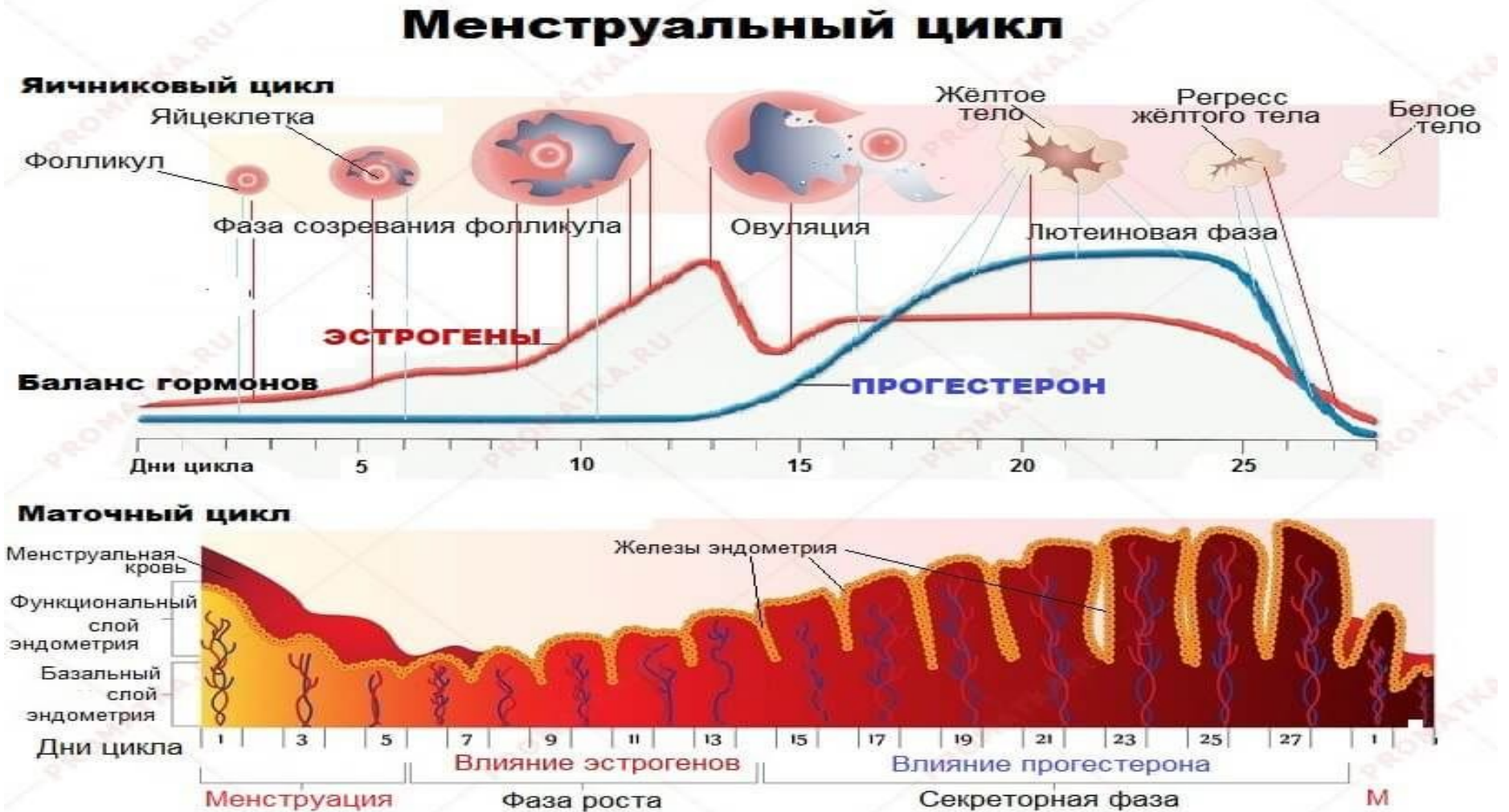


# Нарушения менструального цикла

**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 –  $28 \pm 7$  (21 – 35 дней)
- Продолжительность менструации –  $5 \pm 2$  (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

