АМЕНОРЕЯ И ГИПОМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, классификацию, клинику, диагностику и методы лечения различных видов патологической аменореи и гипоменструального синдрома.

Место проведения: учебная комната.

Наглядные пособия и инструменты: плакаты «Регуляция менструального цикла», «Биосинтез половых стероидов», «Тесты функциональной диагностики», «Патогенез СПКЯ», «Алгоритм лечения СПКЯ», муляж внутренних половых органов; хирургические инструменты для диагностического выскабливания полости матки.

Содержание занятия.

Аменорея – это отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста.

Аменорея — наиболее тяжелая форма патологии менструальной функции. Частота аменореи среди женщин репродуктивного возраста составляет 3,5%, а в структуре нарушений менструальной и репродуктивной функций – 10-15%. Аменорея – это не самостоятельное заболевание, а симптом не только патологии различных уровней РС, но и других нейро-эндокринных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований.

До настоящего времени отсутствует единая, общепринятая классификация аменореи, что связано с многообразием этиологических и патогенетических механизмов ее развития.

Различают физиологическую, патологическую, ложную и ятрогенную аменорею.

Физиологическая аменорея — отсутствие менструации до периода полового созревания, во время беременности, лактации и в постменопаузе.

Аменорея детского возраста обусловлена становлением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы – повышенной чувствительностью ядер гипоталамуса к стероидным гормонам яичников и сниженным стимулирующим действием гонадотропинов на яичники. В период менопаузы аменорея связана с дегенеративными изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе, угасанием функции яичников и сниженной чувствительностью их к стимулирующему влиянию гонадотропинов. Во время беременности высокое содержание стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), выделяемых плацентой и яичниками, тормозит гонадотропную функцию гипофиза. В период лактации повышенное выделение пролактина также влияет на выработку гонадотропных гормонов.

Патологическая аменорея – симптом гинекологических или экстрагенитальных заболеваний, может быть *первичной* и *вторичной.*

Первичная аменорея — отсутствие менархе после 16 лет (по достижении возраста 16 лет и старше не было ни одной менструации), *вторичная аменорея* — отсутствие менструации в течение 6 мес. у ранее менструировавшей женщины.

Ложная аменорея – отсутствие кровяных выделений из половых путей вследствие нарушения их оттока в связи с атрезией цервикального канала или пороком развития гениталий. При этом циклическая активность яичников не нарушена, происходит отторжение эндометрия, однако наружу кровянистые выделения не поступают в связи с наличием препятствия на уровне цервикального канала (атрезия канала), влагалища или девственной плевы (атрезия гимена или части влагалища).

Ятрогенная аменорея наступает после гистерэктомии и тотальной овариоэктомии. Она также может быть связана с приемом лекарственных средств (агонисты ГнРГ, антиэстрогенные препараты, андрогены), действие которых приводит к отсутствию менструации на время лечения и имеет обратимый характер.

В зависимости от преимущественного уровня поражения того или иного звена нейроэндокринной системы выделяют ***аменорею центрального генеза*** (***гипоталамическую, гипофизарную), яичниковую и маточные формы аменореи;*** аменорею, обусловленную патологией *надпочечников, щитовидной железы, экстрагенитальными заболеваниями*.

Гипоменструальный синдром – нарушение менструального цикла, характеризующееся скудными (менее 50 мл – гипоменорея) и короткими (менее 3 дней – олигоменорея) нерегулярными менструациями с тенденциями к задержкам от нескольких недель до 6 мес.

Гипоменструальный синдром, так же, как и аменорея, является проявлением нарушений на различных уровнях регуляции РС, нейро-эндокринных и гинекологических заболеваний, опухолей, патологии щитовидной железы, надпочечников. Во многих случаях развитие вторичной аменореи и гипоменструального синдрома имеют общие причины, при этом, как правило, сначала возникают нарушения менструальной функции по типу гипоменструального синдрома, затем переходящие в полное прекращение менструаций.

ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ.

Выделяют первичную аменорею ***с задержкой полового развития*** (нарушением развития вторичных половых признаков) и первичную аменорею ***без задержки полового развития*** (без нарушения развития вторичных половых признаков).

При первичной аменорее с задержкой полового развития (ЗПР) наблюдается отсутствие менархе по достижении 16 лет и старше, отсутствие

признаков полового созревания (молочных желез, полового оволосения) в возрасте 14 лет и старше, несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту или несоответствие биологического возраста календарному, что можно определить по характеру окостенения костей кисти.

Причины аменореи с ЗПР:

1. Пороки развития гонад:
   - дисгенезия гонад;
   - синдром тестикулярной феминизации.
2. Нарушения гипаталамо-гипофизарной системы (ГГС):
   - конституциональная форма ЗПР;
   - функциональные нарушения ГГС;
   - органические нарушения ГГС.

Дисгенезия гонад – наиболее частая причина первичной аменореи (43% в структуре первичной аменореи) на фоне отсутствия вторичных половых признаков. Дисгенезия гонад относится к врожденной патологии, при которой отсутствует функционально активная гормонопродуцирующая ткань яичников. В результате дефицита эстрогенов по принципу обратной связи увеличивается синтез и выделение гонадотропинов *(гипергоналотропная аменорея)*.

Существуют типичная форма дисгенезии гонад, или синдром Шерешевского-Тернера, чистая форма и смешанная форма дисгенезии гонад.

Дети с ***синдромом Шерешевского-Тернера*** рождаются с низкой массой тела, иногда наблюдаются лимфатический отек стоп и кистей, крыловидные складки на шее, а также пороки развития внутренних органов, низко посаженные уши, высокое (готическое) верхнее небо, низкая линия роста волос на шее, широко расставленные соски молочных желез. Рост этих больных не превышает 150 см. В пубертатном возрасте вторичные половые признаки не появляются. На месте матки и яичников определяются соединительнотканные тяжи. Гормональное исследование показывает резкое снижение уровня эстрогенов и андрогенов в крови и значительное увеличение содержания ЛГ и ФСГ. Кариотип 45-Х0 (полное отсутствие одной Х-хромосомы); 45-Х0/46-ХХ (мозаичный тип).

Дети с ***чистой формой дисгенезии гонад*** имеют женский фенотип при нормальном или более высоком росте, выраженный половой инфантилизм без соматических аномалий. Кариотип 46-ХХ или 46-ХY (синдром Свайера). При синдроме Свайера гонады с элементами тестикул, которые могут озлокачествляться. При кариотипе 46-ХХ причины чистой дисгенезии гонад до конца не известны.

При ***смешанной форме дисгенезии гонад*** рост нормальный, телосложение интерсексуальное, соматических аномалий нет, но есть признаки вирилизации наружных половых органов (гипертрофия клитора, персистенция

урогенитального синуса). Наиболее часто встречается мозаичный кариотип 45-X0/46-XY.

Лечение зависит от формы дисгенезии гонад и кариотипа. При синдроме Шерешевского-Тернера и чистой форме дисгенезии гонад с кариотипом 46-XX проводится заместительная гормонотерапия. Пациенткам со смешанной формой дисгенезии гонад и синдромом Свайера (при наличии в кариотипе Y-хромосомы или ее участков) показана двусторонняя гонадэктомия в связи с частой малигнизацией гонад и последующая заместительная гормонотерапия синтетическими прогестинами.

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) характеризуется мужским набором половых хромосом 46-XY при женском фенотипе. СТФ относится к редким формам ложного мужского гермафродитизма с неполноценными (нет сперматогенеза) тестикулами, отсутствием матки и верхней трети влагалища при мужском наборе хромосом 46-XY. Частота этого нарушения составляет 1 на 15 тыс. новорожденных.

СТФ обусловлен генетически запрограммированной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам – отсутствуют рецепторы андрогенов. В ходе эмбрионального развития формируются тестикулы, секретирующие тестостерон, к которому ткани не чувствительны, и АМГ, вызывающий регресс парамезонефральных (мюллеровых) протоков, из которых у эмбриона женского пола формируются трубы, матка, шейка, верхняя треть влагалища. Наружные половые органы формируются по нейтральному, женскому фенотипу: неполноценное укороченное влагалище, заканчивающееся слепо. Гонады – тестикулы – расположены у стенок таза, в паховых каналах или в толще больших половых губ, сперматогенез в гонадах отсутствует. Тестостерон образуется в количестве, соответствующем мужскому уровню, а поскольку продукция ароматазы не нарушена, тестостерон превращается в эстрадиол в достаточной концентрации, чтобы в пубертатном возрасте развились молочные железы. Правда, ареолы и соски остаются непигментированными, лобковое и подмышечное оволосение отсутствует.

Лечение: удаление тестикул (в которых более чем в 30% случаев развиваются злокачественные опухоли) в возрасте старше 16 лет, после пубертатного скачка роста и развития молочных желез. В некоторых случаях проводят кольпопоэз (формирование искусственного влагалища) из тазовой брюшины. Пациентки с СТФ имеют чисто женскую психосоциальную ориентацию. После удаления гонад проводится длительная заместительная гормональная терапия натуральными эстрогенами для профилактики остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистых заболеваний.

Первичные аменореи при нарушениях функции ГГС с ЗПР характеризуются низким содержанием гонадотропинов и отсутствием циклической их секреции *(гипогонадотропные аменореи)*.

Функциональные нарушения ГГС.

Данная форма аменореи может быть следствием недостаточного питания, хронических инфекций, интоксикаций, заболеваний почек, печени, анемии и др.

Конституциональная форма ЗПР – это форма первичной аменореи, при которой пубертатный период как бы сдвинут на более поздние сроки. Развитие вторичных половых признаков и менархе наступает в возрасте старше 16 лет. Это отсроченное половое созревание характерно для народов, населяющих северные регионы, имеет конституциональный характер, что связано с климатическими, алиментарными факторами и имеет наследственную природу. Эта форма ЗПР лечения не требует, если исключены другие причины аменореи.

