часть авторов связывает развитие аллергических реакций с сенсибилизацией женщин к эндогенным прогестерону и эстрогенам (*теория эндогенной гормональной аллергии*). Сенсибилизация 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 натрий-задерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина.

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

Нейроэндокринная теория определяющим фактором 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 стимулирует 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 B_6 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 появлением раздражительности и беспокойства. 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 обусловливает 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 включают 3 группы симптомов:

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

2. Вегетососудистые нарушения: головные боли, головокружения, гиперестезии, тошнота, рвота, понос, боли в области сердца, тахикардия, изменения артериального давления, миофасциальный болевой синдром.

3. Обменные и нейроэндокринные нарушения: 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 ранее в классификации) 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. Наблюдаются 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 при исключенных эндогенных психических расстройствах. 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.

Для постановки диагноза ПМС обязательно должен быть выявлен хотя бы один из следующих выраженных симптомов:

– снижение настроения;

– беспокойство или напряженность;

– эмоциональная лабильность;

– озлобленность или раздражительность;

– снижение интереса к обычной деятельности.

Общее число симптомов для верификации диагноза должно быть ***не менее 5***. Дополнительно учитывают: снижение концентрации внимания, сонливость, усталость, изменения аппетита, ощущение разбитости, напряженность молочных желез, отеки, головную боль и др. Симптомы должны повторяться

не менее чем в двух последовательных менструальных циклах и проявляться в степени, нарушающей привычный образ жизни.

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, АТ-ТПО).

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

– психовегетативная форма: консультация невролога, рентгенография черепа, эхоэнцефалография;

– отечная форма: измерение суточного диуреза 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;

– цефалгическая форма: 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, МРТ или КТ головного мозга;

– кризовая форма: консультация терапевта, невролога, измерение артериального давления, измерение суточного диуреза 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 диагностики 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. Лечение может быть немедикаментозным, медикаментозным негормональным и патогенетическим гормональным. Начальный курс может составлять 3 месяца с последующим двухмесячным перерывом. Фармакотерапия при ПМС во многом определяется тяжестью течения.

Начинать всегда необходимо с психотерапии, направленной на разъяснение сущности проблемы, 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 следующие группы гормональных препаратов:

– монофазные КОК;

– гестагены (при подтвержденной недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) или в форме внутриматочной рилизинг-системы);

– антиэстрогены (тамоксифен) при циклической масталгии;

– агонисты ГнРГ (только при тяжелых формах ПМС).

Комбинированные оральные контрацептивы могут применяться в виде таблетированной формы или рилизинг-форм (влагалищное кольцо, накожный пластырь) в классическом режиме использования «21 + 7» (21 день использования и 7 дней перерыва). Следует выбирать микродозированные монофазные препараты, гестагенный компонент может иметь дополнительный антиминералокортикоидный эффект (дроспиренон). Классический режим приема КОК можно изменить на схему «24 + 4» (24 дня приема таблеток и 4 дня перерыва), как, например, предполагает препарат Джес (дроспиренон + этинилэстрадиол).

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).

Медикаментозное негормональное лечение — симптоматическое. С этой целью применяют:

– психотропные лекарственные средства (анксиолитики, антидепрессанты);

– нестероидные противовоспалительные средства;

– растительные (фитоэстрогены) и гомеопатические лекарственные средства;

– мочегонные препараты;

– агонисты дофамина (гиперпролактинемия).

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

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

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 применяют антагонист альдостерона Верошпирон по 25 мг 2–3 раза в день.

При циклической масталгии могут быть использованы Прожестожель 2,5 мг 2 раза в день накожно 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 витамино- (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, оказывающая влияние 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 месяца.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ (МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ) СИНДРОМ

Климактерический период в жизни женщины наступает после репродуктивного. Климактерий (от греч. climax — лестница, переход) — период жизни, в котором происходит физиологическое генетически детерминированное угасание функции репродуктивной системы, отражающее процессы старения организма.

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

Частота и распространенность. В настоящее время мировая женская популяция не только неуклонно растет, но и прогрессивно стареет. Так, по данным ВОЗ, к 2025 г. средняя продолжительность жизни составит около 70 лет, а 20 % населения планеты будет старше 60 лет. По данным российских авторов, различные по тяжести проявления КС отмечаются 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. При описании климактерического периода применяют следующие понятия:

– менопаузальный переход (пременопауза; англ. — premenopausal period) — от 45 лет (условно) до наступления менопаузы, начинается с появлением вариабельной продолжительности менструального цикла на фоне монотонно высокого уровня ФСГ и заканчивается менопаузой, его продолжительность составляет 5 лет;

– менопауза (англ. — menopause) — последняя менструация в жизни женщины, оцененная спустя 12 календарных месяцев аменореи, средний возраст наступления менопаузы у женщин европеоидной расы составляет 51 год;

– постменопауза (англ. — postmenopausal period) — период, который начинается от менопаузы и длится до конца жизни женщины, в ней выделяют раннюю и позднюю постменопаузу, ранняя состоит из периодов «А» и «Б»: период «А» совпадает с менопаузой, период «Б» — 4 года после нее; поздняя — до окончания жизни;

– перименопаузальный период (перименопауза; англ. — perimenopausal period) — включает период менопаузального перехода и два года после последней менструации в жизни.

