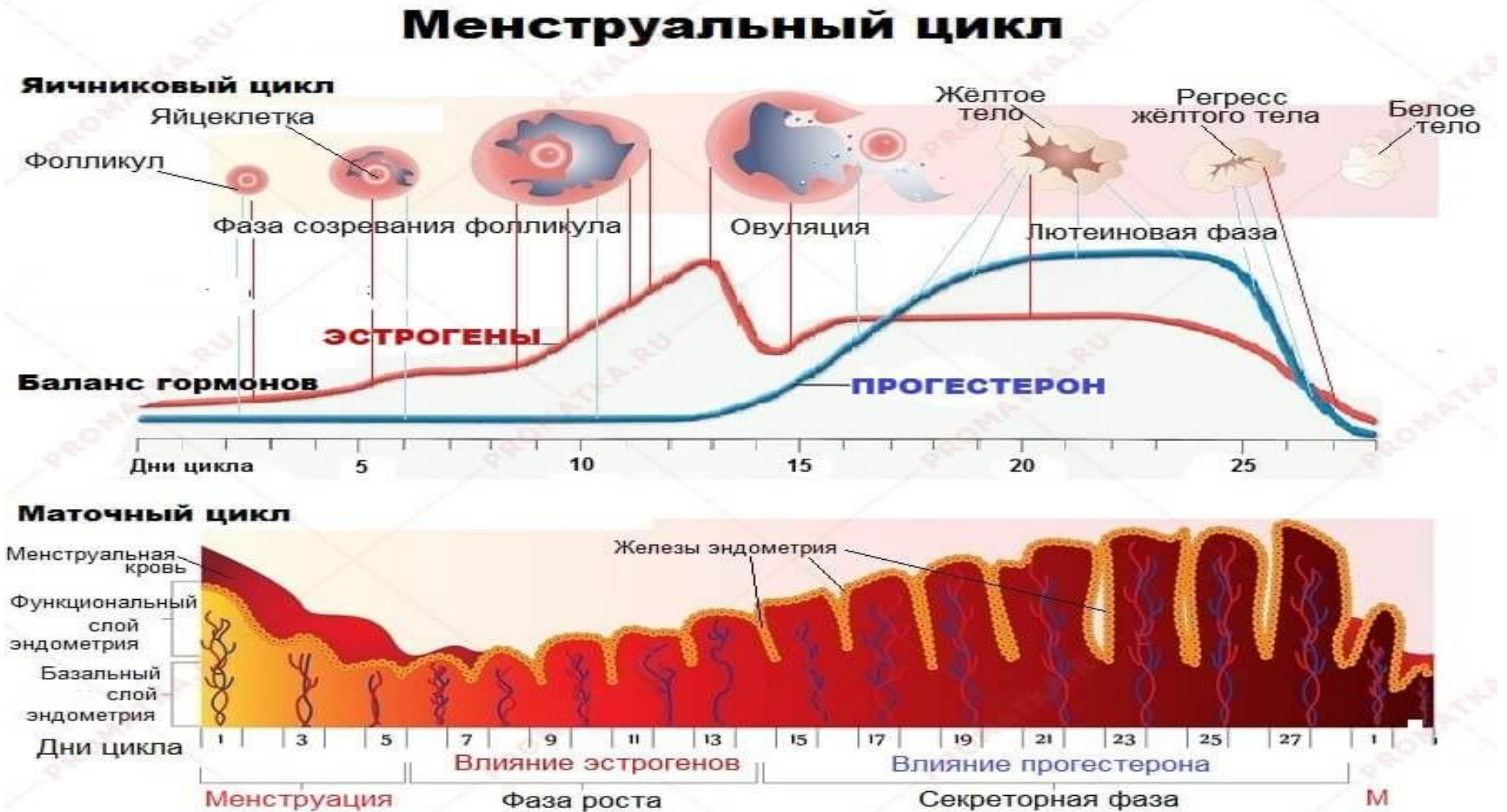


Нарушения менструального цикла

Менструальный цикл - циклически повторяющиеся изменения в организме женщины, особенно в звеньях репродуктивной системы, внешним проявлением которых служат кровяные выделения из половых путей – менструация.



Параметры нормального менструального цикла

- Продолжительность – 28 ± 7 (21 – 35 дней)
- Продолжительность менструации – 5 ± 2 (3 – 7 дней)
- Кровопотеря 50 – 80 мл
- Регулярность (цикличность) постоянная
- Двухфазность (овуляция)
- Отсутствие болезненных проявлений, нарушений общего состояния организма



Классификация нарушений менструального цикла

I. АМЕНОРЕЯ – отсутствие менструаций 6 месяцев и более

II. ЦИКЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

1. Изменения количества крови, выделяющейся во время менструации:

- а) увеличение количества крови (гиперменорея),
- б) уменьшение количества крови (гипоменорея).

2. Нарушение продолжительности менструации:

- а) в сторону увеличения (полименорея)
- б) в сторону укорочения (олигоменорея) - короткие менструации 1-2 дня

Классификация нарушений менструального цикла

3. Нарушение ритма менструаций:

- а) частые менструации (пройоменорея) - укорочение длительности цикла < 25 дней
- б) редкие менструации (опсоменорея) - редкие менструации (> 35 дней до 3 мес.)

III. ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

IV. АЛЬГОДИСМЕНОРЕЯ

Нарушения менструального цикла

- **Гипоменструальный синдром** – сочетание опсоменореи, гипоменореи и олигоменореи;
- **Гиперменструальный синдром** – гипер- и полименорея



Олигоменорея или аменорея **наиболее часто** возникают вследствие **нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы**, сопровождающихся гипоэстрогенией, ановуляцией (функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), гиперпролактинемия, преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), СПКЯ. Реже наблюдаются пороки развития матки и влагалища (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера, синдром нечувствительности к андрогенам, атрезия гимена, изолированная вагинальная агенезия и др.) или повреждения эндометрия различного генеза (синдром Ашермана).

Первичная аменорея, связанная с *нарушением функции гипоталамуса*, наиболее часто проявляется **первичным гипогонадотропным гипогонадизмом**, обусловленным мутациями генов, отвечающих за секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и чувствительность к нему.