Гигантизм является следствием гиперплазии эозинофильных клеток гипофиза с повышенной выработкой соматотропного и лактогенного гормонов. При гиперпродукции СТГ рост чрезмерно высокий, относительно пропорциональный или непропорциональный. Чрезмерное увеличение роста обычно замечают в препубертатном и пубертатном периодах, на протяжении ряда лет. Со временем может развиться акромегалоидное укрупнение черт лица. С самого начала заболевания отмечаются гипогонадизм, первичная аменорея или раннее прекращение менструаций.

Адипозогенитальная дистрофия является следствием врожденной патологии гипоталамо-гипофизарной области. Заболевание сопровождается прогрессирующим ожирением в результате нарушения центральной регуляции чувства насыщения из-за повреждения паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Снижение гонадотропной функции гипофиза обусловливает недоразвитие половой системы (гипогонадизм). Инфекционные процессы гипофизарной области и аденома гипофиза с гиперплазией эозинофильных клеток гипофиза могут привести к гиперпродукции СТГ и чрезмерно высокому росту (относительно пропорциональный или непропорциональный гигантизм).

Органические нарушения ГГС.

К ним относятся опухоли гипаталамо-гипофизарной области (краниофарингиома и др.). Кроме ЗПР и первичной аменореи такие опухоли характеризуются неврологической симптоматикой, зависящей от локализации, и требуют лечения невролога и/или нейрохирурга.

Синдром Каллмана (ольфакто-генитальная дисплазия) – первичная аменорея в сочетании с аносмией (неспособностью воспринимать запахи). Редкая форма органического поражения ГГС, обусловленное врожденным дефектом строения гипофизотропной зоны гипоталамуса, где секретируется ГнРГ, а также частичной или полной агенезией обонятельной луковицы. Заболевание генетически обусловлено, дефектный ген локализуется в Х-хромосоме и наследуется аутосомно рецессивно.

Клиническая картина характеризуется половым инфантилизмом, отсутствием вторичных половых признаков, аменореей и аносмией.

Лечение – заместительная гормональная терапия для развития вторичных половых признаков и менструальных выделений, а также профилактики метаболических нарушений. Вопрос восстановления генеративной функции сложный, в некоторых случаев возможно только с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО).

Первичная аменорея без ЗПР.

Причинами этих форм аменореи являются пороки развития половых органов: ***гинатрезии*** (отсутствие естественных отверстий в девственной плеве и/или влагалище) или ***аплазия (отсутствие) матки***.

Атрезия гимена (девственной плевы) или части влагалища возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела урогенитального синуса в период внутриутробного развития. При этом пороке нарушается отток менструальной крови из влагалища (ложная аменорея) с формированием гематокольпоса (скопление крови во влагалище), а затем – гематометры (скопление крови в полости матки) и гематосальпингсов (скопление крови в маточных трубах), что вызывает выраженные боли внизу живота во время менструации. При несвоевременной коррекции данного порока имеется риск развития эндометриоза в результате ретроградной менструации. Диагноз устанавливается при гинекологическом и ультразвуковом исследовании. Лечение хирургическое – рассечение гимена или поперечной перегородки влагалища, что восстанавливает отток менструальной крови. При восстановлении частично атрезированного влагалища проводят более сложные пластические операции.

Аплазия матки (синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера) – отсутствие матки, маточных труб и верхней трети (иногда всего) влагалища. При этом яичники развиты нормально, функция их не нарушена. Единственным клиническим проявлением является первичная аменорея. Вторичные половые признаки развиты нормально. Диагноз устанавливается при гинекологическом исследовании, УЗИ, лапароскопии. У 40% пациенток синдром сочетается с пороками мочевыделительной системы: аплазия почки, подковообразная почка, удвоение мочеточников. Дифференциальную диагностику проводят с СТФ, при котором также отсутствуют матка, трубы и

часть влагалища, однако кариотип, в отличие от синдрома Майера-Рокитанского, мужской (46-XY) и отсутствует половое оволосение. Лечение – кольпопоэз из тазовой брюшины (формирование влагалища для восстановления возможности половой жизни). Генеративная функция может быть выполнена с помощью суррогатного материнства.

ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ.

Вторичная аменорея – отсутствие менструации в течение 6 мес. и более после периода регулярных или нерегулярных менструаций, составляет до 75% случаев аменореи. Аменорею считают вторичной даже при одной менструации в анамнезе. Вторичная аменорея часто становится симптомом нарушений функции яичников, надпочечников, гипофиза, щитовидной железы и не сочетается с нарушением развития вторичных половых признаков.

Функциональные или органические нарушения на любом уровне сложной цепи регуляции менструальной функции могут быть причиной вторичной аменореи. В зависимости от уровня поражения РС выделяют следующие синдромы и заболевания:

1. ***Аменорея гипоталамического генеза:***
   - аменорея на фоне потери массы тела
   - психогенная (стресс-аменорея)
   - синдром гиперторможения яичников
   - аменорея при болезни Иценко-Кушинга
2. ***Аменорея гипофизарного генеза:***
   - синдром гиперпролактинемии
   - послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шиена [Шихана])
   - синдром «пустого» турецкого седла
3. ***Аменорея яичникового генеза:***
   - синдром поликистозных яичников
   - синдром истощения яичников
   - синдром резистентных яичников
   - вирилизирующие опухоли яичников
   - двухсторонняя овариоэктомия
4. ***Маточная форма аменореи:***
   - внутриматочные синехии (синдром Ашермана)
5. ***Ложная аменорея:***
   - атрезия цервикального канала
6. ***Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы.***

Аменорея центрального генеза.

К аменорее центрального генеза относятся нарушения функции как коры головного мозга, так и подкорковых структур (гипоталамо-гипофизарная аменорея). Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы могут быть функциональными, органическими и следствием врожденной патологии.

Аменорея центрального генеза чаще бывает функциональной и, как правило, возникает в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Механизмы нарушения реализуются через нейросекреторные структуры головного мозга, регулирующие тоническую и циклическую секрецию гонадотропинов. Под влиянием стресса происходят избыточное выделение эндогенных опиоидов, снижающих образование дофамина, а также уменьшение образования и выделения гонадолиберинов, что может приводить к аменорее. При незначительных нарушениях увеличивается число ановуляторных циклов, появляется недостаточность лютеиновой фазы.

Наиболее часто возникновению центральных форм аменореи предшествуют психическая травма, нейроинфекции, интоксикации, стресс, осложненные беременность и роды. Аменорея наблюдается у каждой 3-й больной шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, особенно в период обострения. Имеют значение психологический стресс и перенесенные в детстве инфекционные заболевания. Физические перегрузки, связанные со значительным эмоционально-волевым напряжением, могут вызвать аменорею с психическими, астеноневротическими, астенодепрессивными или астеноипохондрическими нарушениями. Менструация прекращается внезапно. Наряду с аменореей наблюдаются раздражительность, плаксивость, головная боль, нарушения памяти, работоспособности, расстройство сна. Во время войны вследствие вынужденного голодания женщины резко худели, что приводило к нарушению в гипоталамо-гипофизарной области и к так называемой аменорее военного времени. Этому способствовали и психоэмоциональные нагрузки.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы приводят к развитию ***стрессовой аменореи***, ***нервной анорексии, болезни Иценко-Кушинга, функциональной гиперпролактинемии***. Причины функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы:

• хронический психогенный стресс;

• хронические инфекции (частые ангины) и особенно нейроинфекции;

• эндокринные заболевания;

• прием препаратов, истощающих запасы дофамина в ЦНС (резерпин, опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы) и влияющих на секрецию и обмен дофамина (галоперидол, метоклопрамид).

Анатомические нарушения гипоталамо-гипофизарных структур, приводящие к ***синдрому Шиена (Шихана), «пустого» турецкого седла и гиперпролактинемии***, заключаются в следующем:

• гормонально-активные опухоли гипофиза: пролактинома, смешанные пролактин- и АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза;

• повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, воздействия радиации;

• некроз ткани гипофиза, тромбоз сосудов гипофиза.

Вне зависимости от причин поражения гипоталамо-гипофизарной области происходит нарушение выработки гипоталамического ГнРГ, что приводит к изменению секреции ФСГ, ЛГ, АКТГ, СТГ, ТТГ и пролактина. При этом может нарушаться цикличность их секреции. При изменении гормонообразовательной функции гипофиза возникают разнообразные синдромы. Снижение секреции ФСГ и ЛГ приводит к нарушению развития фолликулов и, следовательно, недостаточной выработке яичниками эстрогенов. Вторичная гипоэстрогения, как правило, сопровождается гиперандрогенией, которая, в свою очередь, способствует возникновению вирильного синдрома, умеренно выраженного при гипоталамо-гипофизарных нарушениях.

Поскольку гипофиз ответствен и за обменные процессы, при поражении гипоталамо-гипофизарной области больных отличает характерный внешний вид: ожирение, лунообразное лицо, жировой фартук, стрии на животе и на бедрах, однако возможна и чрезмерная худоба со слабо выраженными вторичными половыми признаками. Ожирение и сильное похудение в результате нарушений гипоталамо-гипофизарной области усугубляют проявления гормональной дисфункции.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

Аменорея на фоне потери массы тела в структуре вторичной аменореи среди подростков составляет до 25%. Нарушения возникают часто у эмоционально неустойчивых девочек-подростков и молодых девушек, соблюдающих косметическую низкокалорийную диету, нередко в сочетании с медикаментозными средствами (диуретиками, аноректиками, БАДами и др.), очистительными клизмами, интенсивными физическими нагрузками, и могут быть началом психического заболевания (нервной анорексии). Оценить границу между небольшой потерей массы тела, которая не отражается на состоянии здоровья, и началом заболевания практически невозможно, т.к. патологические состояния на фоне голодания развиваются постепенно, а хорошее самочувствие сохраняется длительное время. Кроме того, реакция организма на похудание индивидуальна, и даже небольшая потеря массы тела (на 3-10%) может привести к началу заболевания.