Средний возраст менопаузы (50,8 года) зависит от популяционных, расовых и индивидуальных особенностей. В настоящее время средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляет 70–80 лет. Таким образом, ⅓ своей жизни женщина проводит в климактерическом периоде, в состоянии физиологического дефицита эстрогенов.

Период менопаузы характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников (в первые 1–3 года постменопаузы в яичниках обнаруживают лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Развившееся в результате этого состояние характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях.

Несмотря на универсальность эндокринных сдвигов в ходе репродуктивного старения, у разных женщин отдельные стадии этого процесса могут различаться по своей продолжительности и сопровождаться различными специфическими симптомами (вазомоторными, психоэмоциональными, вагинальными, сексуальными и др.) и признаками (потерей костной массы, формированием неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, нарушения толерантности к глюкозе и др.).

Выявлена корреляционная зависимость между вазомоторными симптомами и инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, повышением кальцификации аорты и толщиной интимы – медиа сонной артерии, уровнем маркеров коагуляции и воспаления.

Все структуры мочеполового тракта являются эстрогензависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого происходит резкое ощелачивание влагалищной среды, могут возникать дисбиотические процессы и различные нарушения мочеиспускания, формирующие генитоуринарный синдром.

Эстрогенный дефицит приводит к чрезмерной продукции остеобластами прорезорбтивного цитокина RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) и снижает секрецию антирезорбтивного белка остеопрогерина. Уменьшение с возрастом абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D и нарушение образования в почках активного 1,25-дигидроксивитамина D_3 способствуют развитию вторичного гиперпаратиреоза, что также усиливает костную резорбцию. Увеличение резорбции кости и уменьшение процессов ее формирования приводят к снижению прочности костной ткани, переломам при минимальной нагрузке на скелет (низкотравматические переломы).

Выделяют следующие типы менопаузы:

– самопроизвольная (естественная) менопауза;

– ятрогенная (вторичная) менопауза, наступившая в результате двусторонней овариэктомии (хирургическая менопауза), химио- или лучевой терапии;

– преждевременная менопауза (до 40 лет);

– ранняя (40–44 года);

– своевременная (45–55 лет);

– поздняя (старше 55 лет).

В 2001 г. впервые была разработана клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет

(STRAW+10) (рис. 5). Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Отмечены различные показатели уровня ФСГ, E_2 и снижение ингибина В и АМГ. На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов. Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации.

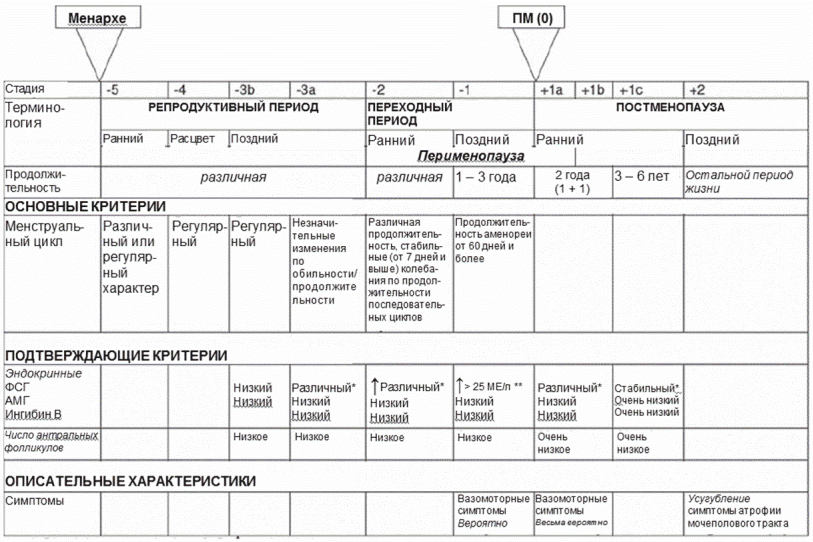

Рис. 5. STRAW+10: этапы старения репродуктивной системы женщин

Перименопауза включает период менопаузального перехода + 12 месяцев после последней самостоятельной менструации. Постменопауза — период после наступления менопаузы. Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровня ФСГ, снижение уровня E_2, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5–8 лет, чаще персистируют симптомы КС.

Поздняя постменопаузальная фаза (+2): вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15 % случаев длительное время. На первый план выходит соматическое и метаболическое старение.

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:

1. Первая группа — ранневременные:

– вазомоторные — приливы жара, потливость, головные боли, гипотония или гипертония, ознобы, сердцебиения;

– эмоционально-психические — раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, забывчивость, невнимательность, снижение либидо, депрессия.

2. Вторая 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.

3. Третья 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 модифицированного менопаузального индекса, предложенная Купперманом и модифицированная Е. В. Уваровой (табл. 4).

Таблица 4

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
Вестибулопатии	+	++	+++
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	+	++	+++
Отечность	лица, слабая	век	постоянно
Аллергические реакции	ринит	крапивница	отек Квинке

Окончание табл. 4

Симптомы	Проявления, баллы		
	1	2	3
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
Симпатоадреналовые 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
Либидо	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. 5).