Первичная аменорея

(отсутствие менструаций в 15 лет)

- **без ЗПР** (с правильным и своевременным развитием вторичных половых признаков в сочетании с нормальным соматическим развитием)
- **с ЗПР**

Первичная аменорея без ЗПР

- Пороки развития матки и влагалища
- Умеренно выраженная гиперпролактинемия
- Субклинический гипотиреоз
- Конституциональная задержка менархе (небольшой дефицит массы тела)
- Беременность

Первичная аменорея

- **Атрезия гимена**
- **Аплазия матки и влагалища**
- **Аплазия части влагалища**

Маточная форма:

- Синдром Рокитанского-Кюстнера
- Агенезия матки



Осмотр вульвы при синдроме Рокитанского—Кюстера. Видно слепо заканчивающееся короткое рудиментарное влагалище.



Больная с синдромом Майера-Рокитанского—Кюстера.

Аплазия матки и влагалища

(синдром Майера-Рокитанского-Кюснера-Хаузера)

Диагностика:

- Жалобы
- Анамнез
- Осмотр (соматические аномалии, вторичные половые признаки)
- Гинекологическое обследование (зондирование влагалища)
- УЗИ
- МРТ
- Консультация генетика (кариотип)
- Гормональное обследование

Лечение - кольпопоз

Синдром тестикулярной феминизации

**Отсутствие или структурные дефекты рецепторов
к андрогенам.**

Мужской генотип (46 XY)

Женский фенотип

Синдром тестикулярной феминизации (синдром Мориса).



**Неполная форма
тестикулярной феминизации.
Внешний вид.**



Наружные половые органы

Синдром тестикулярной феминизации

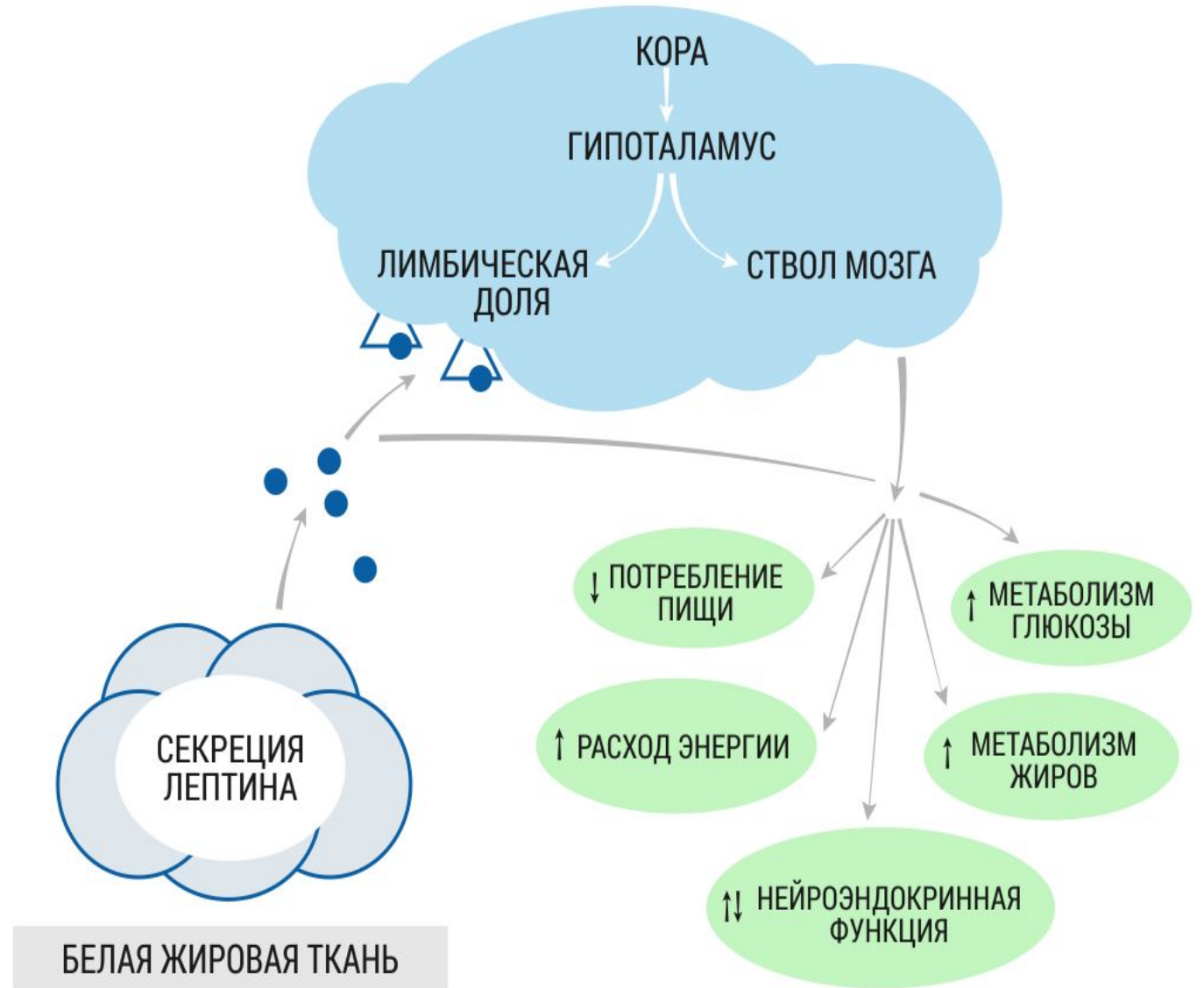
Диагностика:

- **Осмотр** (молочные железы развиты, отсутствие или слабое оволосение)
- **УЗИ** (отсутствие матки и яичников)
- **ЛГ и Т** повышены
- **Кариотип** 46 ХУ

Лечение:

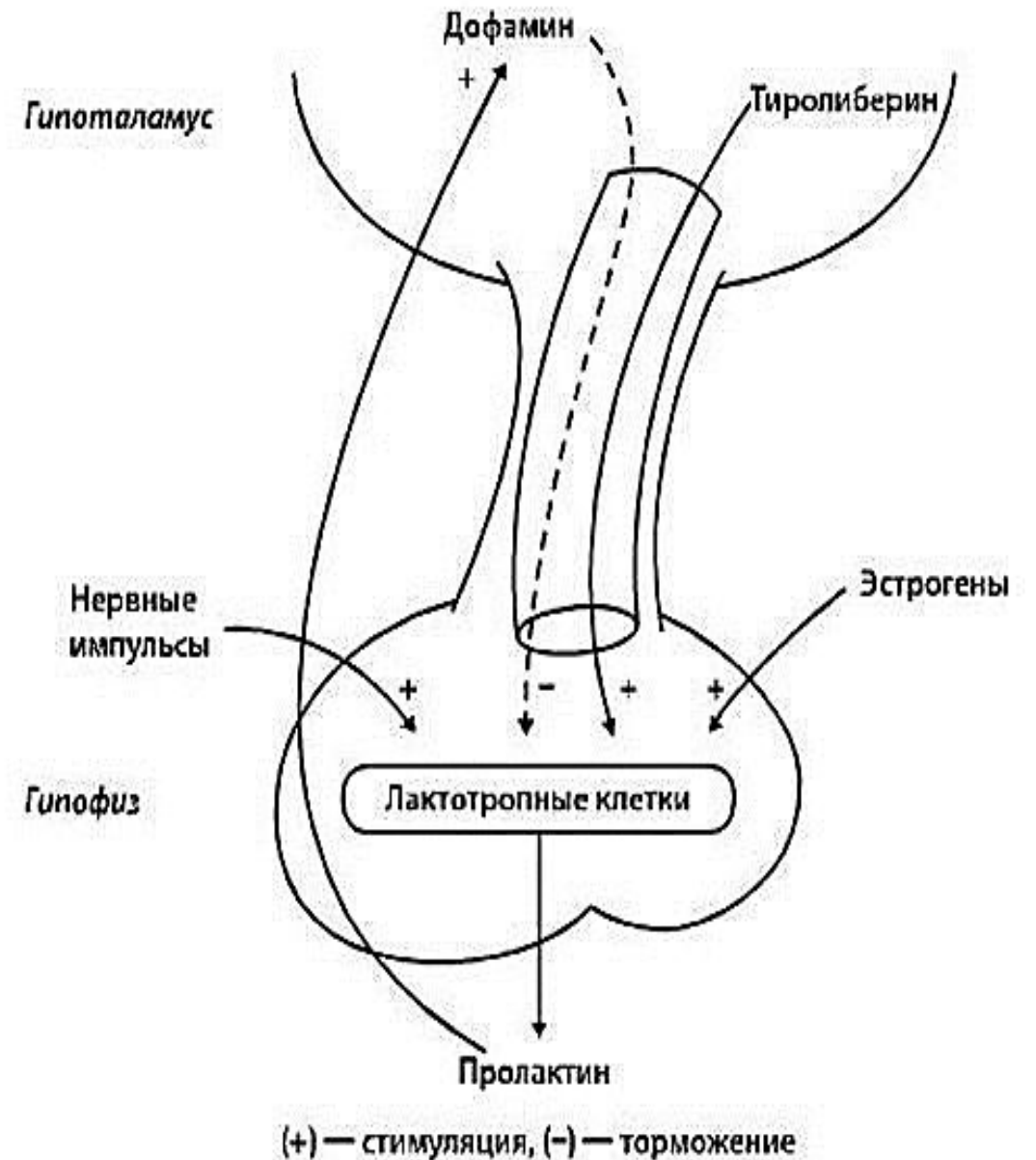
- **Гонадэктомия**
- **ЗГТ**

Наиболее частой причиной вторичной аменореи, связанной с дисфункцией *гипоталамуса*, является ФГА. Для данной формы аменореи характерно прекращение менструаций **на фоне стресса, чрезмерных физических нагрузок или снижения массы тела**. В патогенезе данной формы аменореи важную роль играет лептин, являющийся регулятором секреции ГнРГ и снижающийся при хроническом энергетическом дефиците.



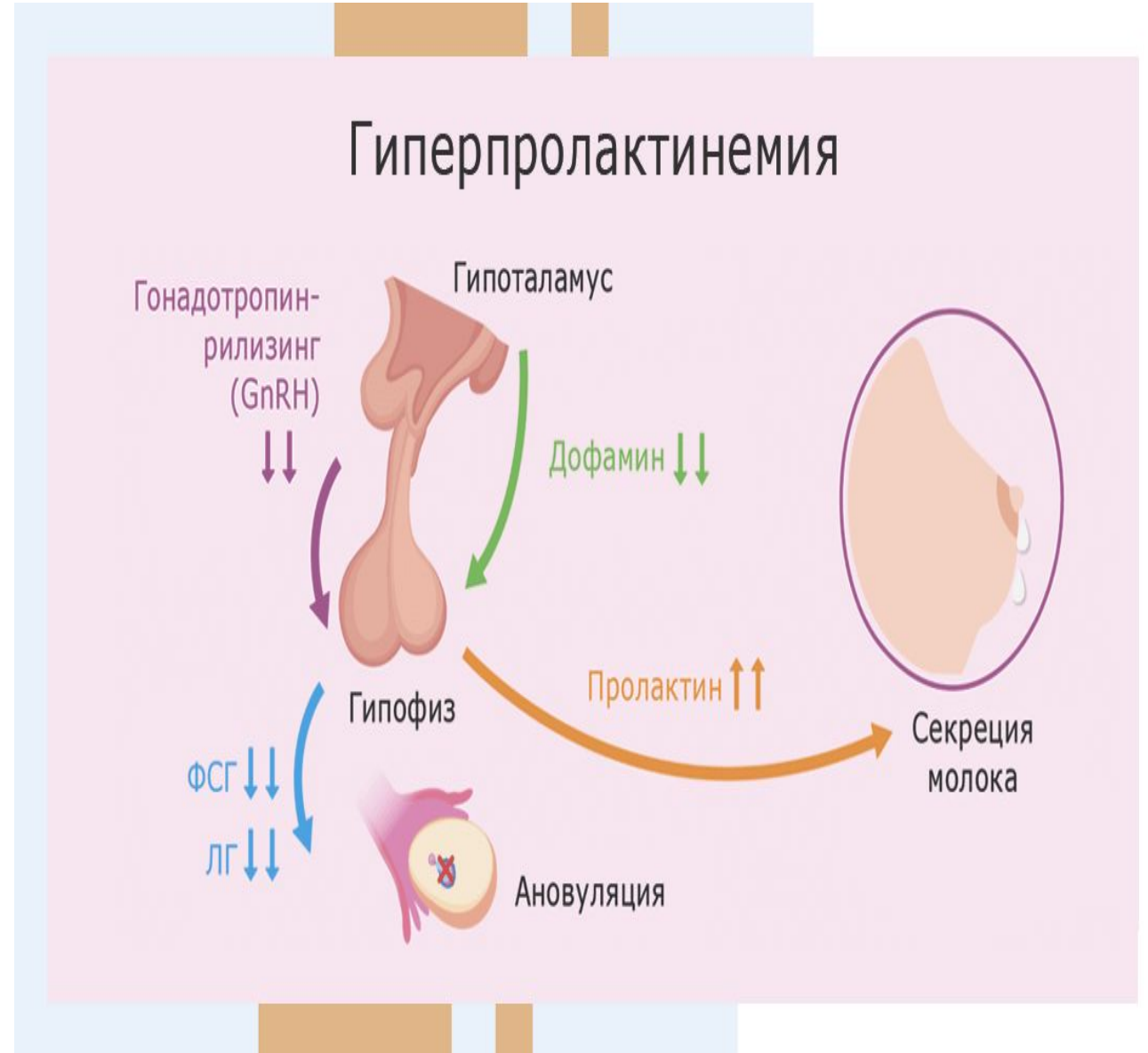
Аменорея, обусловленная патологией *гипофиза*, наиболее часто развивается в результате **гиперпролактинемии**.