Патогенез аменореи на фоне потери массы тела связан с нарушением нейромедиаторного обмена ЦНС и уменьшением выделения ГнРГ, а также уменьшением количества жировой ткани. Установлено, что первая менструация наступает при определенном количестве жировой ткани – 17% от

массы тела, а регулярный менструальный цикл устанавливается при 22%. Быстрая потеря 10-15% жировой массы приводит к резкому прекращению менструаций. Вторичная аменорея – один из самых заметных признаков заболевания, что заставляет девушек обращаться именно к гинекологу. Хотя это только признак общего заболевания, связанного с голоданием. При потере массы тела на 5-18% резко прекращаются менструации без периода олигоменореи; на фоне продолжающейся потери массы тела нарастают симптомы голодания – брадикардия, гипотония, гипогликемия, гипотермия, гастрит, запоры. В дальнейшем появляются раздражительность, агрессивность, развивается кахексия с полной потерей аппетита и отвращением к еде, что может быть признаком психических заболеваний, таких как нервная анорексия, начальная стадия юношеской шизофрении.

При осмотре отмечается резкое уменьшение подкожной жировой клетчатки при женском типе телосложения. Вторичные половые признаки развиты нормально. При гинекологическом исследовании обнаруживают умеренную гипоплазию наружных и внутренних половых органов.

Диагностика основывается на характерном анамнезе, связи начала заболевания с потерей массы тела; гормональные исследования характеризуются снижением ФСГ, ЛГ, эстрадиола.

Лечение определяется психоэмоциональным состоянием пациентки, обязательна консультация психиатра для исключения психических заболеваний (анорексии, шизофрении). При необходимости пациентку госпитализируют в стационар. Назначают высококалорийную диету, витамины группы В или поливитамины, психотропные средства. Восстановление менструального цикла возможно после нормализации массы тела и отмены психотропных препаратов, поскольку многие из них подавляют гонадотропную функцию гипофиза. При нормализации массы тела у 80% больных восстанавливается менструальный цикл, улучшается общее состояние и показатели гормонов крови возвращаются к норме. При отсутствии эффекта (сохранении аменореи) рекомендуют циклическую гормонотерапию натуральными эстрогенами и гестагенами (фемостон 2/10, климонорм, прогинова/эстрофем+дюфастон/утрожестан) в течение 3-6 мес., что оказывает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры. Назначение комбинированных эстроген-гестагенных оральных контрацептивов (КОК) с целью «регуляции» менструального цикла не рекомендуется при гипогонадотропных аменореях, поскольку эти препараты усугубляют торможение гонадотропной секреции.

Психогенная аменорея является следствием психоэмоциональных нарушений (например, аменорея военного времени), характеризуется внезапным прекращением менструаций без предварительного периода

олигоменореи, отсутствуют также вегетативно-сосудистые симптомы (приливы), характерные для климакса.

Механизм развития психогенной аменореи связывают с повышением активности опиоидэргической системы и увеличением синтеза эндорфинов, а также повышением синтеза КТРГ (кортикотропин-рилизинг гормона) и активизацией коры надпочечников в ответ на сильный стресс. Вследствие этих процессов тормозится синтез ГнРГ, опосредованно – образование гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и половых стероидов яичников, выраженная гипоэстрогенемия приводит к развитию атрофических процессов в эндометрии, результатом которых и является аменорея.

Диагноз устанавливают на основании анамнеза и клинической картины; при гормональных исследованиях отмечается выраженное снижение уровня ФСГ, ЛГ, половых гормонов до базальных значений. Следует отметить, что при длительном течении такой аменореи в возрасте старше 40 лет она может перейти в раннюю менопаузу.

Лечение направлено на ликвидацию этиологического фактора – стресса, в результате чего восстанавливается нормальная функция гипоталамо-гипофизарной системы. Гормональная терапия не требуется.

Синдром гиперторможения яичников (СГТЯ). Эта форма аменореи имеет ятрогенное происхождение, вызвана приемом лекарственных средств, а именно агонистов ГнРГ (золадекс, люкрин-депо и др.), производных андрогенов (даназол), длительным приемом КОК, пролонгированных гестагенов (депо-провера), т.е. препаратов, механизм действия которых состоит в торможении секреции гонадотропинов. Этот синдром чаще наблюдается у астеничных женщин, у которых в анамнезе позднее менархе, периодические задержки менструаций, олигоменорея, длительное ановуляторное бесплодие, т.е. признаки гипофункции яичников.

Клиника характеризуется вторичной аменореей, четко наступившей *после отмены* названных препаратов, при этом других проявлений гипоэстрогении – вегетативно-сосудистых симптомов, гипоплазии молочных желез, наружных и внутренних половых органов – как правило, не наблюдается. ***Диагноз*** устанавливают на основании анамнеза (прием антигонадотропных препаратов), данных гормонального исследования – уровни ФСГ, ЛГ снижены, возможно повышение пролактина; при УЗИ – размеры матки и яичников соответствуют норме, толщина эндометрия не превышает 5-6 мм, фолликулярный аппарат визуализируется в виде мелких антральных фолликулов 8-10 мм в диаметре.

Лечение. Как правило, в течение 3 мес. менструальный цикл восстанавливается без лечения. При отсутствии менструации в течение указанного срока рекомендуется назначение гестагенов (дюфастон, утрожестан) на 10 дней, после отмены которых наступает

менструальноподобная реакция. Затем проводят стимуляцию фолликулогенеза и овуляции кломифеном в дозе 50-100 мг с 3-го по 7-й или с 5-го по 9-й дни индуцированного гестагенами цикла. Контроль эффективности препарата осуществляют с помощью УЗИ – определение динамики роста доминантного фолликула и толщины эндометрия с 7-10 дня после приема кломифена. Как правило, достаточно 3-4 циклов стимуляции. При повышении уровня пролактина назначают бромокриптин (парлодел) или его аналоги, нормализация менструального цикла наступает через 3-4 недели лечения. Если аменорея наступила после приема КОК, после восстановления цикла в течение 1 года следует применять негормональные методы контрацепции.

Болезнь Иценко-Кушинга характеризуется повышением образования гипоталамусом кортиколиберина. Это вызывает активацию адренокортикотропной функции передней доли гипофиза вследствие гиперплазии базофильных клеток и в результате — гипертрофию и гиперфункцию надпочечников, избыточное образование глюкокортикостероидов и андрогенов. Следствием подобных гормональных нарушений становится гиперкортицизм, который приводит к гипокалиемическому ацидозу, усилению процессов гликонеогенеза, увеличению содержания сахара в крови и в итоге к стероидному диабету. Заболевание наблюдается в любом возрасте. У детей болезнь Иценко-Кушинга сопровождается вирилизацией различной выраженности, у взрослых в начале заболевания наблюдается аменорея, позже появляются признаки вирилизации. Характерно непропорциональное ожирение с отложением подкожной жировой клетчатки на лице, шее, верхней половине туловища. У больных лицо округлое, цианотично-красное. Кожа сухая, атрофичная, с мраморным рисунком и участками пигментации и акне. На груди, животе, бедрах багрово-красные полосы растяжения.

Диагностика основана на клинических проявлениях, данных гормональных исследований (повышение АКТГ, глюкокортикостероидов, андрогенов), биохимического анализа сыворотки крови (гипергликемия, гипокалиемия). Лечение основного заболевания проводит эндокринолог.

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

Послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шихана) развивается вследствие некротических изменений в гипофизе на фоне спазма и кровоизлияния в передней доле гипофиза после массивного послеродового кровотечения, а также септических послеродовых или послеабортных осложнений при несвоевременно и неадекватно проведенных лечебных мероприятиях. Этому может способствовать особенность кровоснабжения гипофиза, масса которого во время беременности увеличивается в 2 раза в жестком ложе турецкого седла. Предрасполагает к внутрисосудистому

свертыванию крови также тяжелая преэклампсия и эклампсия. Частота синдрома Шихана среди вторичных аменорей составляет 0,1%.

Клиническая картина зависит от степени тяжести синдрома:

- *легкая форма* характеризуется слабостью, утомляемостью, тенденцией к гипотензии, выраженных гормональных нарушений не отмечают;
- *форма средней тяжести* сопровождается олигоменореей и ановуляторным бесплодием (гипогонадизм), пастозностью, сухостью кожи, утомляемостью, гипотензией (симптомы гипотиреоза);
- *при тяжелой форме* развивается клиника пангипопитуитаризма: выраженного гипотиреоза (микседема, сонливость, отеки, облысение, снижение памяти), гипокортицизма (гипотензия, адинамия, слабость, пигментация кожи), гипогонадизма (аменорея, бесплодие), агалактии (отсутствия образования молока вследствие снижения пролактина), анемии.

Следует отметить, что легкие и среднетяжелые формы, как правило, не диагностируются; все симптомы связываются с «усталостью после родов».

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (преэклампсия, кровотечение в родах, агалактия), снижения уровня тропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, пролактина), а также гормонов периферических желез (эстрадиола, прогестерона, тироксина, трийодтиронина, кортизола).

Лечение. В зависимости от тяжести симптомов и уровня периферических гормонов назначают заместительную гормональную терапию (ЗГТ) глюкортикоидами, тироксином, при аменорее – половыми гормонами (фемостон 2/10, климонорм и др.) в циклическом режиме.

Синдром «пустого» турецкого седла. Частота этой патологии, по данным аутопсии, составляет до 5%, в основном у женщин (85%). «Пустое» турецкое седло образуется как следствие недостаточности диафрагмы седла, образованной твердой мозговой оболочкой. В диафрагме имеется отверстие, в которое входит ножка гипофиза, и в норме спинномозговая жидкость в полость седла не попадает. При недостаточности диафрагмы жидкость, окруженная паутинной оболочкой, через дефект в диафрагме попадает в ложе гипофиза и сдавливает его, постепенно приводя к уменьшению, а впоследствии и полной атрофии гипофиза.

Причинами образования «пустого» турецкого седла являются частые беременности, патологические роды, арахноидиты и арахноидальные кисты, некроз гранулем гипофиза, некроз и кровоизлияния в аденомы гипофиза.

Клиническая картина зависит от поражения тех или иных тропных функций передней доли гипофиза. Чаще всего наблюдают гипогонадотропные нарушения, а именно аменорею – до 70%, нарушения адренокортикотропной

и тиреотропной функций бывают гораздо реже – до 6%, несахарный диабет – до 11%. Описаны случаи бессимптомного течения синдрома, когда «пустое» турецкое седло обнаруживалось только при аутопсии.