Таблица 5

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 указывают 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 проявления. К ним можно отнести следующие:

1. Нейровегетативные проявления. Принимая во внимание, что эмоции играют важную роль в жизни женщины, 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 артериального давления и пульса, нарушениями дыхания, повышенной потливостью.

Гипервентиляционный синдром отмечается у 49–52 % женщин в перименопаузе. Клиническими проявлениями гипервентиляционного синдрома 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 три группы: с тяжелыми, средней тяжести и слабыми проявлениями. При этом продолжительность и субъективные ощущения прилива бывают самыми различными: продолжительностью от нескольких секунд до часа, регулярными или нерегулярными, провоцироваться различными факторами (прием острой пищи, алкоголя, изменение погодных условий и т. д.), возникать несколько раз в сутки.

В большинстве случаев приливы исчезают через 1–5 лет после наступления менопаузы вследствие активации компенсаторных 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 ожирения. Так, у женщин с ИМТ $\geq$ 25 кг/м² 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, нарушение сна и жизнедеятельности, однако более детальное исследование показало возникновение зон ишемии в отдельных областях головного мозга и гиппокампе. Так как гиппокамп отвечает за когнитивные функции, то, вероятно, частые эпизоды ишемии могут оказывать влияние на возникновение дегенеративных процессов в головном мозге. С другой стороны, 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.

2. 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 ⅔ 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.

Другим 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:

1. Урогенитальные расстройства. 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 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:

– симптомы вагинальной атрофии (вагинальные): сухость и зуд во влагалище, диспареунию, рецидивирующие вагинальные выделения, опущение стенок влагалища, кровоточивость вагинальной слизистой оболочки;

– 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, ⅓ 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 ⅔.

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 три степени тяжести УГР, что облегчает практическому врачу постановку диагноза:

– к легкой степени УГР относят сочетание симптомов вагинальной атрофии и симптомов цистуретральной атрофии, без эпизодов неудержания мочи;

– к УГР средней степени — наличие вагинальной и цистуретральной атрофии с эпизодами недержания мочи;

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

Многие авторы считают, что определяющим фактором в развитии урогенитальной 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 стороны, 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, колиморфными бактериями.

2. Дерматологические проявления. Важным индикатором эстрогенной насыщенности организма является кожа. На протяжении всей жизни кожа претерпевает изменения и после наступления менопаузы постепенно истончается, появляются 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. Старение кожи имеет 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 изменение гормонального фона женщины: снижение выработки эстрогенов и возникновение относительной гиперандрогении, 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 отмечаются в 35–45 лет в виде появления первых морщин, сухости, повышенной чувствительности и атрофии.

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

Сердечно-сосудистые нарушения. Эпидемиологические и клинические исследования доказали наличие 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 артериальное давление. Однако кроме гипоэстрогении существуют другие объяснения механизмам повышения артериального давления в постменопаузе. В частности, превышение концентрации альдостерона над прогестероном приводит к нарушению натриевого обмена и, как следствие, к повышению общего периферического сопротивления.

По мнению большинства авторов, АГ является одним из самых серьезных проявлений менопаузального синдрома. В основе развития артериальной гипертензии в постменопаузе лежит инсулинорезистентность, ранним маркером которой является гиперинсулинемия. 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 артериальной гипертензии 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.

Важную роль также играет эндотелиальная дисфункция. Именно с ней связывают развитие грозных осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС) и мозговых инсультов. Резкий рост заболеваемости ИБС у женщин в постменопаузе связан прежде всего с гипоэстрогенией. Доказательством этого служит резкий подъем заболеваемости 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;

– предпочтительно использовать данные стресс-эхокардиографии;

– прогноз стенокардии у женщин благоприятный, в то время как инфаркта миокарда — нет.

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

Менопаузальный метаболический синдром — 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 снижение активности липопротеинлипазы и перераспределение жировой ткани. В эксперименте установлена регулирующая роль эстрадиола 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 ломкости костей. Постменопаузальный остеопороз — гетерогенное заболевание, характеризующееся 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 трех 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, потребление кальция и витамина 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 остеокластами.

Постменопаузальный остеопороз является многофакторным заболеванием. Наиболее важную роль в развитии этого заболевания 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.

Диагностика остеопороза основывается:

– на жалобах (боли в поясничном или грудном отделе позвоночника);

– данных анамнеза (переломы лучевой кости, позвонков, возникающие при минимальной травме, иногда при падении с высоты собственного роста);

– данных объективного обследования (уменьшение роста, изменение осанки, ограничение двигательной активности позвоночника).

Инструментальная диагностика остеопороза:

– одно- и двухфотонная денситометрия (абсорбциометрия);

– одно- и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия);

– количественная КТ;

– УЗИ минеральной плотности костной ткани (голень, пяточная кость);

– рентгенография (имеет диагностическую ценность при снижении минеральной плотности костной ткани на 30 % и более).

В настоящее время золотым стандартом для измерения минеральной плотности костей осевого скелета (поясничные позвонки, проксимальный отдел бедренной кости) и периферических участков является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. У женщин в возрасте старше 50 лет происходит снижение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника на 1 % в год, у мужчин — на 0,5 % в год.