Механизм развития гиперпролактинемии обусловлен нарушением дофаминергического ингибирующего контроля секреции пролактина гипоталамусом, а также стимуляцией секреции пролактина тиреотропным гормоном (ТТГ), ГнРГ, ацетилхолином, серотонином, эндогенными опиоидами, гистамином, окситоцином.



Диагностика:

- **Клиника:** галакторея, НМЦ, бесплодие, сексуальная дисфункция, признаки и симптомы наличия объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области, метаболические нарушения (остеопороз, ожирение), психо-эмоциональные нарушения (депрессия, нарушение сна)
- Определение уровня пролактина в крови;
- Консультация невропатолога (рентгенологическое исследование, КТ, ЯМР) нейрохирург;
- При отсутствии показаний для операции – наблюдение и лечение у эндокринолога и гинеколога.



Лечение гиперпролактинемии



До операции



После операции



- Хирургическое – трансназальная трансфеноидальная операция

- Консервативное –
 - Парлодел
 - Достинекс

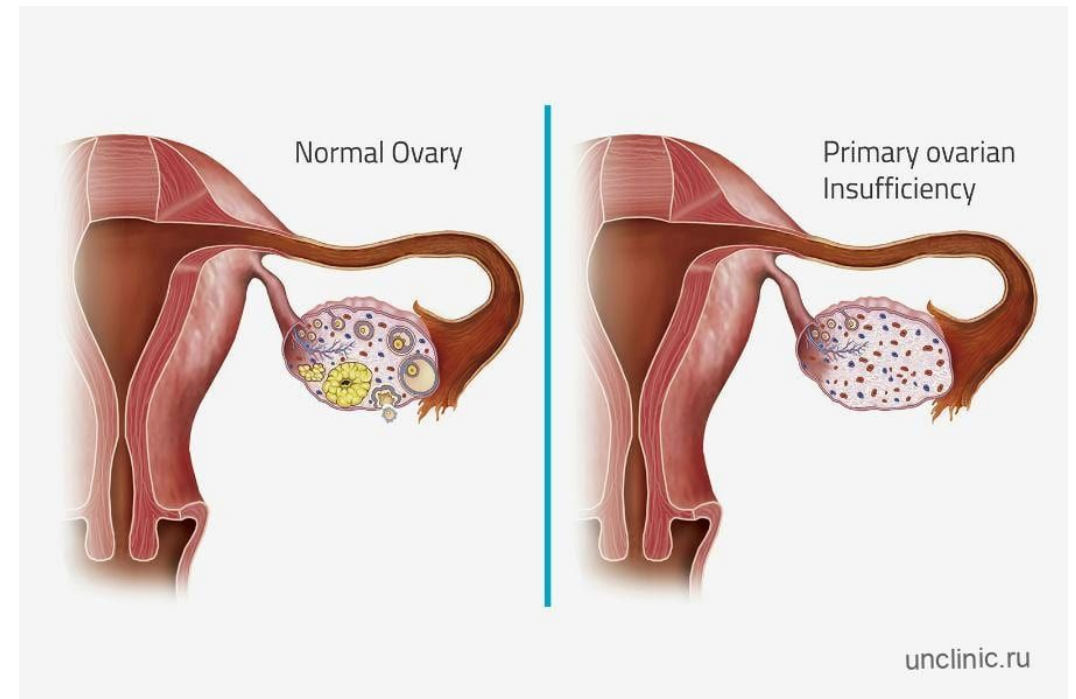
Редкими причинами *гипофизарной аменореи* могут быть:

- Синдром «пустого» турецкого седла,
- Опухоли гипофиза, секретирующие гонадотропины, адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ).

Синдром пустого турецкого седла обусловлен дефектом диафрагмы турецкого седла, в результате чего от давления спинномозговой жидкости происходит деформация гипофиза и нарушение транспорта либеринов.



К *первичной яичниковой аменорее* можно отнести различные формы дисгенезии гонад, развивающихся в результате хромосомных аномалий (синдром Тернера, чистая дисгенезия гонад, синдром Свайера). Более редкие формы первичной яичниковой аменореи могут быть связаны с *дефектом ферментных систем* – 17-альфа гидроксилазы, 17,20-лиазы, ароматазы, в результате чего нарушается стероидогенез, синтез андрогенов или их ароматизация в эстрогены. *При вторичной яичниковой аменорее* наиболее часто встречается ПНЯ, развивающаяся в результате истощения овариального резерва и подразделяющаяся на генетическую, аутоиммунную, идиопатическую и ятрогенную формы.



Синдром истощения яичников – это симптомокомплекс, включающий вторичную аменорею, бесплодие, вегето-сосудистые нарушения у женщин моложе 38 лет с нормальной менструальной и репродуктивной функцией в прошлом.

Клиника:

- аменорея, бесплодие;
- вегето-сосудистые нарушения;
- ФСГ, ЛГ ↑;
- УЗИ – отсутствие фолликулярного аппарата, резкое истончение слизистой оболочки матки;

Лечение:

- ЗГТ до периода естественной менопаузы;
- ЭКО с донорской клеткой.

Синдром резистентных яичников (синдром Сэвиджа) – это симптомокомплекс, включающий аменорею, бесплодие при микро- и макро неизмененных яичниках с высоким содержанием гонадотропинов у женщин моложе 35 лет.