Лечение зависит от клинических проявлений. При аменорее назначают ЗГТ эстрогенами и гестагенами до возраста естественной менопаузы (50 лет).

Синдром гиперпролактинемии.

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы.

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2-рецепторами лактотрофов. Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона.

Причиной гиперпролактинемии могут быть как *анатомические*, так и *функциональные нарушения* в системе гипоталамус-гипофиз. Патогенез гиперпролактинемии заключается в нарушении тонического дофаминергического ингибирующего контроля секреции пролактина, вызванном дисфункцией гипоталамуса. Уменьшение содержания дофамина в гипоталамусе приводит к снижению уровня пролактинингибирующего фактора и увеличению количества циркулирующего пролактина. Непрерывная стимуляция секреции пролактина приводит к гиперплазии пролактотрофов, а затем могут сформироваться аденомы гипофиза.

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается во время беременности и в период лактации, у практически здоровых женщин во время сна, после коитуса, физических нагрузок, а также при стрессе.

В 60% случаев ***патологическая гиперпролактинемия*** вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40 % всех аденом гипофиза. На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм). Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие *нарушений гипоталамо-гипофизарных*

дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов (галоперидол, метоклопрамид, сульпирид, резерпин, ингибиторы МАО, эстрогены) или других патологических состояний. Гиперпролактинемия возможна вследствие повреждения внутриматочных рецепторов при частых выскабливаниях слизистой оболочки тела матки, ручном обследовании стенок матки после родов. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая гиперпролактинемия.

Механизм нарушения репродуктивной функции на фоне гиперпролактинемии заключается в следующем: в независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию.

Клиническая картина. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-, опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения, фригидность. У женщин с гиперпролактинемией нередко наблюдается галакторея, причем она не всегда коррелирует с уровнем пролактина. Так, галакторея возможна и при нормальном его уровне, что связано с гиперчувствительностью рецепторов пролактина в молочной железе. Кроме галактореи у части женщин могут отмечаться симптомы мастопатии (боли, нагрубание молочных желез). Достаточно часто возникают нейропсихические реакции в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности, а также снижение либидо.

При гипотиреозе как возможной причине гиперпролактинемии отмечают характерные симптомы – сухость кожи, пастозность кожных покровов, выпадение волос, утомляемость в сочетании с (или без) галактореей.

Выделяют так называемую *бессимптомную гиперпролактинемию*, при которой повышен уровень биологически активного пролактина.

У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия.

Пациентов с макропролактиномами могут беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования – головная боль, чаще по типу мигренозной, головокружения, повышение общего артериального и/или внутричерепного давления, сужение полей зрения.

Диагностика гиперпролактинемии включает изучение общего и гинекологического анамнеза, детальное общетерапевтическое обследование. Особого внимания заслуживает состояние эндокринной системы, главным образом щитовидной железы и коры надпочечников.

Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение *уровня пролактина в сыворотке крови.* Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлены не

только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови. Поэтому большинство российских экспертов придерживаются мнения о необходимости как минимум *двукратного* проведения лабораторного анализа. Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л (250 мг/л), макроаденомы – более 10000 мЕд/л (500 мг/л), при этом уровень пролактина менее 2000 мЕд/л (100 мг/л) более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза. Однако, учитывая значимые вариации в уровне пролактина, судить о размере опухоли по степени его повышения достаточно сложно.

У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключение *феномена макропролактинемии.* При макропролактинемии в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G (так называемый макропролактин), обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов.

МРТ головного мозга является наиболее информативным методом в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области. МРТ следует использовать после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). В случаях невозможности выполнения МРТ, следует провести *компьютерную томографию* с высоким разрешением.

В случае выявления макропролактиномы или гормонально-неактивной аденомы гипофиза с супраселлярным ростом, необходима *консультация офтальмолога* с оценкой остроты зрения, состояния зрительного нерва и компьютерной периметрией.

При длительном анамнезе гиперпролактинемического гипогонадизма (длительная аменорея, бесплодие) целесообразно выполнение *рентгеновской остеоденситометрии* для диагностики остеопороза.

Учитывая многообразие этиологической структуры истинной гиперпролактинемии ***дифференциальная диагностика*** должна включать тщательный анамнез заболевания, инструментальное исследование органов и систем, вовлеченных в процессы регуляции секреции или метаболизма пролактина. Пациентам с гиперпролактинемией рекомендуется обследование функции щитовидной железы, почек, печени, исключение наличия объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, приема ряда лекарственных средств, беременности у женщин.

При подозрении на развитие фармакологической гиперпролактинемии, рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента.

Лечение гиперпролактинемии проводят с учетом ее формы.

Лечение лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата. Если отмена терапии неприемлема, следует оценить возможность применения альтернативных препаратов или назначения агонистов дофамина.

Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза.

Цели лечения:

- нормализация уровня пролактина;
- уменьшение размеров опухоли;
- устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности;
- предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли.

Пациенты с симптоматической гиперпролактинемией, микро- или макропролактиномами требуют назначения лечения для предотвращения роста опухоли и минимизации последствий.

Методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза является применение медикаментозного лечения – ***агонистов дофамина,*** при использовании которых снижается синтез и секреция пролактина, уменьшаются размеры аденомы.

*Каберголин (*торг. - *достинекс, берголак)* – селективный агонист D_2-дофаминовых рецепторов. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг/нед, хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг нед. Каберголин является препаратом *первой линии* как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли.

Бромокриптин (парлодел) – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии более 30 лет назад. В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Начальная дозировка составляет 0,5-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки.

Хинаголид (торг. – *норпролак*) – является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

Лечение проводится под динамическим контролем уровня пролактина в сыворотке крови, МРТ проводится не реже 1 раза в год (по показаниям – чаще). Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или

отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга. После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет, МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли. Риск рецидива наиболее вероятен в течение первого года после отмены терапии и варьирует в зависимости от исходного размера опухоли, уровня пролактина и длительности лечения.

Хирургическое лечение рекомендуется при неэффективности консервативной терапии. В случаях возобновления гиперпролактинемии после операции, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии. Оперативное лечение требуется небольшому проценту пациентов и не является методом выбора лечения пролактином. Проведение транссфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы. Выполнение транссфеноидальных аденомэктомий рекомендуется только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микроаденомах, при макропролактиномах достигает 80%. После аденомэктомии необходимо динамическое наблюдение за уровнем пролактина не менее 1 раза каждые 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет.

К лучевой терапии следует прибегнуть в случаях необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции, в случаях непереносимости или резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или карциномах.

Для лечения ***функциональной гиперпролактинемии*** широко применяются агонисты дофамина – каберголин 0,5-1 мг/нед 3-4 недели. Лечение бромокриптином начинают с назначения 1/2 таблетки в день во время еды, затем дозу увеличивают каждые два дня на 1/2 таблетки, доводя до 3-4 таблеток в день под контролем уровня пролактина крови и базальной температуры. При восстановлении овуляторных менструальных циклов дозу уменьшают до 1 таблетки в день; такое лечение проводят в течение 6-8 мес. Фертильность восстанавливается в 75-90% случаев. При ановуляции можно дополнительно с 5-го по 9-й день менструального цикла назначить кломифен, который стимулирует овуляцию, с последующим назначением гестагенов в лютеиновую фазу цикла. При наступлении беременности агонисты дофамина отменяют.

Яичниковые формы аменореи.

Яичниковые формы аменореи обусловлены функциональными, органическими изменениями и врожденной патологией яичников. Наиболее

частой причиной функциональных и морфологических нарушений на яичниковом уровне регуляции менструального цикла является *синдром поликистозных яичников* (СПКЯ). Снижение или истощение гормональной функции яичников отмечается при *синдроме резистентных яичников* (СРЯ) и *синдроме истощения яичников* (СИЯ). Органические изменения яичников, сопровождающиеся нарушением менструальной функции, обусловлены *гормонально-активными опухолями яичников*.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ, СПЯ) является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 6-9% до 20%. Среди женщин, имеющих нарушения менструального цикла, частота выявления СПКЯ по данным различных исследований колеблется от 17% до 46%. У пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении СПКЯ занимает ведущее место, достигая 72-82%, а у женщин с ановуляторным бесплодием СПКЯ выявляется в 55-91 % случаев.

СПКЯ – полигенное эндокринное расстройство, патология структуры и функции яичников с весьма разнообразной клинической картиной, обусловленная как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Ведущими признаками СПКЯ являются:

- ***гиперандрогения;***
- ***менструальная и/или овуляторная дисфункция*** (чаще хроническая ановуляция);
- ***поликистозная морфология яичников.***

Впервые СПКЯ был описан в 1935 году Штейном и Левенталем и впоследствии длительное время именовался по фамилиям этих ученых. В настоящее время общепринятым термином считается «синдром поликистозных яичников». С момента описания синдрома предложено много различных гипотез патогенеза, но ни одна из них не раскрыла до конца причин возникновения сложных эндокринных и метаболических нарушений.

Вопрос классификации СПКЯ также остается достаточно сложным. С 60-х гг. XX века в нашей стране принято разделять СПКЯ на две формы:

1) ***первичный СПКЯ*** (типичная форма, или первичные ПКЯ, или болезнь ПКЯ, или синдром Штейна-Левенталя) формируется с периода менархе, характеризуется ***овариальной*** гиперандрогенией, хронической ановуляцией и первичным бесплодием;

2) ***вторичные ПКЯ*** являются исходом различной эндокринной патологии у женщин репродуктивного возраста: врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемии, метаболического синдрома, болезни Иценко-Кушинга и др. При этих эндокринопатиях также имеет место нарушение овуляции вследствие надпочечниковой (или смешанной)

гиперандрогении, нарушения цирхоральной секреции ГнРГ и подавления синтеза гонадотропинов, а также сопутствующих метаболических нарушений, поэтому постепенно в яичниках развиваются морфологические изменения, характерные для первичного СПКЯ. Вторичные ПКЯ, связанные с гипоталамическими нарушениями, чаще формируются уже в репродуктивном возрасте после периода нормальной менструальной и генеративной функций, и сопровождаются ожирением висцерального типа, вторичным бесплодием и так называемыми гипоталамическими синдромами (головные боли, транзиторная гипертензия, нарушения сна, аппетита и др.).