Болезнь Альцгеймера. 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 гипоэстрогения. В научных исследованиях отмечено, что уровень эстрона 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 регулирующие действия на белки, способствующие росту аксонов и формированию синапсов.

Лечение климактерических нарушений. Лечение менопаузального синдрома включает три составляющие:

– немедикаментозная терапия (стабилизация режима сна – бодрствования; ежедневные физические упражнения; отказ от вредных привычек; коррекция рациона; психотерапия; физиолечение; рефлексотерапия);

– медикаментозная негормональная посиндромная терапия (фитоэстрогены, Грандаксин, гомеопатические средства, симптоматическое лечение);

– менопаузальная гормональная терапия (МГТ).

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 менопаузального синдрома 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, 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 капель 2 раза в день) — при преобладании парасимпатических реакций.

Менопаузальная гормональная терапия. Режим терапии должен быть строго индивидуальным для каждой пациентки. Перед назначением МГТ проводится осмотр гинеколога с проведением цитологического скрининга, УЗИ органов малого таза, молочных желез, осмотр терапевта, ЭКГ, биохимический анализ крови, липидограмма, гемостазиограмма, УЗИ щитовидной железы, маммография.

Следует придерживаться так называемой временной гипотезы терапевтического окна: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет и при длительности постменопаузы менее 10 лет. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижение дозы назначаемой МГТ.

Показания к применению заместительной гормональной терапии (МГТ):

– ранняя (40–45 лет) и преждевременная (моложе 40 лет) менопауза;

– искусственная менопауза (хирургическая, вызванная лучевой терапией);

– наличие климактерических расстройств (приливов жара, потливости, бессонницы, сердцебиения, слабости, раздражительности, нервозности, подавленного настроения);

– атрофические изменения мочеполового тракта (сухость, диспареуния, нарушения мочеиспускания);

– профилактика остеопороза и переломов в период менопаузы у женщин группы риска независимо от наличия климактерических симптомов.

МГТ может осуществляться препаратами для системного (перорального, трансдермального, инъекционного, имплантационного) и местного (свечи, крем) применения. Преимущество натуральных эстрогенов заключается в том, что они, в отличие от синтетических, метаболизируются в организме, подобно эндогенным эстрогенам, и не оказывают отрицательного влияния на обмен веществ. Тем не менее при заболеваниях пищеварительного тракта и печени, нарушениях коагуляции с высоким риском венозного тромбоза, гипертриглицеридемии и артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и других заболеваниях используется парентеральное введение эстрогенов.

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

Стандартные суточные дозы эстрогенов в препаратах для приема внутрь составляют: для 17β-эстрадиола и эстрадиола валерата — 2 мг, для конъюгированных эстрогенов — 0,625 мг, для трансдермальной формы 17β-эстрадиола — 0,05 мг, для вагинального введения — 2 мг.

МГТ проводят в виде монотерапевтического (только эстрогенами) или комбинированного (эстроген и прогестаген) режима. Комбинированный режим может быть циклическим (прогестаген добавляют на 10–14 дней в конце каждого цикла) или непрерывным (прогестаген добавляется ежедневно). Гестагены назначают с целью предотвращения гиперплазии эндометрия, и их можно использовать в составе комбинированной с эстрогеном таблетки или принимать дополнительно внутрь, вводить вагинально, инъекционно или местно.

При выборе режима необходимо учитывать период климактерия (перименопауза или постменопауза), наличие матки (шейки) и результат гистологического исследования при гистерэктомии. Монотерапевтический режим используется у женщин без матки. При эндометриозе в анамнезе даже у женщин, перенесших гистерэктомию, применяют только комбинированный режим МГТ. Циклический режим используют в перименопаузе у женщин с интактной маткой (двух- или трехфазные препараты); непрерывный — в постменопаузе (не ранее чем через 1 год после менопаузы).

Для МГТ могут быть использованы следующие препараты:

– для монотерапии эстрогенами (эстрадиол) — таблетки (Прогинова, Эстрофем); пластыри (Климара); гели (Дивигель, Эстрожель); Овестин (эстриол) существует в форме таблеток и суппозиториев для вагинального введения; таблетки с конъюгированными эстрогенами (Премарин);

– для циклической МГТ — Климонорм (левоноргестрел + эстрадиол), Цикло-Прогинова (норгестрел + эстрадиол), Дивина (медроксипрогестерон + эстрадиол), Климен (ципротерон + эстрадиол), Фемостон (дидрогестерон + эстрадиол), Трисеквенс (норэтистерон + эстрадиол); при их применении возникает менструальноподобная реакция. В препарате Климен в качестве прогестагенного компонента используется ципротерона ацетат, который обладает антиандрогенным эффектом, поэтому рекомендуется женщинам с симптомами гиперандрогении (гирсутизм, гипертрихоз, акне, жирная себорея);

– для непрерывного режима МГТ — Климодиен (диеногест + эстрадиол), Фемостон ⅕ конти (дидрогестерон + эстрадиол), Индивина (медроксипрогестерон + эстрадиол), Анжелик (дроспиренон + эстрадиол).

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.