Вегето-сосудистые нарушения редки.

Лечение:

- ЗГТ до периода естественной менопаузы;
- ЭКО с донорской клеткой.



Отсутствие рецепторов к гонадотропинам



Отсутствие синтеза
половых гормонов

Активация
Чтобы активир

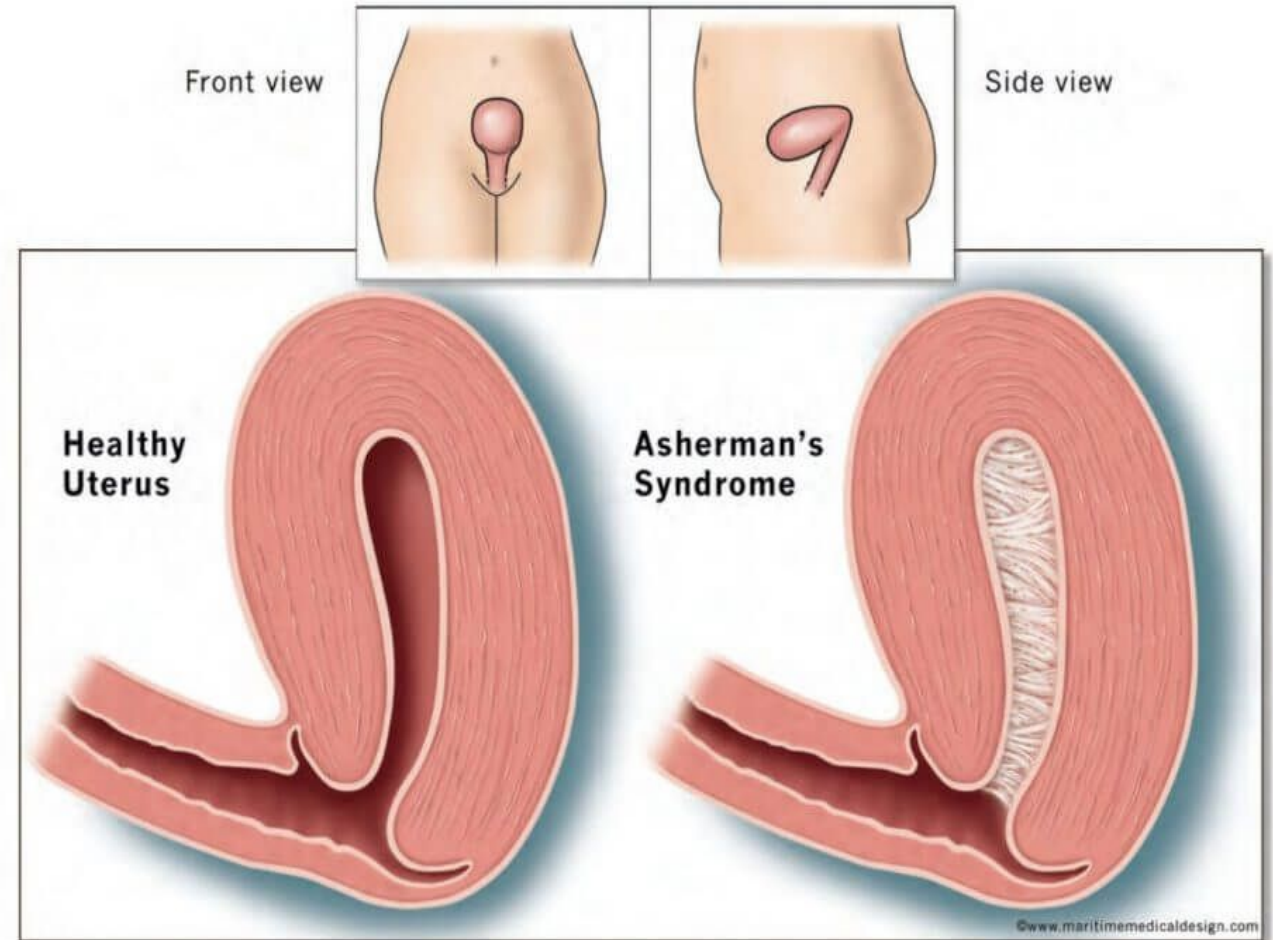
Маточная форма аменорея

**Внутриматочные
синехии**

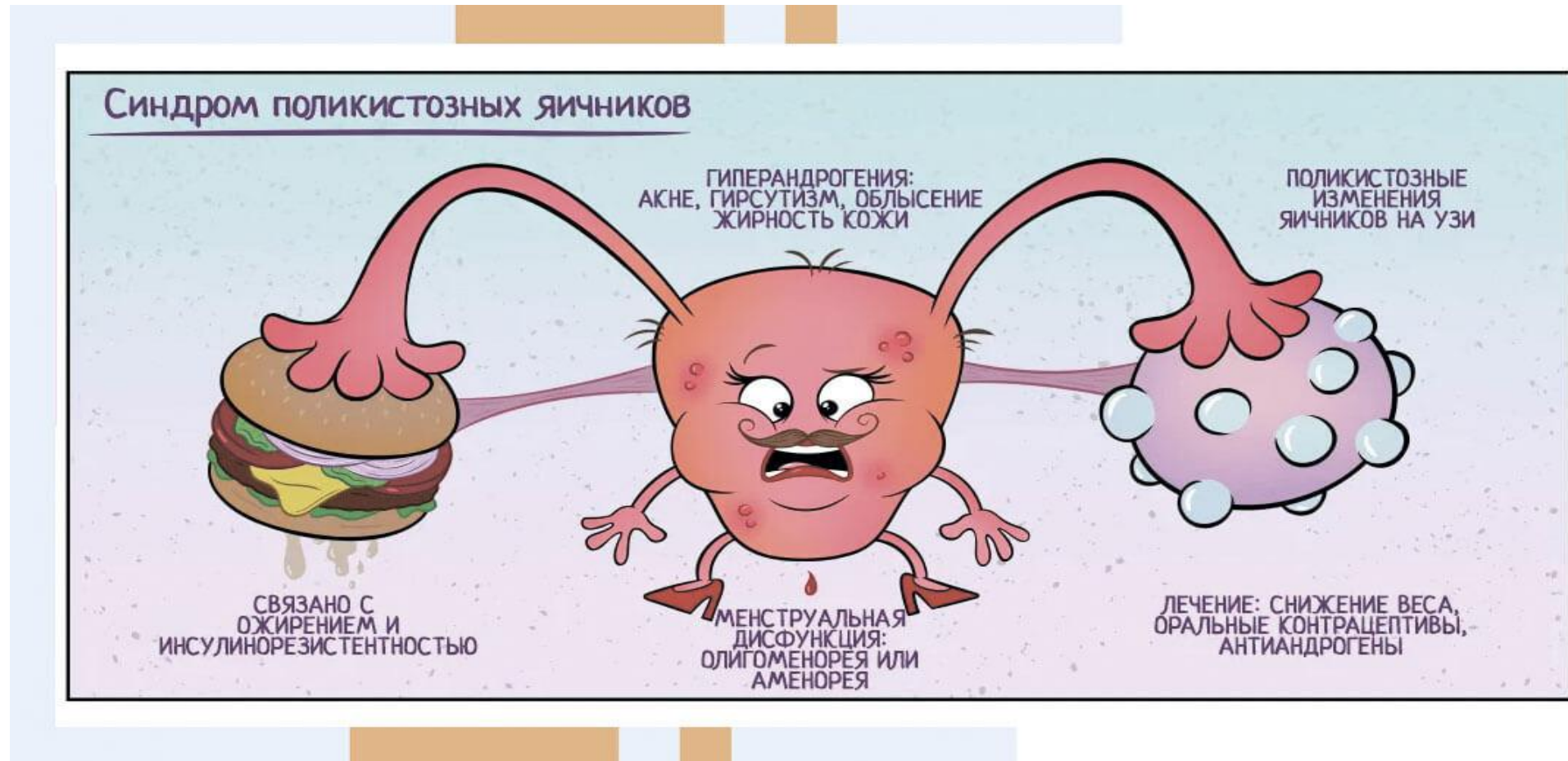
(синдром Ашермана)