Патогенез. В XX веке патогенез типичной формы СПКЯ (синдром Штейна-Левенталя) связывали с генетически обусловленным дефицитом ферментов яичников (ароматаз), осуществляющих превращение андрогенов в эстрогены, и, как следствие, накоплением андрогенов в сыворотке крови (гиперандрогения). Однако многочисленные исследования показали, что патогенез заболевания значительно сложнее и дефицит ароматаз не является его ключевым моментом. Стероидогенез в яичниках регулируется гонадотропинами, ИПФР-1 и ферментами. Так, синтез андрогенов происходит в тека-клетках фолликулов и в строме яичников и регулируется ЛГ, ИПФР-1 и цитохромом Р450с17. Превращение андрогенов в эстрогены (ароматизация) происходит в гранулезных клетках фолликулов под действием цитохрома Р450-арома (ароматаза). Синтез этого энзима регулируется ФСГ (рис 3).

Современные представления о патогенезе СПКЯ.

1. ***Повышение уровня ЛГ.*** Процесс формирования СПКЯ индуцируется в пубертатном возрасте нарушением цирхорального ритма секреции ГрРГ гипоталамусом. Причины этого до конца неизвестны, вероятны генетические нарушения, не исключается и роль инфекционно-токсических факторов, воздействующих в периоде полового созревания. Изменение цирхоральной секреции ГрРГ, а также физиологическое повышение гормона роста приводят к увеличению синтеза ЛГ в гипофизе, однако пульсовой ритм секреции гонадотропинов, как в нормальной цикле, не устанавливается и ЛГ остается постоянно повышенным. Гиперстимуляция яичников ЛГ нарушает фолликулогенез, отсутствует овуляция, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток и стромы, в которых увеличивается продукция андрогенов. В результате относительного дефицита ФСГ (по сравнению с ЛГ) снижается образование ароматаз и превращение андрогенов в эстрогены, происходит накопление андрогенов (гиперандрогения) и снижение эстрадиола (рис. 1). По принципу обратной отрицательной связи уменьшение уровня эстрадиола приводит к повышению базального уровня ЛГ, т.е. к хронической гиперсекреции ЛГ.

2. ***Инсулинорезистентность (ИР)*** – уменьшение утилизации глюкозы периферическими тканями – является важным механизмом гиперандрогении. Среди причин ИР выделяют генетическую

предрасположенность к ее развитию (дефект рецепторов к инсулину на периферических тканях), а также изменение метаболизма инсулина в печени. Следствием ИР является компенсаторное повышение инсулина в крови – гиперинсулиемия. Сопутствующее ожирение, чаще висцерального типа, усугубляет резистентность тканей к инсулину, повышая его уровень. Инсулин стимулирует секрецию ИПФР. Инсулин и ИПФР-1 способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках. Кроме того, инсулин подавляет в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению в крови свободных фракций андрогенов и эстрогенов (рис 1).

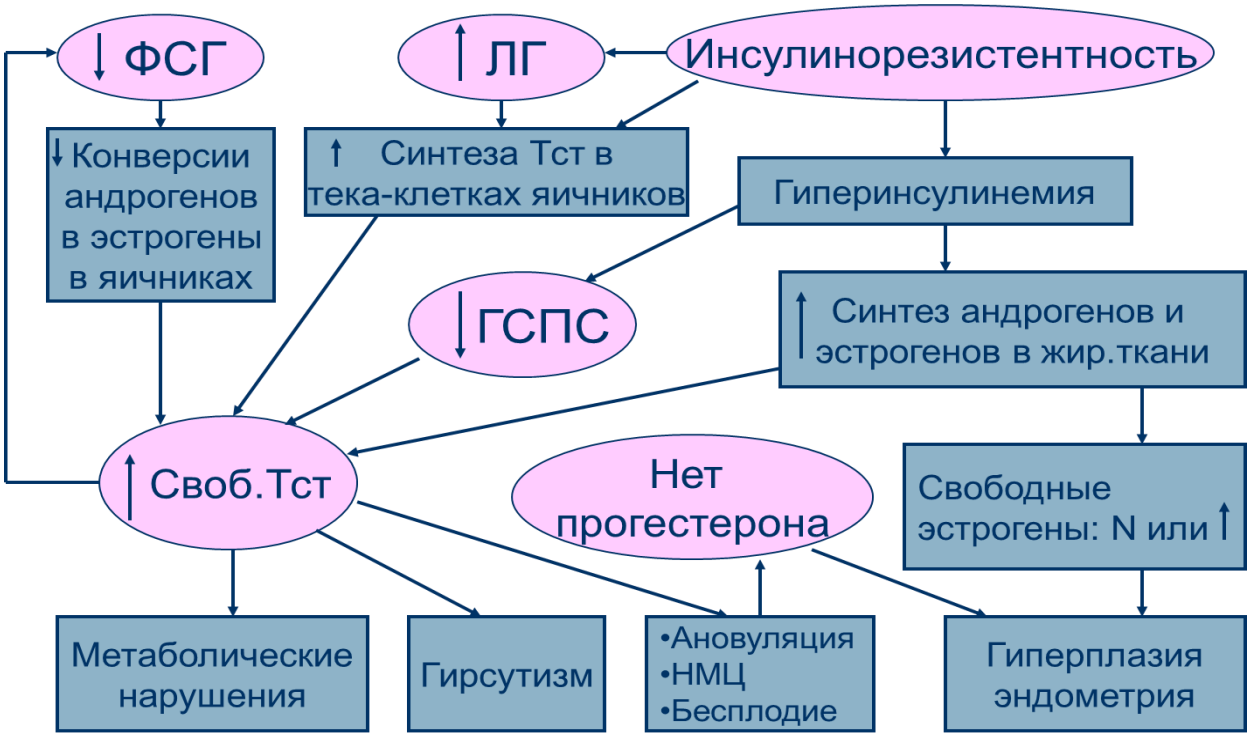

Рис. 1. Схема патогенеза СПКЯ.

3. ***Внегонадный синтез стероидов в жировой ткани*** происходит автономно, вне зависимости от гонадотропинов. Гиперпродукция андрогенов в жировой ткани у пациенток с висцеральным ожирением, встречающимся примерно в половине случаев, является еще одной причиной гиперанрогении при СПКЯ. При ожирении активируется и андрогенсинтезирующая функция надпочечников, вследствие повышенной продукции кортиколиберина и АКТГ. Повышение АКТГ стимулирует в надпочечниках продукцию не только андрогенов, но и кортизола, который усугубляет метаболические нарушения. Синтез эстрогенов (эстрона) в жировой ткани может служить причиной относительной гиперэстрогении и, как следствие, возникновения гиперплазии эндометрия и аномальных маточных кровотечений (рис. 1).

4. ***Генетически детерминированная дисрегуляция цитохрома P450c17*** – ключевого фермента синтеза андрогенов как в яичниках, так и в

надпочечниках (рис. 3) – является, вероятно, причиной гиперандрогении при СПКЯ у пациенток с нормальной массой тела.

5. ***Хроническая ановуляция (ановуляторное бесплодие)*** при СПКЯ развивается, предположительно, вследствие нарушений механизмов селекции доминантного фолликула в условиях сниженного уровня ФСГ. Дефицит эстрадиола и хроническая ановуляция приводят к развитию гипотрофии эндометрия, что проявляется олиго- или аменореей и бесплодием.

6. ***Морфологические изменения в яичниках*** являются следствием эндокринных и метаболических нарушений, развиваются постепенно, выраженность их зависит от длительности первичного или вторичного СПКЯ; к ним относятся:

- двустороннее увеличение яичников в 2-6 раз (объем яичника более 10 $см^3$);
- гиперплазия тека-клеток и стромы яичников;
- наличие множества кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром менее 10 мм (при УЗИ эти фолликулы выглядят как множественные мелкие кисты, поэтому синдром и получил свое название);
- утолщение капсулы яичников.

Клиническая картина отличается многообразием и вариабельностью симптомов. Основными клиническими проявлениями СПКЯ являются нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие и андрогензависимые дерматопатии (гирсутизм, угревая сыпь и др.), а у 50% - ожирение, возникшее с возраста менархе.

Менструальная и генеративная функции характеризуются своевременным возрастом менархе (12-13 лет). У подавляющего большинства пациенток наблюдается нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (70%), реже возникают аномальные маточные кровотечения (7-9%). Вторичная аменорея (до 30%) встречается у нелеченных женщин старше 30 лет при сопутствующем ожирении, а у пациенток с нормальной массой тела наблюдается с возраста менархе и не зависит от длительности ановуляции. Для большинства характерно первичное ановуляторное бесплодие – один из важных критериев СПКЯ. Примерно у 10% больных наступают спонтанные или индуцированные кломифеном беременности, нередко заканчивающиеся самопроизвольным прерыванием на ранних сроках.

Гирсутизм характеризуется различной степенью выраженности – от наличия единичных стержневых волос до множественных «полей» оволосения в андрогензависимых зонах (лицо, грудь, белая линия живота, спина, внутренняя поверхность бедер. *Угревая сыпь* наблюдается нечасто, в основном на лице и спине.

Ожирение встречается у половины пациенток с СПКЯ, чаще висцерального типа с преимущественным отложением подкожной жировой клетчатки в области передней брюшной стенки и мезентерия (у 80% больных с СПКЯ и ожирением). Висцеральный тип ожирения чаще всего сопровождается ИР. Одним из проявлений ИР является наличие «негроидного акантоза»: участки гиперпигментации кожи в местах трения (паховая, подмышечная область и др.).

Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, чему в значительной степени способствует наличие избыточного веса или ожирения. Наряду с репродуктивными нарушениями, СПКЯ, особенно его классический фенотип, ассоциирован с ИР, нарушением толерантности к углеводам (НТГ), сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми заболеваниями, что определяет отдаленные последствия этого заболевания.