Альтернативное лечение. При противопоказаниях к МГТ могут использоваться и другие препараты, обладающие эстрогеноподобной активностью:

селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен), тканеселективные регуляторы эстрогенной активности (Ливиал (тиболон), Ледибон (тиболон)), фитоэстрогены, Климадинон (цимицифуги кистевидной корневищ экстракт), экстракты сои, препараты бета-аланина, гомеопатические препараты. Синтетический стероид тиболон, входящий в состав Ливиала и Ледибона, при ежедневном приеме в дозе 2,5 мг обладает эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами. Он имеет 4 активных метаболита, которые и оказывают преимущественно эстрогенное влияние на кости и сосуды, преимущественно андрогенное — на мозг, а преимущественно прогестагенное воздействие реализуется на уровне эндометрия, что оптимально для женщин с интактной маткой. Препарат идеален для лечения нарушений, обусловленных хирургической менопаузой; допустимо его назначение и пациенткам, оперированным по поводу эндометриоза.

При проведении МГТ периодически выполняется гинекологическое исследование, каждые 1–2 года — маммография. Необходимо контролировать уровень АД, 1 раз в 6 месяцев — липидный спектр, основные параметры гемостаза, массу тела.

Противопоказания к назначению МГТ:

– кровотечение из половых путей неясного генеза;

– рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);

– диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);

– острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени;

– тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии);

– инфаркт миокарда;

– ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения;

– наличие миомы матки с субмукозным расположением узла;

– наличие полипа эндометрия;

– аллергия к компонентам МГТ;

– кожная порфирия (для эстрогенного компонента);

– прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).

Необходима комплексная профилактика остеопороза, в которую обязательно включают: активный, здоровый образ жизни с умеренными физическими нагрузками; содержание в рационе достаточного количества кальция (молочные продукты, рыба, морепродукты, бобовые); отказ от вредных

привычек (курения, злоупотребления алкоголем и кофе), ограничение потребления газированных напитков, отказ от фосфатсодержащих напитков (кола). Для профилактики остеопороза назначают долгосрочную (не менее 3 лет) МГТ. Назначение МГТ для профилактики остеопороза показано женщинам в перименопаузе, а также женщинам в постменопаузе моложе 60 лет и с длительностью менопаузы не более 10 лет.

Патогенетическое лечение остеопороза должно обладать следующими свойствами:

– замедлять костную резорбцию (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — ралоксифен, эстрогены);

– усиливать костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены, СТГ);

– оказывать многоплановое действие на костную ткань.

К ингибиторам костной резорбции относят бисфосфонаты — препараты первой линии для лечения остеопороза: алендронат натрия (алендроновая кислота), Фосамакс (алендроновая кислота), Осталон (алендроновая кислота) один раз в неделю длительно, не менее 3–5 лет; Бонвива (ибандроновая кислота) — прием 1 раз в месяц. Механизм действия бисфосфонатов на костную ткань основан на подавлении костной резорбции. Вещества оказывают прямое воздействие на остеокласты, нарушая их метаболизм и функциональную активность. Дополнительным механизмом действия бисфосфонатов является индукция апоптоза за счет подавления мевалонатного пути биосинтеза холестерина и пренилирования белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов. Непрямое воздействие заключается в индукции выработки остеобластами ингибиторов образования остеокластов, что приводит к стимуляции образования новой кости.

Кальцитонин (Миакальцик) — антагонист паратгормона — подавляет образование и активность остеокластов, обладает анальгетическим эффектом при болях костного происхождения, связанным с прямым влиянием на рецепторы ЦНС, повышением уровня β-эндорфинов в плазме крови. Кальцитонин применяют в виде спрея интраназально (суточная доза — 200 МЕ) в течение 2–3 мес.

Ралоксифен высокоэффективен в постменопаузе у женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани в профилактике дальнейшего ее снижения, эффективен в лечении остеопороза у женщин в постменопаузе. Суточная доза — 60 мг/сут внутрь в непрерывном режиме.

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

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

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 и постовариоэктомический синдромы: 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.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Тесты

1. При синдроме поликистозных яичников наблюдаются все перечисленные ниже симптомы, кроме:

а) гипоплазии матки;
б) двустороннего увеличения яичников;
в) гипертрихоза;
г) уменьшения костной массы;
д) первичного бесплодия.

2. Андрогены в организме женщины вырабатываются:

а) яичниками;
б) надпочечниками;
в) внегонадный синтез в жировой ткани;
г) верно все перечисленное выше;
д) верно а и б.

3. Для установления источника гиперандрогении проводят:

а) пробу с гестагенами;
б) пробу с эстрогенами и гестагенами;
в) пробу с дексаметазоном;
г) пробу с кломифеном;
д) пробу с ГнРГ.

4. Что не свойственно для синдрома поликистозных яичников:

а) аменорея;
б) гирсутизм;
в) овуляторные менструальные циклы;
г) ожирение;
д) бесплодие?

5. Какой из признаков не относится к клинике предменструального синдрома:

а) мастодиния;
б) прибавка в весе;
в) мигрень;
г) аменорея;
д) депрессия?