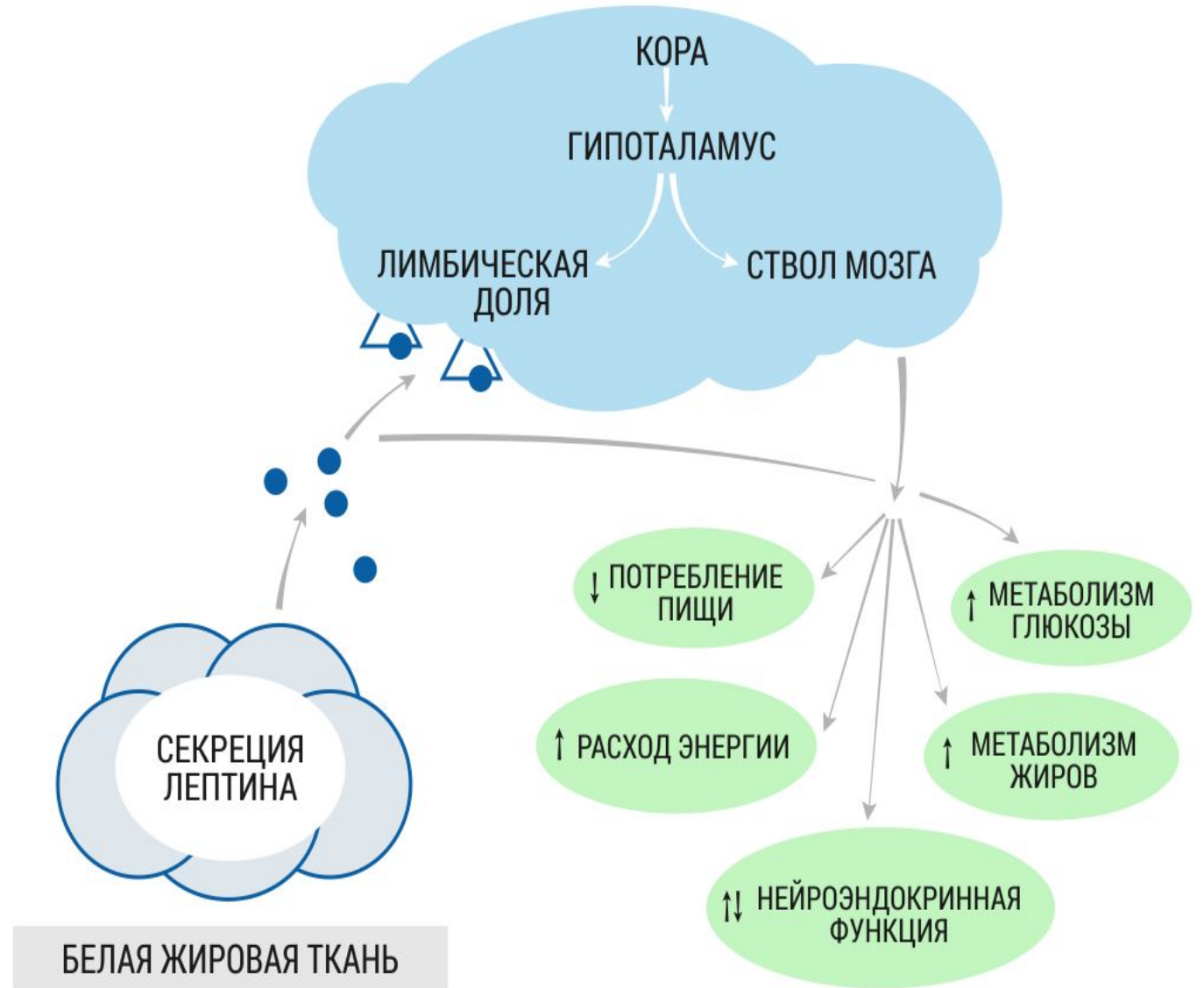
## Диагностика:

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

## Лечение:

- **Гонадэктомия**
- **ЗГТ**

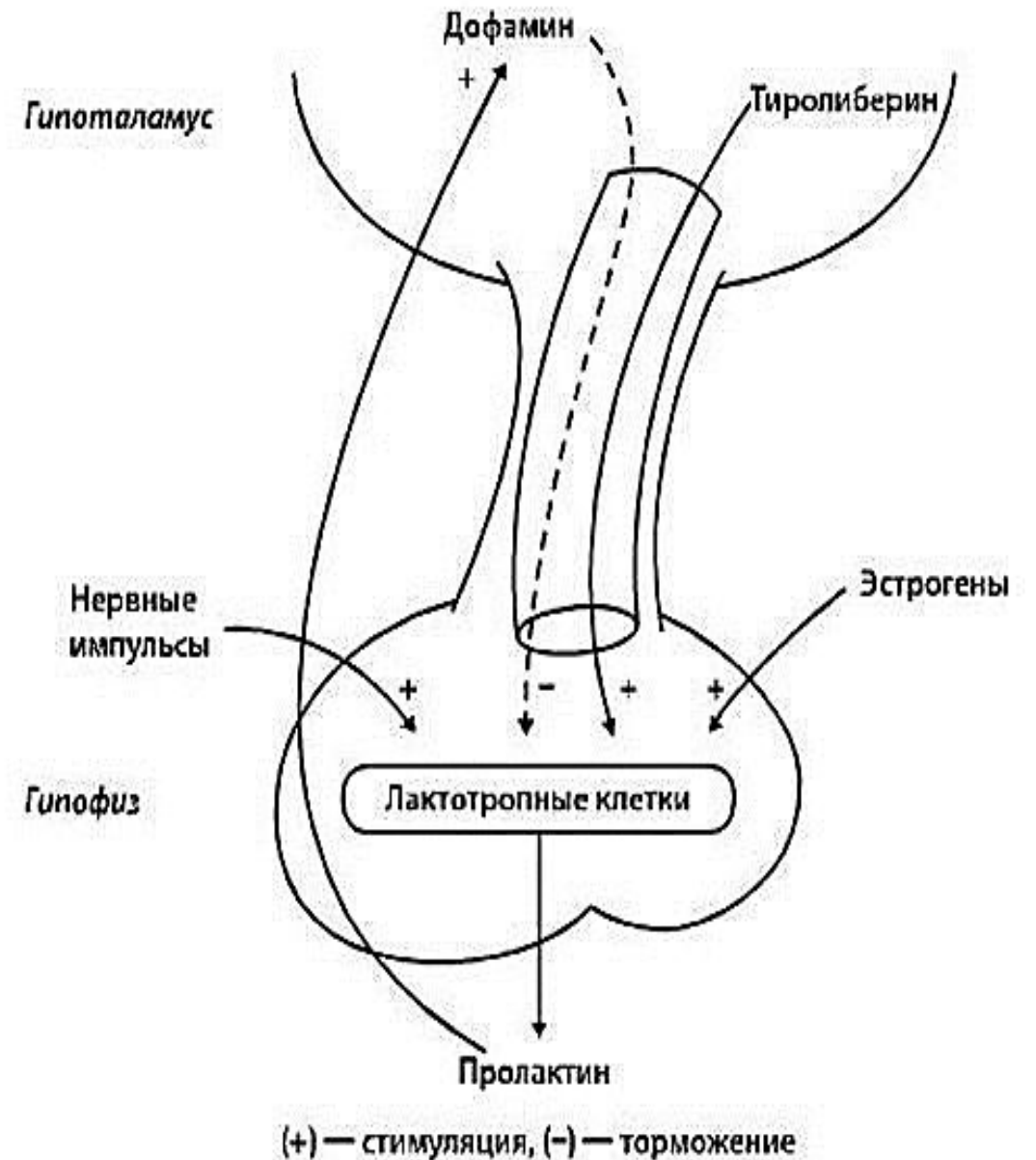
Наиболее частой причиной вторичной аменореи, связанной с дисфункцией *гипоталамуса*, является ФГА. Для данной формы аменореи характерно прекращение менструаций **на фоне стресса, чрезмерных физических нагрузок или снижения массы тела**. В патогенезе данной формы аменореи важную роль играет лептин, являющийся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





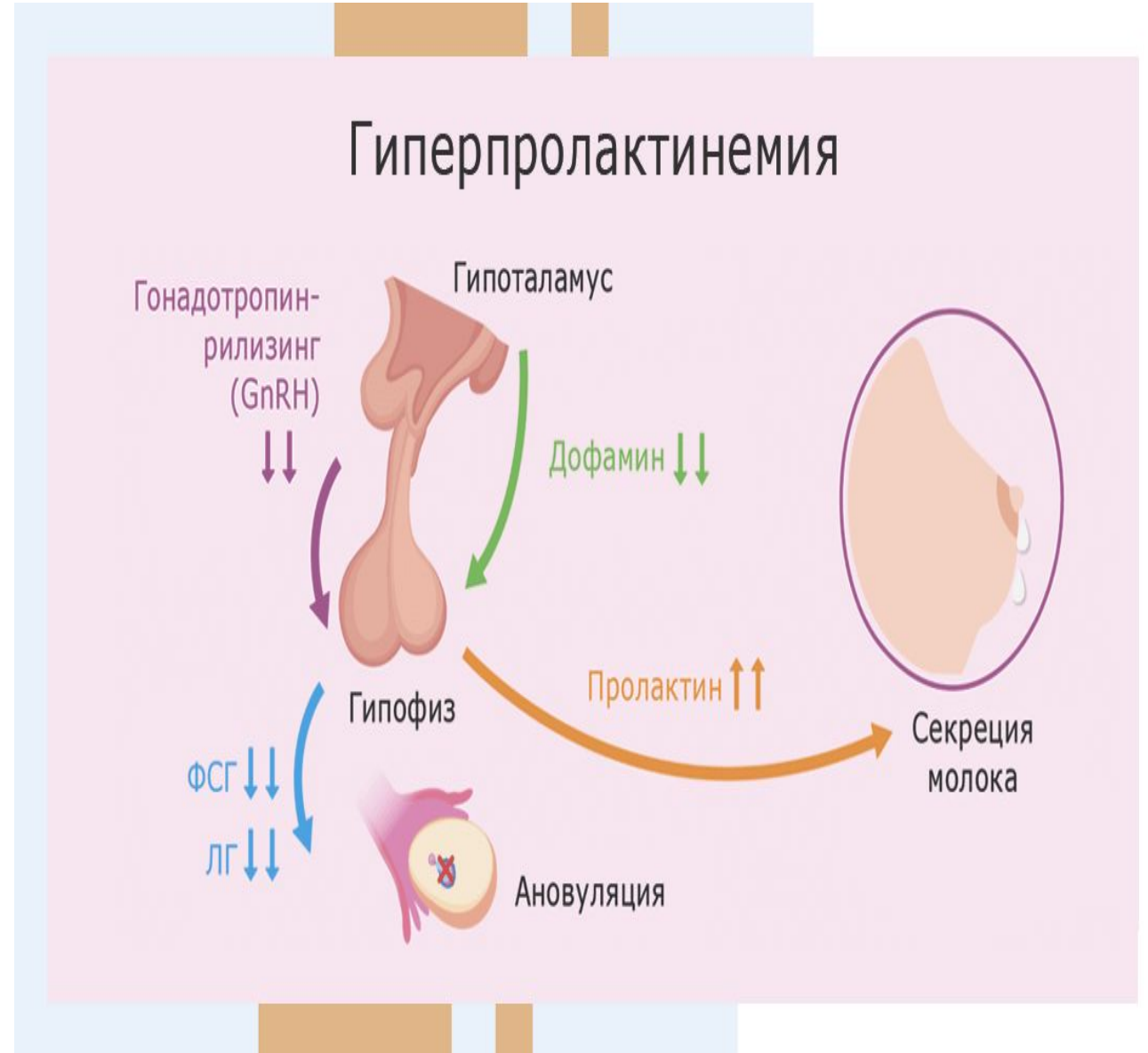
Аменорея, обусловленная патологией *гипофиза*, наиболее часто развивается в результате **гиперпролактинемии**.