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологии яичников с помощью ультрасонографии.

В настоящее время для диагностики СПКЯ используются согласованные критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме (2003), которые предполагают достаточными наличие *любых 2-х из 3-х признаков:* ***олиго-/ановуляция, гиперандрогенемия и/или гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ*** (после исключения других заболеваний со сходной симптоматикой).

Олиго-/ановуляция диагностируется на основании анамнеза (нарушения МЦ по типу олигоменореи с менархе, эпизоды аменореи, первичное бесплодие); снижения уровня прогестерона в лютеиновой фазе цикла; монофазной базальной температуры; отсутствия ультразвуковых признаков овуляции (отсутствие доминантного фолликула в 1-й фазе цикла, нарастания толщины эндометрия в динамике цикла, отсутствие желтого тела во 2-й фазе) в 2-х циклах из 3-х.

Степень выраженности *гирсутизма* определяется по шкале Ферримана-Голлвея – по сумме баллов подсчитывают гирсутное число (рис. 2). *Биохимическая гиперандрогения* подтверждается исследованием концентраций *общего тестостерона*, а также вычислением свободной фракции тестостерона (отношение общего прогестерона к ГСПГ) – *индекса свободных андрогенов (ИСА)*. Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона, при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона, ДГЭА-С и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ.

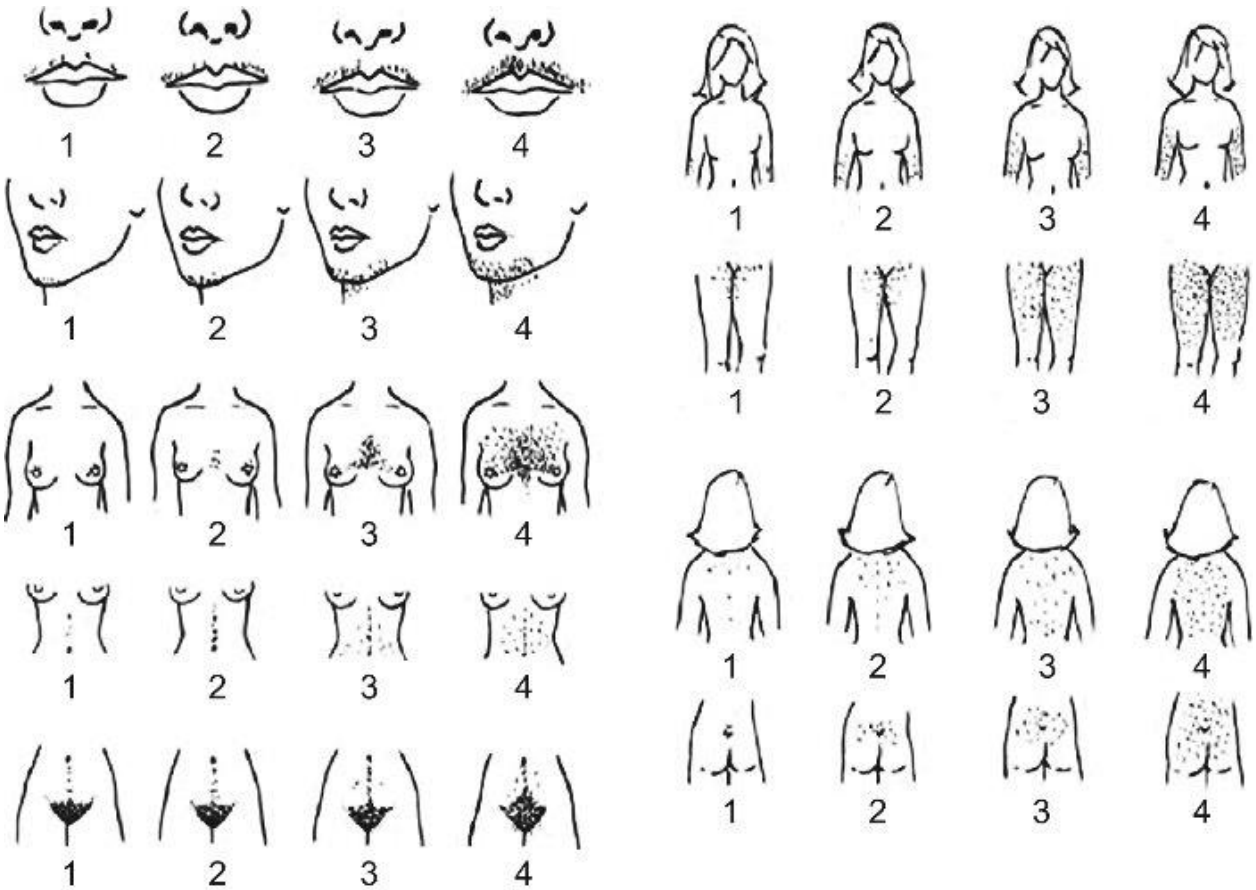

Рис. 2. Шкала Ферримана-Голлвея: норма – до 7 баллов; пограничное оволосение – 8-14 баллов; выраженный гирсутизм – свыше 14 баллов.

При бимануальном гинекологическом исследовании определяется двустороннее увеличение яичников в 2-6 раз, яичники плотной консистенции, безболезненные. Размеры матки в пределах нормы или несколько уменьшены. При оценке ТФД отсутствуют симптомы «зрачка», «папоротника», симптом «натяжения шеечной слизи» не превышает 3-4 см, КПИ снижен, что указывает на снижение уровня эстрогенов вследствие ановуляции.

Ультразвуковые признаки СПКЯ:

- объем яичников (хотя бы одного) более 10 см^3;
- наличие 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм;
- увеличение площади гиперэхогенной стромы.

Дополнительные критерии диагностики. Степень и тип ожирения определяются по значению ИМТ и окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соответственно. Для определения ИМТ используют формулу Кетле – вес (в кг) / рост^2 (в м). Нормальные значения ИМТ соответствуют 20-25, избыточный ИМТ – 26-30, ожирение – при ИМТ выше 30. Об абдоминальном типе ожирения у женщин свидетельствует ОТ больше 88 см, ОТ/ОБ более 0,85.

У больных с избыточной массой тела или ожирением определяют также уровень инсулина и глюкозы натощак, проводят пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. Для косвенной оценки ИР

используют индекс HOMA=инсулин (натощак) х глюкоза (натощак) / 22,5. Значение индекса HOMA более 2,5 является маркером ИР.

Гормональные исследования являются важными, но не главными в диагностике СПКЯ. Гормональный спектр у большинства больных СПКЯ характеризуется:

- повышением ЛГ более 10 мМЕ/мл;
- увеличением соотношения ЛГ/ФСГ более 2,5;
- повышением уровня общего тестостерона, свободного тестостерона, снижением ГСПС и повышением ИСА;
- у некоторых больных – повышением 17-ОНП и ДГЭА-С;
- у трети пациенток – повышение уровня пролактина.

Типичная *лапароскопическая картина яичников* при СПКЯ: увеличенные размеры (до 5-6 см в длину и 4 см в ширину), сглаженная, утолщенная, жемчужно-белесоватая капсула. Отсутствие просвечивающих мелких фолликулярных кист и стигм овуляции свидетельствует о выраженной толщине капсулы яичников, что иногда затрудняет биопсию.

Дифференциальная диагностика СПКЯ прежде всего предполагает исключение заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии и неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников.

Критерием диагностики гипотиреоза является повышение уровня ТТГ выше его нормальных значений и снижение концентраций свободной фракции тироксина. Снижение уровня ТТГ менее нижней границы нормы (обычно менее 0,1 мЕД/л), свидетельствует о гипертиреозе.

Диагностика гиперпролактинемии основывается на определении пролактина сыворотки крови.

Основным критерием диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) является повышение уровня 17-ОН-прогестерона (в первой фазе менструального цикла, до 8.00 утра) более 4 нг/мл или 13 нмоль/л (при СПКЯ повышение 17-ОНП обычно не превышает 2 нг/мл).

Поскольку клинические проявления СПКЯ достаточно неспецифичны, рекомендуется также исключение ряда других заболеваний, имеющих сходные симптомы (табл. 1).

Таблица 1.

Заболевания и состояния, некоторые проявления которых совпадают с симптомами СПКЯ.

Заболевания и состояния	**Клинические проявления**	**Тесты, для проведения дифференциальной диагностики с СПКЯ**
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	ХГЧ в сыворотке крови или в моче (позитивный)

Гипоталамическая аменорея	Аменорея, снижение веса/ИМТ, интенсивные физические нагрузки в анамнезе, не характерны клинические признаки гиперандрогении, иногда выявляются мульти-фолликулярные яичники	ЛГ и ФСГ в сыворотке крови (снижены или на нижней границе нормы), Эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Преждевременная овариальная недостаточность (синдром истощения яичников)	Аменорея сочетается с симптомам и эстрогенного дефицита, включая приливы жара и урогенитальные симптомы	ФСГ сыворотки крови (повышен), эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Андроген-продуцирующие опухоли яичников, надпочечников	Вирилизация (включая изменения голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию), быстрая манифестация симптомов	Тестостерон, ДГЭА-С сыворотки крови, (значительно повышены) Ультрасонография яичников МРТ надпочечников
Синдром или болезнь Иценко-Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПКЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушение толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: миопатия, плетора, фиолетовые стрии, остеопороз и другие проявления	Свободный кортизол в суточной моче (повышен), Кортизол в слюне в ночные часы (повышен), Супрессивный ночной тест с дексаметазоном (недостаточная супрессия уровня кортизола в сыворотке крови утром)
Акромегалия	Специфичные симптомы: головная боль, сужение полей зрения, увеличение челюсти, языка, размера обуви и перчаток.	Свободный ИФР-1 в сыворотке крови (повышен) МРТ гипофиза

Лечение пациенток с СПКЯ – комплексное, направленное на основные звенья патогенеза заболевания, включает следующие задачи:

- нормализация массы тела и метаболических нарушений;
- стимуляция овуляции и восстановление генеративной функции;
- лечение нарушений менструального цикла и гиперпластических процессов эндометрия;
- лечение клинических проявлений гиперандрогении (гирсутизма, угревой сыпи).