6. Что характерно для гормональных изменений в постменопаузе:

а) высокие уровни эстриола и прогестерона;
б) низкий уровень эстрадиола, высокие уровни ФСГ и ЛГ;
в) высокий уровень ЛГ, низкие уровни ФСГ и прогестерона;
г) высокий уровень эстрадиола, низкий уровень прогестерона;
д) низкие уровни эстрадиола, ФСГ, ЛГ?

7. Какой из клинических признаков не характерен для предменструального синдрома:

а) мастодиния;
б) прибавка в весе;
в) мигрень;
г) аменорея;
д) депрессия?

8. Наиболее часто встречающейся патологией у женщин в постменопаузе являются все, кроме:

а) сердечно-сосудистых заболеваний;
б) остеопороза;
в) депрессии;
г) рака эндометрия;
д) предменструального синдрома.

9. Для лечения предменструального синдрома используются все препараты, кроме:

а) антигистаминных;

б) комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов;

в) ингибиторов простагландинов;

г) антибактериальных;

д) диуретиков.

10. Лечение климактерического синдрома проводят:

а) синтетическими эстроген-гестагенными препаратами;

б) натуральными эстрогенами и гестагенами в минимальных дозировках;

в) андрогенами;

г) антидепрессантами;

д) всеми вышеперечисленными препаратами.

Ответы: 1 — г; **2** — г; **3** — в; **4** — в; **5** — г; **6** — в; **7** — г; **8** — д; **9** — г; **10** — д.

Задачи

Задача 1

Пациентка Г., 28 лет, обратилась с жалобами на нерегулярный менструальный цикл, отсутствие беременности в течение 4 лет, избыточный рост волос на теле, акне и постакне на лице, груди и спине (тяжелой степени — по заключению дерматолога). Из анамнеза: менструации с 14 лет, нерегулярные с менархе, по 5–6 дней через 45–90 дней, безболезненные, умеренные. Установлено первичное бесплодие в течение 4 лет. Объективно: масса тела — 56 кг, рост — 160 см, ИМТ — 21,9 кг/м². Гирсутное число по шкале Ферримана–Голлвея — 18.

Результаты обследования:

1. Результаты УЗИ на 7-й день менструального цикла (трансвагинальный датчик): матка — 4,5 × 3,7 × 4,7 см, эндометрий — 0,4 см. Правый яичник: 4,2 × 2,0 × 2,8 см, объем — 12,2 см³, содержит 25–28 фолликулов диаметром 0,4–0,5 см по периферии, строма в повышенном объеме. Левый яичник: 4,0 × 1,8 × 2,9 см, объем — 10,8 см³, аналогичной структуры.

2. Гормональное обследование на 2-й день менструального цикла: ФСГ — 4,9 МЕ/л (референсные значения: 1,8–11,3 МЕ/л); ЛГ — 15,8 МЕ/л (референсные значения: 1,1–8,7 МЕ/л); ЛГ/ФСГ — 3,2; АМГ — 14,4 нг/мл (референсные значения: 1–4,5 нг/мл); тестостерон — 3,2 нмоль/л (референсные значения: 0,5–4,3 нмоль/л); свободный тестостерон — 18,1 пмоль/л (референсные значения: 0,1–9,9 пмоль/л); андростендион — 14,9 нмоль/л

(референсные значения: 2,61–13,6 нмоль/л); 17-ОНР — 4,2 нмоль/л (референсные значения: 0,3–2,9 нмоль/л); ДГЭА-С — 3,2 мкмоль/л (референсные значения: 2,1–10,1 мкмоль/л); ДГТ — 280,5 пг/мл (референсные значения: 59–572 пг/мл); пролактин — 373,3 мМЕ/л (референсные значения: 67–720 мМЕ/л); индекс свободных андрогенов — 12,8 % (референсные значения: 0,8–11 %); ГССГ — 25,0 нмоль/л (референсные значения: 18–114 нмоль/л); прогестерон (22-й день менструального цикла) — 3,4 нмоль/л (референсные значения: 16,4–59 нмоль/л).

3. Результаты перорального глюкозотолерантного теста: 4,7–7,9 ммоль/л (нарушение толерантности к углеводам). Уровень инсулина натощак — 5,4 мМЕ/л, через 2 ч — 98,1 мМЕ/л.

Поставьте диагноз, дайте его обоснование и предложите тактику лечения.

Задача 2

Пациентка М., 26 лет, обратилась с жалобами на привычное невынашивание беременности, нерегулярный менструальный цикл и избыточный рост волос на теле, акне и постакне на лице, груди, спине (тяжелой степени — по заключению дерматолога), алопецию в лобной и затылочной области.

Анамнез: менархе с 12 лет, менструальный цикл нерегулярный через 38–50 дней, установился в течение первого года, по 4–5 дней, менструальная реакция умеренная, безболезненная. Половая жизнь с 22 лет. Наследственность не отягощена.

Объективно: масса тела — 52 кг, рост — 154 см. Гирсутное число — 28. На лице множественные acne vulgaris и постакне, имеется алопеция в лобной и затылочной области головы (по визуальной оценке Людвига).

Результаты обследования:

1. УЗИ органов малого таза (5-й день цикла): матка — 4,6 × 2,9 × 4,4 см, эндометрий — 0,3 см; правый яичник — 3,5 × 1,9 × 2,7 см, объем — 9,3 см³; левый яичник — 3,2 × 2,1 × 2,8 см, объем — 9,8 см³. Оба содержат 9–10 фолликулов диаметром 0,5–0,8 см.