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*



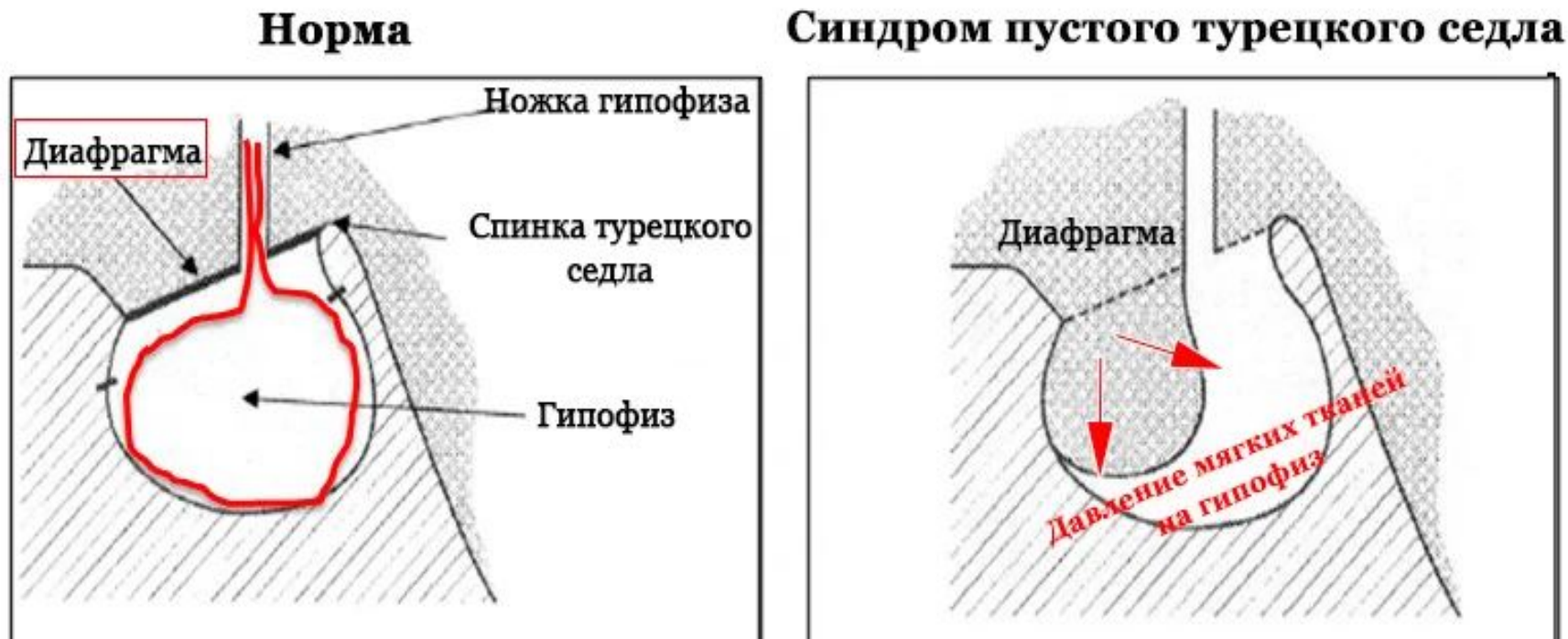
- Хирургическое – трансназальная трансфеноидальная операция