Диагностика: УЗИ, МСГ

Лечение: рассечение
синехий под контролем
гистероскопа



Олигоменорея, особенно с менархе, наиболее часто является характерным **признаком СПКЯ**. Механизм развития олигоменореи и аменореи при СПКЯ связан с различными гормональными нарушениями. К их числу относят нарушения секреции и действия гонадотропинов, андрогенов, инсулина. гонадотропинов, андрогенов, инсулина.



СПКЯ является *одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста*. СПКЯ является фактором риска развития

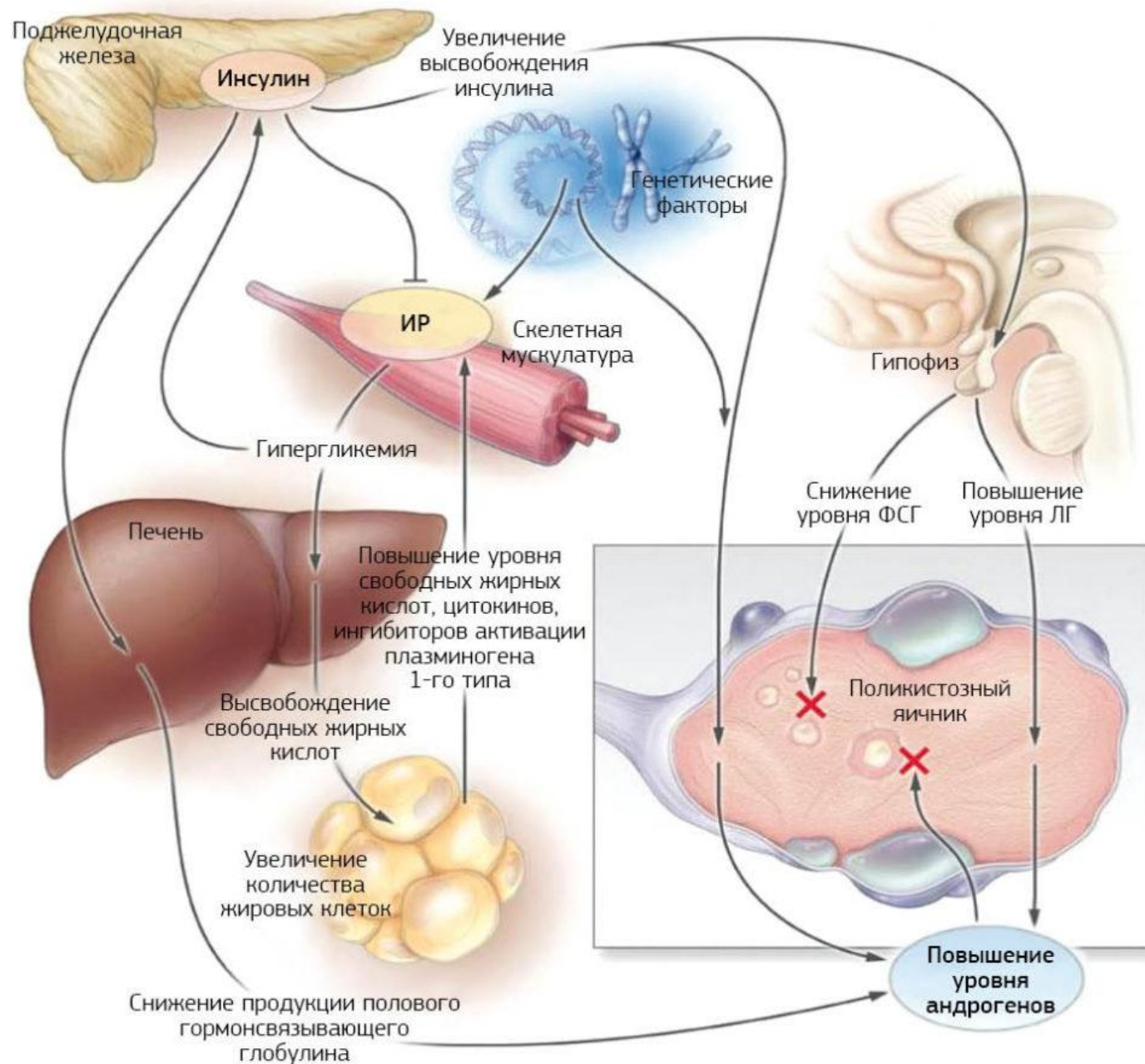
- ✓ бесплодия,
- ✓ андрогензависимой дермопатии (акне, гирсутизма, алопеции),
- ✓ нарушений углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа),
- ✓ дислипидемий,
- ✓ сердечно-сосудистой патологии,
- ✓ гиперпластических процессов эндометрия,
- ✓ нарушений психологического статуса (например, депрессия, тревожные расстройства, нарушения настроения),
- ✓ онкологических заболеваний (рака эндометрия, некоторых форм рака молочной железы),

чему в значительной степени способствует наличие у 40-85% женщин с СПЯ избыточной массы тела или ожирения.

Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека и Американским обществом репродуктивной медицины (Роттердам, 2003) выделены основные критерии СПЯ: олигоановуляция, гиперандрогенемия (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). наличие любых 2-х из 3-х основных критериев определяет наличие определённого вида (фенотипа) СПЯ.

Таблица 1. Основные виды (фенотипы) СПЯ

		Ановуляция	Гиперандрогения (клиническая биохимическая)	и/или	Поликистозная структура яичников по данным УЗИ
Вид (фенотип) («классический»)	A	+	+		+
Вид (фенотип) («ановуляторный»)	B	+	+		
Вид (фенотип) («овуляторный»)	C		+		+
Вид (фенотип) («неандрогенный»)	D	+			+



Для каждой второй пациентки с СПКЯ характерна гипоталамическая дисфункция секреции ГнРГ, способствующая преимущественному синтезу ЛГ в сравнении с ФСГ. В результате гиперсекреции ЛГ происходит стимуляция тека-клеток и увеличение продукции андрогенов в яичниках. В связи с нехваткой ФСГ нарушается синтез ароматаз в гранулезных клетках.

Патогенез (продолжение)

Эстрогены почти не образуются



Замедление роста фолликулов и остановка их развития на ранних стадиях



Накапливание незрелых гранулезных клеток



Усиление выработки ингибина → Блокирование синтеза ФСГ



ЛГ > ФСГ (2:1)

Патогенез(продолжение)

Гиперандрогения → угнетение синтеза транспортного белка

Воздействие на андрогензависимые ткани (волосяные фолликулы, сальные железы, молочные железы, половые органы, мышечная ткань, гортань, голосовые связки).

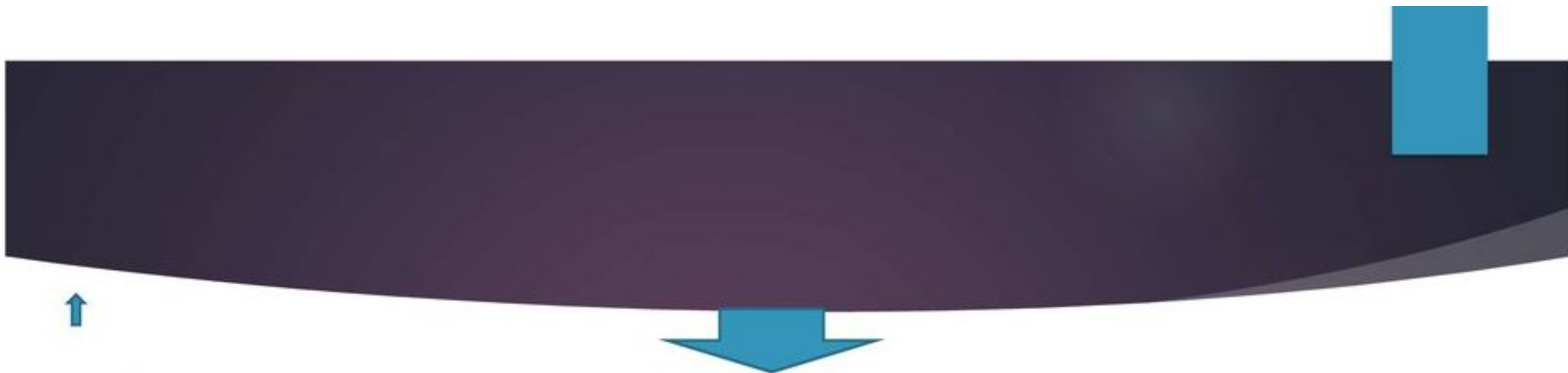
Мощный внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани

Ожирение

Нарушение липидного обмена

ИБС, АГ, НМК

У 50% больных не страдают повышением массы тела



С ожирением

- ▶ Реализуется через развитие инсулинрезистентности

Ухудшение восприятия ИИ

секреция



Гиперинсулинемия



Стимуляция выработки ИФР



Много андрогенов



Без

- ▶ Реализуется через стимуляцию выработки гормона роста

Гиперандрогения



Гипотоламо-гонадотропная дисфункция



Увеличение синтеза гормонов роста



Повышение ИФР



Гиперандрогения

Диагностика СПКЯ основана на результатах клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также оценке морфологического строения яичников с помощью УЗИ. **Диагностические подходы отличаются у подростков и женщин репродуктивного возраста.** У подростков СПКЯ диагностируется при наличии клинической гиперандрогении и нерегулярного менструального цикла, при этом ультразвуковые критерии *практически не используются.*

При наличии *клинической гиперандрогении* (акне, избыточный рост волос на теле и лице, выпадение волос на волосистой части головы) необходимо провести определенные оценочные методики, в частности, подсчет гирсутного числа женщинам с жалобами на избыточный рост волос на лице и теле для оценки степени выраженности гирсутизма *по модифицированной Шкале Ферримана-Галлвея*.