2. Гормональное обследование на 2-й день менструального цикла: ФСГ — 5,3 МЕ/л (референсные значения: 1,8–11,3 МЕ/л); ЛГ — 5,4 МЕ/л (референсные значения: 1,1–8,7 МЕ/л); эстрадиол — 204,0 пмоль/л (референсные значения: 84–450 пмоль/л); ДГЭА-С — 5,4 мкмоль/л (референсные значения: 0,8–10,1 мкмоль/л); тестостерон общий — 2,1 нмоль/л (референсные значения: 0,5–4,3 нмоль/л); андростендион — 13,9 нмоль/л (референсные значения: 2,61–13,6 нмоль/л).

Поставьте предварительный диагноз. Разработайте алгоритм диагностики для верификации диагноза.

Задача 3

Пациентка С., 27 лет, обратилась с жалобами на нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, избыточный рост волос на лице, спине, ягодицах, на животе.

Анамнез: менструации с 12 лет, нерегулярные с менархе, через 30–50 дней, по 4–5 дней, умеренные, безболезненные. Беременностей — 4, наступили самостоятельно (из них 2 неразвивающиеся беременности при сроках 6/7 и 5/7 недель и два самопроизвольных выкидыша при сроке 7/8 и 9 недель). Сохраняющую терапию не получала. Избыточный рост волос — с 12 лет.

Объективно: масса тела — 67 кг, рост — 164 см, ИМТ — 25,7 кг/м². Гирсутное число по шкале Ферримана–Голлвея — 22.

Результаты обследования:

1. УЗИ органов малого таза (трансвагинальным датчиком) на 5-й день менструального цикла: матка — 4,5 × 3,9 × 4,4 см, эндометрий — 0,3 см. Правый яичник: 3,8 × 1,4 × 2,4 см, объем — 6,6 см³, содержит 9–10 фолликулов, расположенных хаотично, строма в обычном объеме. Левый яичник: 3,7 × 1,6 × 2,2 см, объем — 6,9 см³, аналогичной структуры.

2. Гормональное обследование на 2-й день менструального цикла: ФСГ — 4,7 МЕ/л (референсные значения: 1,8–11,3 МЕ/л); ЛГ — 6,5 МЕ/л (референсные значения: 1,1–8,7 МЕ/л); ЛГ/ФСГ — 1,4; АМГ — 4,2 нг/мл (референсные значения: 1–4,5 нг/мл); 17-ОНР — 18,4 нмоль/л (референсные значения: 0,3–2,9 нмоль/л); свободный тестостерон — 37,2 пмоль/л (референсные значения: 0,1–9,89 пмоль/л); ДГЭА-С — 18,1 мкмоль/л (референсные значения: 2,1–10,1 мкмоль/л); андростендион — 8,2 нмоль/л (референсные значения: 2,61–13,6 нмоль/л); ДГТ — 321,4 пг/мл (референсные значения: 59–572 пг/мл); пролактин — 321,5 мМЕ/л (референсные значения: 67–720 мМЕ/л).

Результаты обследования на 22-й день менструального цикла: прогестерон — 19,5 нмоль/л (референсные значения: 10–89 нмоль/л).

Что является важным при ведении данной пациентки? Какие дополнительные обследования необходимы для верификации диагноза? Поставьте заключительный диагноз.

Задача 4

Пациентка С., 51 год, обратилась к гинекологу с жалобами на приливы, которые появились с 45 лет, за 3 года до начала изменений менструальной функции. Приливы жара к лицу, голове, верхней половине груди сопровождаются гиперемией кожи, потоотделением до 20 раз в день. С момента появления приливов наблюдается повышение АД, снизилась трудоспособность. С 48 лет менструации стали нерегулярными, обильными. Менструации с 14 лет, через 24 дня, по 3–4 дня, безболезненные. Последняя менструация

1,5 месяца назад. Беременностей не было. Лечилась метилтестостероном — без эффекта.

При обследовании обнаружено ожирение, АД 140/90 мм рт. ст., на ЭКГ — диффузные изменения миокарда. Кольпоцитограмма: реакции влагалищного мазка, КПИ — 3 %.

Гинекологическое исследование: наружные половые органы с явлениями выраженной гипотрофии; влагалище узкое; матка в положении антефлексио, атрофичная, подвижная; придатки матки не пальпируются.

Поставьте диагноз. Разработайте тактику ведения пациентки.

Ответы:

Задача 1. *Диагноз:* синдром поликистозных яичников (фенотип А). Нормогонадотропная недостаточность яичников. Ановуляция. Олигоменорея. Гирсутизм средней степени (18 баллов). Акне (тяжелой степени). Бесплодие первичное 4 года. Нарушение толерантности к глюкозе.

В приведенном клиническом случае диагноз установлен на основании клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о наличии у пациентки синдрома поликистозных яичников.

Рекомендовано: прием низкодозированного комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в течение 3 месяцев с последующей стимуляцией овуляции (после проверки проходимости маточных труб и обследования супруга — расширенная спермограмма с морфологией по Крюгеру, MAR-тест).