- Консервативное –
  - Парлодел
  - Достинекс

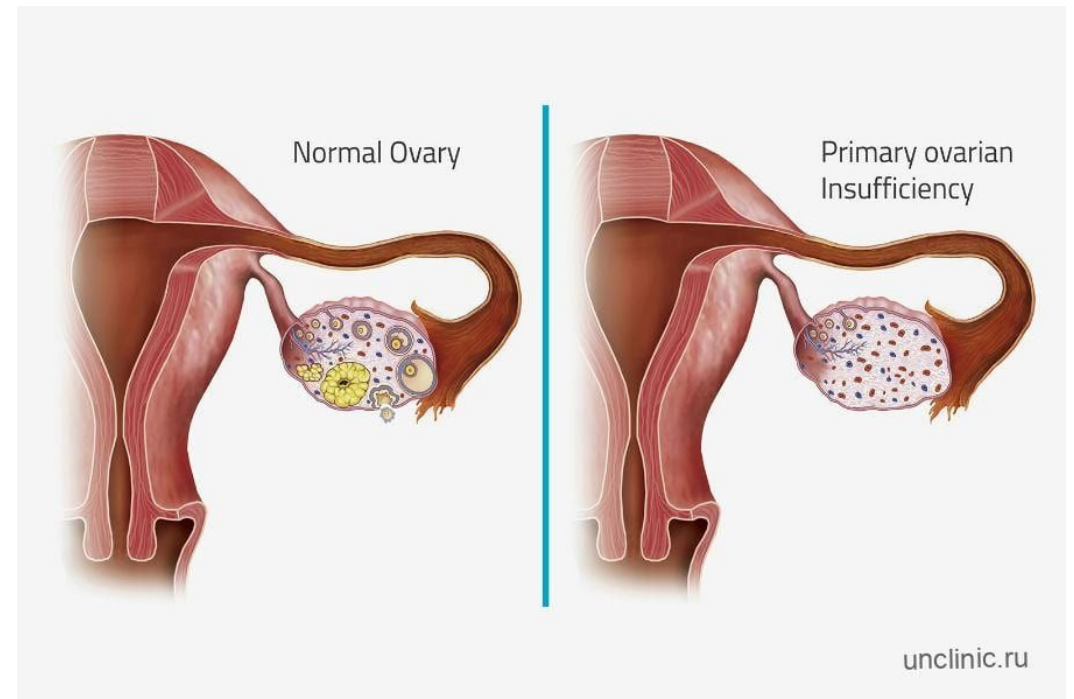
Редкими причинами *гипофизарной аменореи* могут быть:

- 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

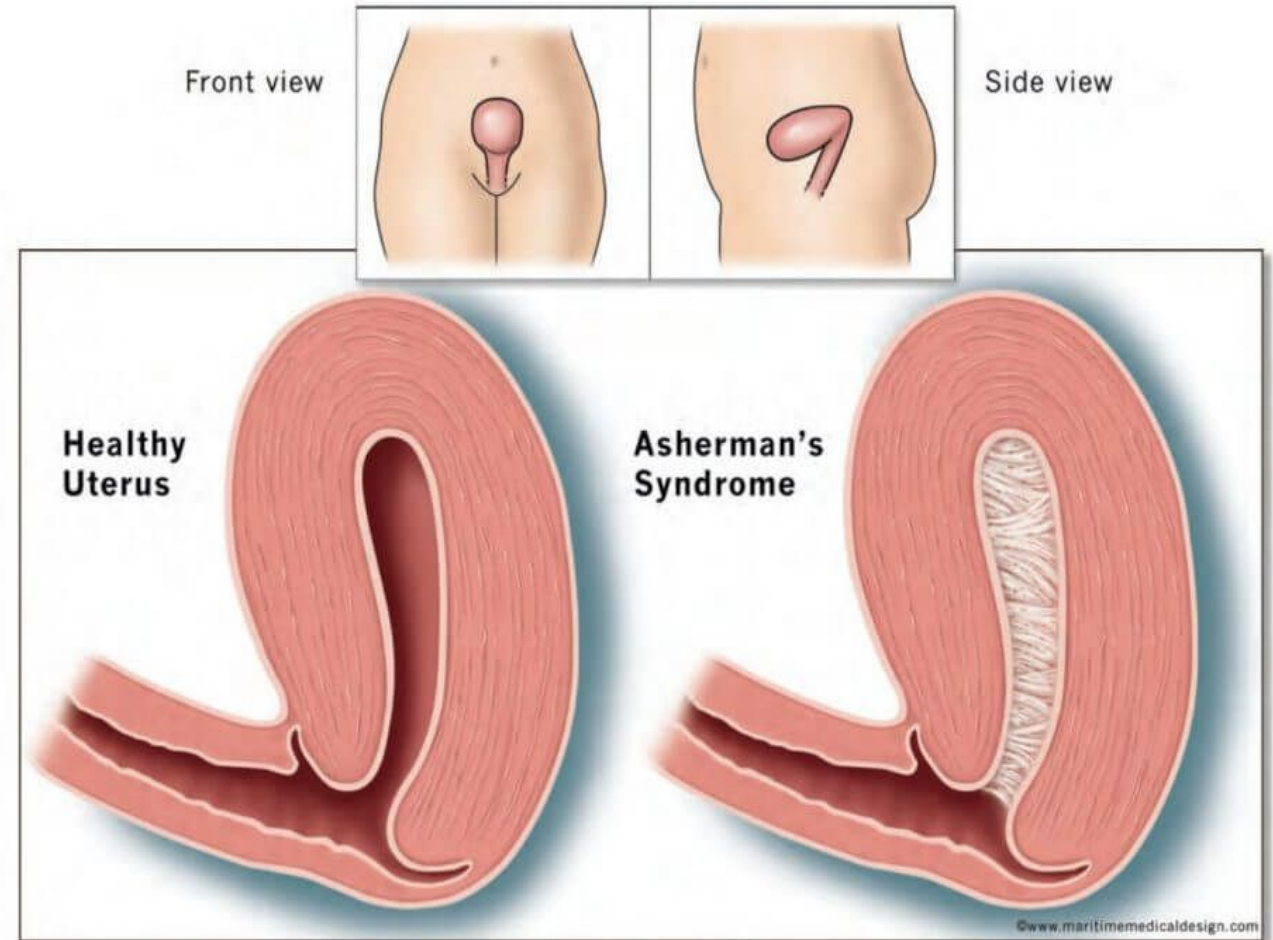
# Маточная форма аменорея

## Внутрирматочные синехии

(синдром Ашермана)