Независимо от конечной цели лечения первым этапом являются нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений.

Терапевтическая модификация образа жизни, включающая физические упражнения и диету, эффективна для снижения веса, профилактики сердечно-

сосудистых заболеваний и СД 2 типа и рекомендуется у пациенток с СПКЯ для лечения ожирения и избыточной массы тела. Снижение веса у пациенток с СПКЯ способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно – углеводного обмена).

При наличии у пациенток нарушений углеводного обмена (ИР, НТГ, СД) проводится терапия метформином (глюкофаж, сиофор) в дозе 1000-1500 мг/сут под контролем индекса HOMA. Длительность лечения составляет 3-6 мес, в том числе на фоне стимуляции овуляции. Метформин приводит к снижению периферической ИР, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализует липидный профиль крови, снижая уровень триглицеридов и ЛПНП, не влияя на функцию β-клеток поджелудочной железы. При плохой переносимости метформина возможно назначение росиглитазона (авандия) в дозе 4-8 мг/сут.

С целью лечения ожирения наряду с гипокалорийной диетой возможно использование сибутрамина или орлистата. При ИМТ более 40 кг/м^2 или 35 кг/м^2 при наличии осложнений, связанных с ожирением, рекомендуется применение бариатрической хирургии.

Стимуляция овуляции проводится у пациенток, планирующих беременность, после нормализации метаболических нарушений. Существует несколько схем стимуляции овуляции у больных СПКЯ: ребаунд-эффект супрессивной терапии (эффект на отмену препаратов, подавляющих синтез гонадотропинов), использование кломифена, гонадотропных препаратов, хирургическая стимуляция овуляции.

У больных с ожирением и ИР, объем ПКЯ которых превышает 20 см^3, имеющих высокие уровни ЛГ, инсулина и АМГ (маркер потенциального «ответа» яичников на стимуляцию овуляции) в сыворотке крови высок риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Поэтому им рекомендована *супрессивная терапия* агонистами ГнРГ (люкрин-депо, бусерелин-депо) в течение 6 мес или комбинированными оральными эстроген-гестагенными контрацептивами с антиандрогенным эффектом (ярина, мидиана, джес) в непрерывном или циклическом режиме в течение 4-6 мес. После отмены препаратов ожидается *ребаунд-эффект стимуляции овуляции,* после которой во 2-й фазе менструального цикла назначаются гестагены на 10 дней – дидрогестерон (дюфастон) 20 мг/сут или микронизированный прогестерон (утрожестан, ипрожин, праджисан) 200 мг/сут. Контроль за овуляцией осуществляется с помощью УЗИ – рост доминантного фолликула в динамике цикла, нарастание толщины эндометрия, наличие желтого тела на 21-23 дни цикла. При отсутствии овуляции вторым этапом проводится стимуляция кломифеном в дозе 50-100 мг/сут с поддержкой 2-й фазы цикла гестагенами. При отсутствии эффекта от терапии кломифеном (отсутствие овуляции и/или беременности) больным с высоким риском СГЯ проводят хирургическую стимуляцию овуляции.

Стимуляция овуляции кломифеном проводится в качестве первого этапа терапии пациенткам с низким риском СГЯ (небольшие размеры яичников по УЗИ, незначительное повышение ЛГ, нормальная масса тела и уровень инсулина). Кломифен – синтетический модулятор эстрогеновых рецепторов, антиэстроген, блокирует рецепторы эстрадиола на всех уровнях РС. После отмены кломифена по механизму обратной связи происходит увеличение секреции гонадолиберина, что нормализует уровни ЛГ и ФСГ и, соответственно, овариальный фолликулогенез. Таким образом, кломифен не стимулирует яичники непосредственно, а действует через ГГС. Кломифен назначается с 5-го по 9-й дни цикла по 50 мг/сут под контролем УЗИ и базальной температуры, после овуляции назначаются гестагены (дюфастон 20 мг/сут, утрожестан 200 мг/сут) в течение 10 дней. При отсутствии овуляции дозу кломифена можно увеличивать в каждом последующем цикле на 50 мг, максимальная доза – 150 мг/сут. При отсутствии овуляции в течение 3-х циклов на максимальной дозе препарата (100-150 мг) пациентку можно считать резистентной к кломифену и необходимо использовать другие методы стимуляции овуляции.

Стимуляция овуляции гонадотропинами – второй этап терапии у пациенток, резистентных к кломифену. Гонадотропины являются прямыми стимуляторами овуляции, в настоящее время наиболее часто используется поколение рекомбинантных аналогов гонадотропинов, содержащих чистый ФСГ (пурегон, гонал Ф) или ЛГ (луверис), а также аналог ЛГ – хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). При использовании гонадотропинов повышены риски СГЯ, многоплодной беременности, поскольку нередко они вызывают созревание и овуляцию нескольких фолликулов. Терапия проводится под строгим трансвагинальным УЗ-мониторингом роста фолликулов для своевременного прекращения стимуляции, чтобы предотвратить СГЯ.

Начинают стимуляцию с дозы 50-100 МЕ рФСГ, вводят подкожно ежедневно, начиная со 2-го дня менструального цикла, при отсутствии доминантного фолликула (более 10 мм) на 5-6 день стимуляции дозу увеличивают на 50 МЕ, максимальная доза – 200 МЕ, длительность стимуляции не должна превышать 28 дней. При наличии хотя бы одного фолликула диаметром более 17 мм проводится инициация овуляции путем однократного внутримышечного введения ХГЧ в дозе 5-10 тыс. ЕД. После овуляции с целью поддержки желтого тела и полноценной секреторной трансформации эндометрия назначаются гестагены (дюфастон 20 мг/сут, утрожестан 200 мг/сут) в течение 10 дней.

Хирургический метод стимуляции овуляции – ***клиновидная резекция яичников*** (клиновидное иссечение от ½ до $^{2}/_{3}$ объема яичников с захватом гиперплазированной стромы) была предложена еще в 30-е годы XX века и была наиболее распространена до внедрения в практику кломифена. В настоящее время наряду с клиновидной резекцией широко внедрены и

используются более щадящие методики хирургической стимуляции овуляции – ***каутеризация*** (дриллинг) яичников при помощи различных энергий (термо-/электро-/лазерной), которая основана на разрушении стромы точечным электродом. В некоторых случаях проводится ***эндокоагуляция стромы по типу демедулляции*** – выпаривание гиперплазированной стромы яичников монополярным электродом с максимальным сохранением коркового слоя. Эти операции, независимо от объема вмешательства, выполняются лапароскопическим доступом с использованием современного хирургического оборудования, противоспаечных барьеров, что значительно снижает риск развития спаечного процесса в малом тазу и последующего перитонеального бесплодия, чрезмерной карбонизации (ожога) ткани яичников, снижения овариального резерва.

Все методы хирургической стимуляции овуляции сводятся к максимальному удалению или разрушению андрогенсекретирующей стромы ПКЯ, в результате уменьшается продукция андрогенов, внегонадный синтез эстрона из тестостерона, нормализуется чувствительность гипофиза к гонадолиберину. В послеоперационном периоде через 3-5 дней наблюдается менструальноподобная реакция, а через 2 недели – овуляция. Отсутствие овуляции в течение 2-3 менструальных циклов после операции требует назначения кломифена по стандартной схеме. Как правило, беременность наступает в течение 6-12 мес, в дальнейшем частота наступления беременности уменьшается.

При неэффективности перечисленных методов стимуляции овуляции с целью восстановления генеративной функции используются методы вспомогательной репродукции (ЭКО и др.), особенно у женщин старше 35 лет.

Лечение женщин, не планирующих беременность, направлено на восстановление менструального цикла, лечение гирсутизма и профилактику отдаленных последствий СПКЯ, ухудшающих качество жизни.

Лечение нарушений менструального цикла, гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ). Наиболее эффективна монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КОК, пластырь, ринг) и является первой линией терапии нарушений менструального цикла, гирсутизма и акне. Эффективность контрацептивов обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент препаратов способствует повышению уровней ГСПГ, что, в свою очередь, способствует снижению уровней свободно циркулирующего тестостерона; прогестаген в составе некоторых контрацептивов (ярина, мидиана, диане-35, джес) может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5а-редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, прогестины снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счет подавления продукции АКТГ.

При выявлении ГПЭ, подтвержденного гистологическим исследованием, проводится гормональная терапия, направленная на подавление гонадотропной функции гипофиза, фолликулогенеза в яичниках и снижение эндогенного синтеза половых стероидов, местное действие гормональных препаратов заключается в подавлении пролиферативных процессов в эндометрии и в конечном итоге приводит к развитию его атрофии. С этой целью назначаются эстроген-гестагенные прогестины (ярина, мидиана, джес, нова-ринг и др.) в циклическом режиме длительно, прогестагены (дюфастон, утрожестан, норколут) в пролонгированном режиме (с 5-го по 25-й дни цикла) или агонисты ГнРГ (бусерелин-лонг, декапептил, люкрин-депо) в течение 6 мес. Гормональная терапия проводится на фоне коррекции метаболических нарушений (гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии). В противном случае закономерны рецидивы ГПЭ и маточных кровотечений, что связано с ролью жировой ткани в стероидогенезе, а также гиперинсулинемии, которая усугубляет имеющиеся эндокринные нарушения при СПКЯ.

Лечение андрогензависимых дерматопатий направлено на блокаду роста новых волос, но не стабилизирует их рост, поэтому оно наиболее эффективно, когда начинается в молодом возрасте и сочетается с косметическими методами (фотоэпиляция). Медикаментозное лечение проявлений гиперандрогении направлено на уменьшение продукции андрогенов, ускорение метаболизма тестостерона, блокаду андрогеновых рецепторов, подавление активности фермента 5α-редуктазы, вовлеченного в периферическую конверсию тестостерона в более активный дигидротестостерон.