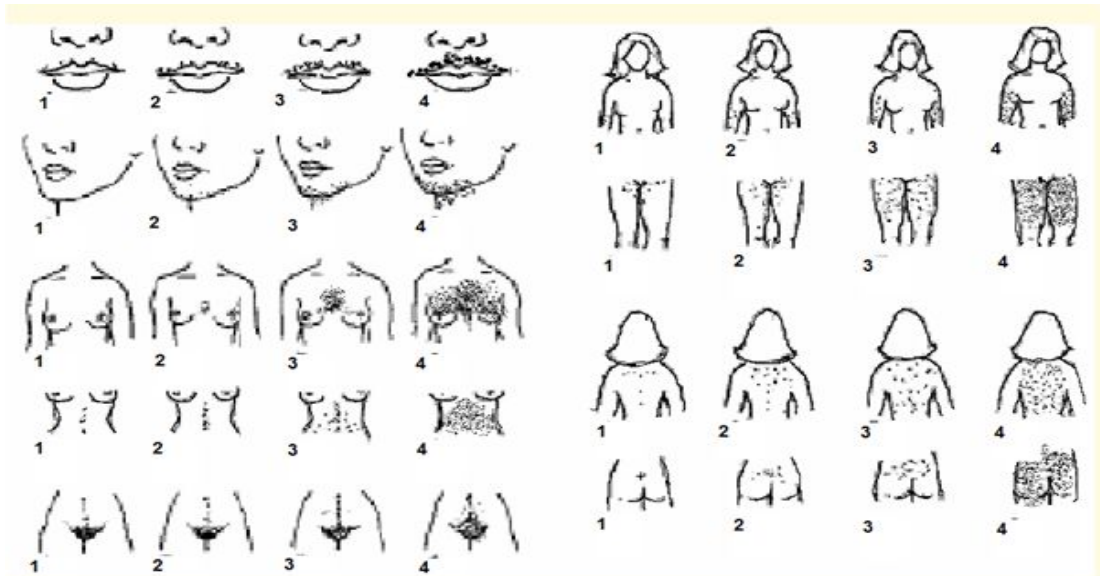


Рис. 1. Модифицированная шкала Ферримана-Галлвея (Yildizetal., 2010)(из авторов).

О гирсутизме, как правило, свидетельствует сумма баллов по модифицированной Шкале Ферримана-Галлвея $\geq 4-6$, однако имеются расовые особенности оценки гирсутизма. У некоторых представительниц европеоидной и негроидной рас - ≥ 8 , у представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по данной шкале ≥ 3 .

- У подростков в качестве клинического признака гиперандрогении рассматриваются только выраженные акне.
- Рекомендуется всем женщинам с подозрением на СПКЯ проводить измерения роста и массы тела с вычислением ИМТ для диагностики избыточной массы тела или ожирения

Лабораторные данные:

- Рекомендуется всем женщинам с подозрением на СПКЯ исследование уровня свободного тестостерона в крови расчетным методом, используя индекс свободных андрогенов, или биодоступный тестостерон для оценки наличия биохимической гиперандрогении. Для расчета биодоступного тестостерона необходимо наряду с тестостероном определение уровня альбумина сыворотки крови.

индекс свободных андрогенов (ИСА) – это показатель соотношения общего тестостерона к белку, связывающему половые стероиды (ГСПГ). Для расчета ИСА используют формулу: $\text{ИСА} = \frac{\text{общий тестостерон (нмоль/л)}}{\text{ГСПГ (нмоль/л)}} \times 100$.

Нормальное значение ИСА у женщин репродуктивного периода – **0,8-11%**.

- Рекомендуется исследование уровня *дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) и андростендиона в крови* в случае, когда *уровни общего и свободного тестостерона не повышены* (ограниченная дополнительная информация в диагностике СПКЯ).
- Рекомендуется *оценка гликемического статуса* при первичном обследовании каждой пациентки с СПКЯ: исследование уровня глюкозы в крови натощак, проведение перорального глюкозотолерантного теста или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови.
- Рекомендуется проводить 2х-часовой пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы пациенткам с СПКЯ *при наличии факторов риска* (ИМТ >25 кг/м² (или >23 кг/м² у азиаток), гипергликемия натощак, нарушение толерантности к углеводам или гестационный диабет в анамнезе, отягощенный наследственный анамнез по СД 2 типа, принадлежность к этнической группе высокого риска).
- Рекомендуется использовать *методы непрямой оценки ИР* с помощью индексов HOMA и Caro.

Индекс HOMA-IR (в норме менее 3,9): $\text{Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} \times \text{Уровень инсулина натощак (мЕд/л)} / 22,5$.

Индекс Caro – отношение глюкозы (в ммоль/л) к инсулину (в мкМЕ/мл) в плазме крови натощак. Нормальное значение $\geq 0,33$.

Инструментальные исследования:

- Рекомендуется проведение **ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза** пациенткам с СПКЯ или подозрении на него для верификации диагноза.

Критерии поликистозных яичников:

- при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц - ***наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³*** (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов),
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании - ***увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³*** (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов)

При наличии желтого тела, кист или доминантных фолликулов УЗИ выполняется повторно, после спонтанной или индуцированной менструации.



Не рекомендуется использовать ультразвуковые признаки поликистозных яичников у подростков с подозрением на СПКЯ **в течение 8 лет после наступления менархе** в качестве диагностического критерия в связи с высокой частотой мультифолликулярного строения яичников в этом возрасте

Олигоменорея и аменорея могут быть обусловлены такими *эндокринными заболеваниями*, как врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВДКН), надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм, андроген-продуцирующая опухоль яичника или надпочечника, тиреоидная дисфункция.

- На начальном этапе всем проводят физикальное обследование, включая визуальный осмотр наружных половых органов, а также молочных желез.
- Исключается беременность, как физиологическая причина аменореи (β -ХГЧ сыворотки крови или мочи)
- Всем пациенткам рекомендуется определение ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ с целью определения большинства эндокринных причин аменореи.

При первичной аменорее:

- ФСГ и ЛГ менее 3,0 МЕ/мл в большей степени свидетельствует о первичном гипогонадотропном гипогонадизме.
- При гипергонадотропном (ФСГ >25,0 МЕ/мл) состоянии – диф диагностика различных форм дисгенезии гонад, реже – ферментопатиями, влияющими на стероидогенез.
- Нормогонадотропное состояние – диф диагностика пороков развития матки, СПКЯ и неклассическая форма ВДКН.
- Рекомендуется при гипергонадотропной форме аменореи и при отсутствии матки провести цитогенетическое исследование с целью диагностики хромосомных аномалий.

При вторичной аменорее:

- снижение уровня гонадотропинов (ЛГ менее 3,0 МЕ/л) указывает на нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, наиболее часто носящие функциональный характер (например, ФГА).
- Повышенные уровни ФСГ (более 25,0 МЕ/л) при двукратном определении с интервалом в 4-6 недель свидетельствуют о снижении или отсутствии овариального резерва и указывают о наличии ПНЯ.
- Нормогонадотропная вторичная аменорея наблюдается при СПКЯ, маточной форме аменореи, реже ВДКН.
- Возможно проведение скрининга на наличие антител к стероидпродуцирующим клеткам надпочечника и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови пациенткам с ПНЯ