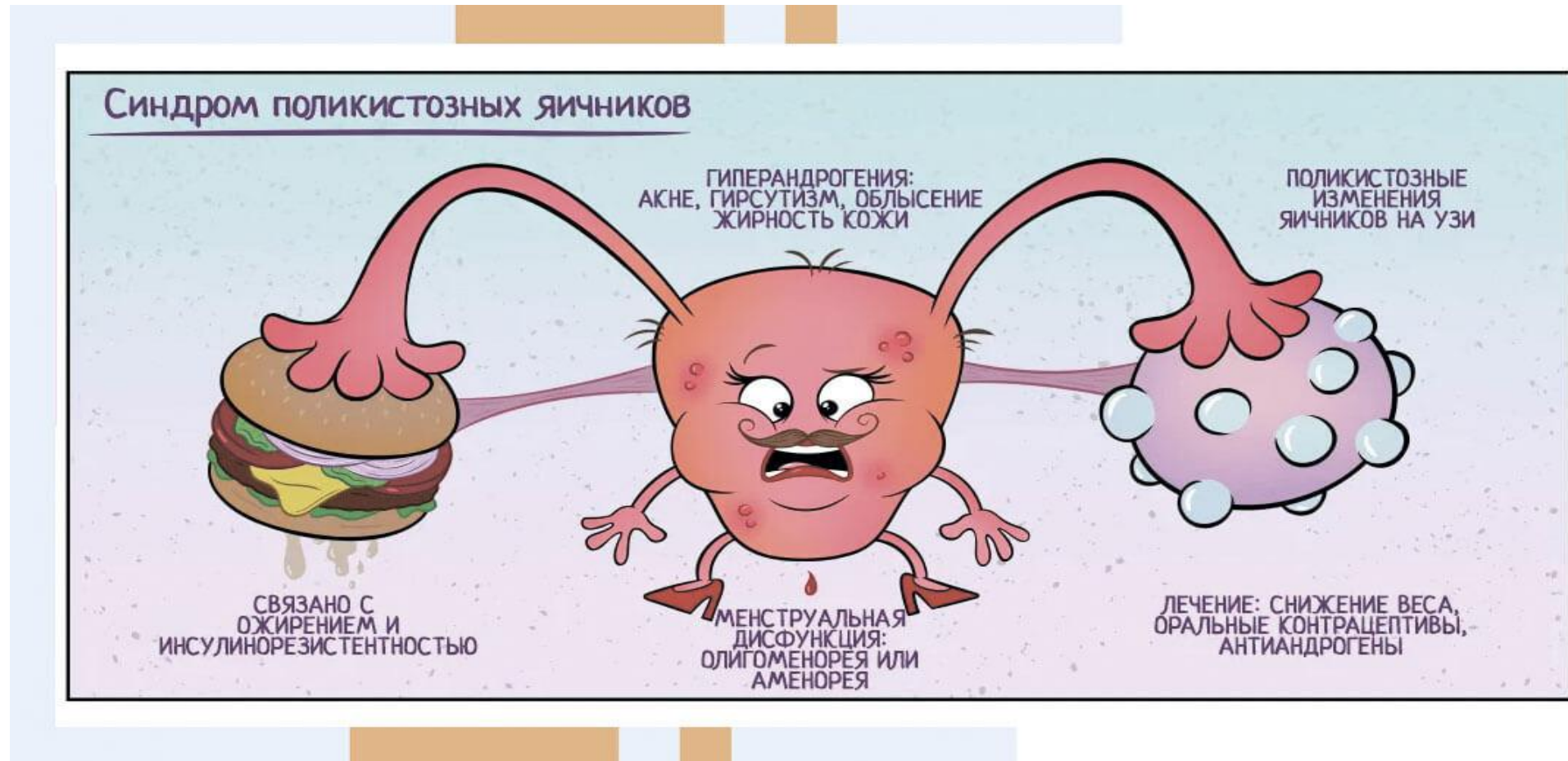
Диагностика: УЗИ, МСГ

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

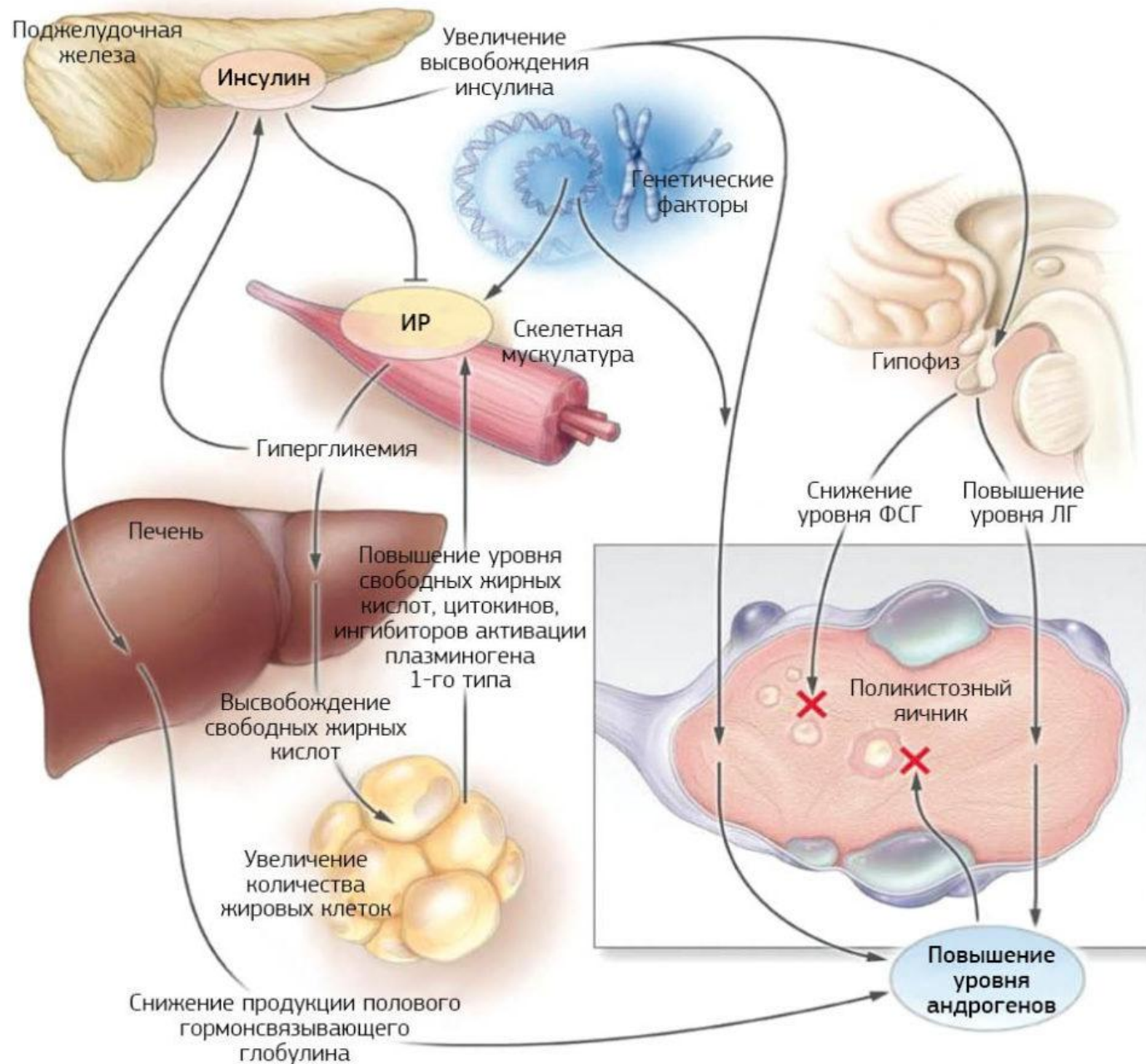
- ✓ бесплодия,
- ✓ андрогензависимой дермопатии (акне, гирсутизма, алопеции),
- ✓ нарушений углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа),
- ✓ дислипидемий,
- ✓ сердечно-сосудистой патологии,
- ✓ гиперпластических процессов эндометрия,
- ✓ нарушений психологического статуса (например, депрессия, тревожные расстройства, 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**

		<b>Ановуляция</b>	<b>Гиперандрогения (клиническая биохимическая)</b>	<b>и/или</b>	<b>Поликистозная структура яичников по данным УЗИ</b>
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).