Задача 2. *Предварительный диагноз:* ВДКН, неклассическая форма? Нормогонадотропная недостаточность яичников. Гирсутизм тяжелой степени. Акне.

Для уточнения диагноза рекомендовано дополнительное обследование: определение уровней 17-ОНР, АМГ, свободного тестостерона, пролактина в крови на 2–5-й день менструального цикла, прогестерона — на 20–22-й день цикла, а также исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы.

Результаты дополнительного обследования: гормональное обследование на 3-й день менструального цикла: АМГ — 147,4 нг/мл (референсные значения: 1–4,5 нг/мл); 17-ОНР — 6,5 нмоль/л (референсные значения: 0,3–2,9 нмоль/л); свободный тестостерон — 19,7 пмоль/л (референсные значения: 1–9,89 пмоль/л); ГССГ — 55,4 нмоль/л (референсные значения: 18–114 нмоль/л); индекс свободных андрогенов — 3,8 % (референсные значения: 0,8–11 %); пролактин — 256,0 мМЕ/л (референсные значения: 67–720 мМЕ/л); прогестерон (22-й день менструального цикла) — 8,8 нмоль/л (референсные значения: 16,4–59 нмоль/л).

При сомнительных/пограничных результатах определения уровня 17-ОНР, а также в целях генетического консультирования рекомендуется проводить исследование гена CYP21FA2.

Результаты генетического исследования: мутации (патогенные варианты) в гене 21-гидроксилазы, диагноз НФ ВДКН был не подтвержден.

Заключительный диагноз: синдром поликистозных яичников (фенотип В). Нормогонадотропная недостаточность яичников. Ановуляция. Андрогензависимая дермопатия.

Задача 3. При ведении данной пациентки следует обратить внимание:

1) на привычное невынашивание в анамнезе, а также на то, что беременности наступали спонтанно;

2) повышенные уровни 17-ОНР и ДГЭА-С в крови;

3) высокий уровень прогестерона на 22-й день цикла, что свидетельствует в пользу овуляторного менструального цикла с НЛФ;

4) гирсутное число 22 по шкале Ферримана–Голлвея (в норме не должно превышать по шкале ≥ 6–8 баллов).

Рекомендовано для уточнения диагноза, а также причины привычного выкидыша исследование мутаций в гене 21-гидроксилазы.

Результаты дополнительного обследования:

1. Выявлена мутация в 7-м экзоне V281L гена 21-гидроксилазы в гомозиготном состоянии.

2. Выявлен антифосфолипидный синдром.

Заключительный диагноз: ВДКН, неклассическая форма. Нормогонадотропная недостаточность яичников. НЛФ. Олигоменорея. Гирсутизм умеренной степени. Антифосфолипидный синдром. Привычный выкидыш.

При планировании беременности данной пациентке эндокринологом был рекомендован прием глюкокортикостероида метилпреднизолона в дозе 4 мг ежедневно в течение 2 мес., на фоне которого наступила беременность, закончившаяся в последующем срочными родами. Пациенткам с НФ ВДКН, получающим ГКС, при наступлении беременности рекомендуется продолжить терапию в прежних дозах. Не рекомендуется применение ГКС при беременности, если она наступила без их использования.

Задача 4. *Диагноз:* перименопаузальный период. Климактерический синдром тяжелой степени.

Тактика: после дообследования возможно назначение менопаузальной гормонотерапии комбинированными эстроген-гестагенными препаратами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алгоритмы* применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / Л. А. Ашрафян, В. Е. Балан, И. И. Баранов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 210–221.

2. *Гинекология* : учеб. для студентов учр. высш. проф. образования / Б. И. Баисова [и др.] ; под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 431 с.

3. *Детская* и подростковая гинекология / под ред. Дж. С. Санфилиппо, Э. Лара-Торре, В. Гомес-Лобо ; пер. с англ. ; под ред. Е. В. Уваровой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 392 с.

4. *Лекарственное* обеспечение клинических протоколов. Акушерство и гинекология / под. ред. В. Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 264 с.

5. *Рациональный* старт менопаузальной гормональной терапии: время, место, возможности. Обзор доказательных данных / А. В. Соловьева, М. А. Спицина, Е. Ю. Алейникова, Д. С. Мамчиц // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 13, спецвып. – С. 109–115.

6. *Эндокринология:* национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с.

7. *International* PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello [et al.]. – 2023. – 283 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 3
Мотивационная характеристика темы 3
Введение 6
Гирсутизм и вирилизация 6
Синдром поликистозных яичников 12
Врожденная дисфункция коры надпочечников 23
Предменструальный синдром 26
Климактерический (менопаузальный) синдром 33
Задания для самостоятельной работы 51
Самоконтроль усвоения темы 51
Тесты 51
Задачи 53
Список использованной литературы 58

Учебное издание

Кириллова Елена Николаевна
Павлюкова Светлана Алексеевна

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ СИНДРОМЫ В ГИНЕКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л. Ф. Можейко
Старший корректор Е. Е. Родионова
Компьютерная вёрстка М. Г. Лободы

Подписано в печать 02.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 3,49. Уч.-изд. л. 3,25. Тираж 50 экз. Заказ 597.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.