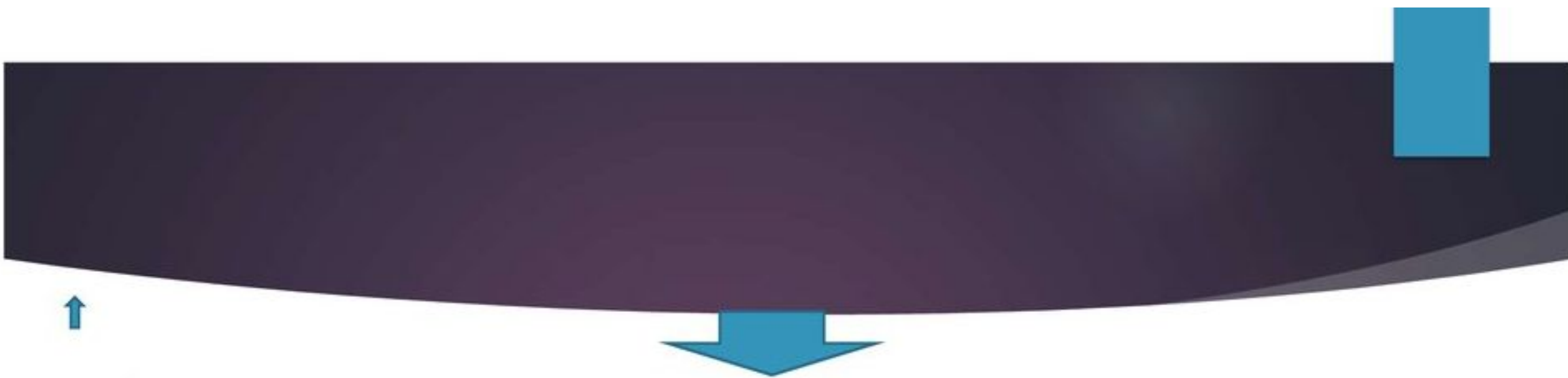
Мощный внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани

Ожирение

Нарушение липидного обмена

ИБС, АГ, НМК

У 50% больных не страдают повышением массы тела



## С ожирением

- ▶ Реализуется через развитие инсулинрезистентности

Ухудшение восприятия ИН →

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*.

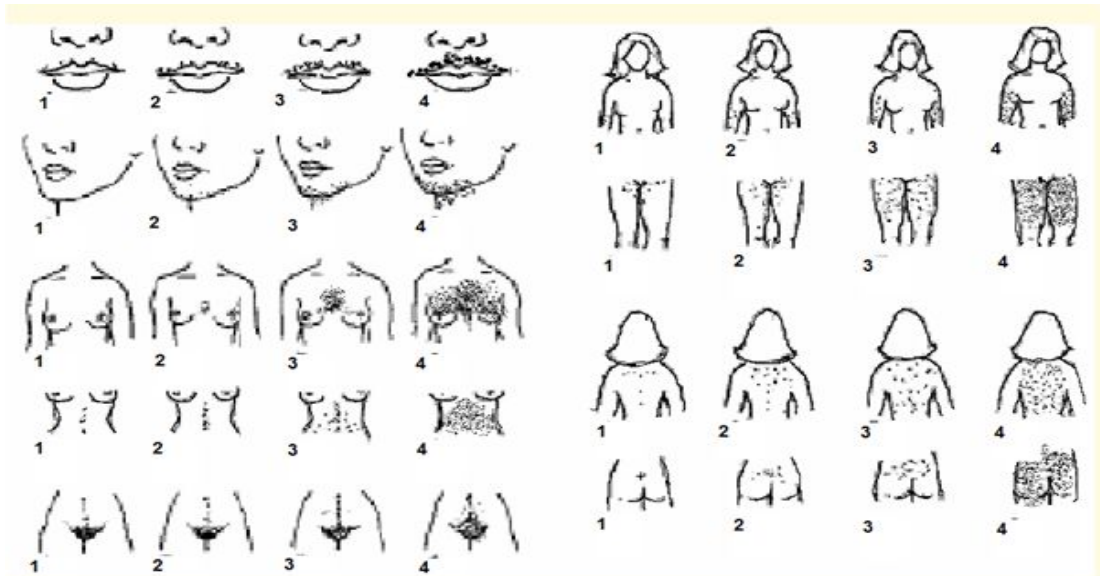


Рис. 1. Модифицированная шкала Ферримана-Галлвея (Yildizetal., 2010)(из авторов).

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 -  $\geq 8$ , у представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по данной шкале  $\geq 3$ .

- 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/м<sup>2</sup> (или >23 кг/м<sup>2</sup> 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 НОМА и Саго.

**Индекс НОМА-IR** (в норме менее 3,9): Уровень глюкозы натощак (ммоль/л) x Уровень инсулина натощак (мЕд/л)/22,5.

**Индекс Саго** – 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  $\geq 20$  фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup>*** (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов),
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании - ***увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup>*** (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 ( $\beta$ -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