С целью лечения гирсутизма и угревой сыпи наиболее часто используются КОК с антиандрогенным эффектом, подавляющие синтез ЛГ в гипофизе и, соответственно, андрогенов в яичниках и блокирующие рецепторы к тестостерону в волосяных фолликулах и сальных железах (ярина, мидиана, диане-35, джес). КОК назначаются в циклическом режиме: 21/7 – 21 день приема по 1 таблетке в сутки, затем 7-дневный перерыв (диане-35, ярина, мидиана) или 24/4 – 24 дня приема гормональноактивных таблеток с последующим 4-дневным приемом таблеток плацебо (джес) либо в пролонгированном режиме (3-4 блистера подряд без перерывов либо джес флэкс без перерывов до 120 дней).

При наличии противопоказаний или плохой переносимости КОК рекомендуются антиандрогенные препараты: спиронолактон 50-100 мг в день, ципротерона ацетат 50-100 мг в день в циклическом или непрерывном режиме.

Выраженным антиандрогенным действием обладают агонисты ГнРГ (люкрин-депо, золадекс, бусерелин-депо и др.) благодаря способности оказывать антигонадотропный эффект и подавлять ЛГ-индуцированный синтез андрогенов в яичниках. Эти препараты наиболее эффективны у

пациенток с метаболическими нарушениями, а также при наличии сопутствующих гинекологических заболеваний (менометроррагии, эндометриоз, миома матки, ГПЭ). Высокая стоимость этих препаратов и побочные эффекты, вызванные эстрогенным дефицитом (приливы жара, сухость слизистых мочеполовой системы, снижение минеральной плотности костной ткани), ограничивают их широкое применение.

Синдром резистентных яичников. В редких случаях недостаточность яичников может быть обусловлена синдромом резистентных яичников (СРЯ; синдром Сэвиджа). У женщин моложе 35 лет отмечаются аменорея, бесплодие, микро- и макроскопически неизмененные яичники при высоком уровне гонадотропинов. Вторичные половые признаки развиты нормально.

Причины возникновения СРЯ не изучены; предполагается аутоиммунная природа данной патологии. Известно, что гипергонадотропная аменорея может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями: болезнью Хашимото, миастенией, алопецией, тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунной гемолитической анемией. Резистентность яичников к высокому уровню гонадотропинов, возможно, связана с аномальностью молекулы ФСГ или отсутствием у гормона биологической активности. Большая роль отводится внутрияичниковым факторам, участвующим в регуляции функции яичников. Есть данные о влиянии ятрогенных факторов — радиорентгенотерапии, цитотоксичных препаратов, иммунодепрессантов, оперативных вмешательств на яичниках. Развитию резистентных яичников может способствовать поражение ткани яичника при туберкулезе, паротите, саркоидозе.

Клиническая симптоматика и диагностика. Начало заболевания большинство больных связывают со стрессом, тяжелыми вирусными инфекциями. Первая менструация, как правило, наступает своевременно, а через 5-10 лет развивается аменорея, но у 84% больных в последующем эпизодически бывают менструации. Беременности и роды отмечаются у 5% больных. Больные с СРЯ правильного телосложения, удовлетворительного питания, с хорошо развитыми вторичными половыми признаками. Периодически они ощущают приливы жара к голове.

При обследовании по тестам функциональной диагностики у них выявляются признаки гипофункции яичников: истончение слизистых оболочек вульвы и влагалища, слабоположительный феномен «зрачка», низкие показатели КПИ (от 0 до 25%). При гинекологическом исследовании, эхографии, лапароскопии матка и яичники несколько уменьшены. Большинство авторов считают, что диагноз СРЯ можно поставить только после лапароскопии и биопсии яичников с последующим гистологическим исследованием, при котором обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы. При лапароскопии в яичниках видны

просвечивающие фолликулы. Гормональные исследования свидетельствуют о высоком уровне ФСГ и ЛГ в плазме крови. Уровень пролактина соответствует норме. Большую диагностическую ценность имеют гормональные пробы. Снижение уровня ФСГ при введении эстрогенов и повышение уровня ФСГ и ЛГ в ответ на введение люлиберина свидетельствуют о сохранности механизма обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми стероидами.

Лечение СРЯ представляет большие трудности. При лечении гонадотропинами получены противоречивые данные. Одни авторы отмечали увеличение фолликулов и менструальноподобные выделения на фоне введения ФСГ и ЛГ, другие — лишь рост фолликулов (пустые фолликулы) без повышения уровня эстрогенов крови. Назначение эстрогенов основано на блокаде эндогенных гонадотропинов и последующем ребаунд-эффекте (эффект отражения). Кроме того, эстрогены увеличивают количество гонадотропных рецепторов в яичниках и, возможно, таким образом усиливают реакцию фолликулов на эндогенные гонадотропины. Восстановление генеративной функции возможно лишь с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО донорской яйцеклетки).

Синдром истощения яичников (СИЯ) – патологический симптомокомплекс, включающий вторичную аменорею, бесплодие, вегетососудистые нарушения у женщин моложе 38 лет с нормальной в прошлом менструальной и репродуктивной функцией.

Этиология и патогенез. Ведущей причиной считают хромосомные аномалии и аутоиммунные расстройства, выражающиеся в малых врожденных яичниках с дефицитом фолликулярного аппарата, пре- и постпубертатной деструкции зародышевых клеток, первичном поражении ЦНС и гипоталамической области. СИЯ – генерализованный аутоиммунный диатез. В возникновении СИЯ играет роль множество факторов, в анте- и постнатальном периоде приводящих к повреждению и замещению гонад соединительной тканью. Видимо, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (радиация, различные лекарственные препараты, голодание, гипо- и авитаминоз, вирус гриппа и краснухи) могут способствовать развитию СИЯ. У большинства больных неблагоприятные факторы действовали в период внутриутробного развития (гестоз, экстрагенитальная патология у матери). Начало заболевания часто связано с тяжелыми стрессовыми ситуациями, инфекционными заболеваниями. СИЯ может иметь наследственный характер: у 46% больных родственницы отмечали нарушение менструальной функции – олигоменорею, ранний климакс.

Клиническая картина. Началом заболевания считается аменорея или гипо-, опсо-, олигоменорея с последующей стойкой аменореей, которая

сопровождается типичными для постменопаузы вегетативно-сосудистыми проявлениями — приливами, потливостью, слабостью, головной болью с нарушением трудоспособности. На фоне аменореи развиваются прогрессирующие атрофические процессы в молочных железах и половых органах. Больные с СИЯ правильного телосложения, удовлетворительного питания. Ожирение не характерно.

Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картине. Менархе своевременное, менструальная и репродуктивная функции не нарушаются в течение 10-20 лет. Пониженная функция яичников обусловливает выраженную стойкую гипоэстрогению: отрицательный симптом «зрачка», монофазную базальную температуру, низкие показатели КПИ (0—10%). Гормональные исследования также свидетельствуют о резком снижении функции яичников: уровень эстрадиола практически соответствует таковому у молодых женщин после овариоэктомии. Уровень гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) резко повышен. Активность пролактина в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин.

Гинекологическое и дополнительные методы исследования обнаруживают уменьшение матки и яичников. При УЗИ, помимо уменьшения матки, отмечается резкое истончение ее слизистой оболочки матки при измерении М-Эха. При лапароскопии также обнаруживаются маленькие, «морщинистые» яичники желтоватого цвета; желтое тело отсутствует, фолликулы не просвечивают. Ценный диагностический признак – отсутствие фолликулярного аппарата, подтвержденное гистологическим исследованием биоптатов яичников.

Для углубленного изучения функционального состояния яичников используют гормональные пробы. Проба с циклическим назначением эстрогенов (I фаза) и гестагенов (II фаза) сопровождается менструальноподобной реакцией через 3-5 дней после завершения пробы и значительным улучшением общего состояния. Признаков органического поражения ЦНС нет.

Лечение больных с СИЯ направлено на профилактику и терапию эстрогендефицитных состояний – назначаются препараты для заместительной гормональной терапии (фемостон 2/10, климонорм, климен и др.). При бесплодии возможно только применение вспомогательной репродуктивной технологии – ЭКО с донорской яйцеклеткой. Стимуляция истощенного фолликулярного аппарата яичников нецелесообразна и небезразлична для здоровья женщины. Больным с СИЯ показана заместительная гормонотерапия до возраста естественной менопаузы.

Надпочечниковые формы аменореи.

Нарушения функции надпочечников, приводящие к изменениям менструальной функции, могут быть функциональными, анатомическими и врожденными. Больные с опухолью надпочечников лечатся у эндокринологов.

Синдром Иценко-Кушинга (гиперкортицизм) характеризуется избыточной выработкой гормонов надпочечниками – кортизола, андрогенов, что обусловливает характерную клиническую картину, напоминающую болезнь Иценко- Кушинга, и приводит к нарушению менструального цикла. Синдром может быть следствием функциональных, органических изменений коры надпочечников, избыточной продукции АКТГ гипофизом, реже он обусловлен гормонально-активными злокачественными новообразованиями других органов (легких, тимуса, щитовидной железы, поджелудочной железы и др.), способных секретировать АКТГ-подобное вещество. В основе синдрома лежит избыточная продукция глюкокортикостероидов, что приводит к нарушению углеводного обмена и усилению метаболизма белков, особенно в мышечной и костной ткани.

Основные ***клинические проявления*** и их выраженность зависят от вида и гормональной активности опухоли надпочечника. Наиболее выражены ранние симптомы вирилизации и аменорея при глюкоандростероме. Обращает на себя внимание внешний вид больной: «лунообразное» лицо багрово-красного цвета, отложения жира в подкожной клетчатке в области шеи и плечевого пояса наряду с атрофией мускулатуры конечностей и мышц передней брюшной стенки. Кожа сухая, со склонностью к гиперкератозу, на коже живота, груди и бедер стрии багрово-цианотичного цвета, гиперпигментация кожи локтей и кожных складок. Резко выражена АГ, отмечается диффузный или системный остеопороз, приводящий к деформации и переломам костей, кифосколиозу и сколиозу, более выраженных в поясничном и грудном отделах позвоночника. За счет компрессии позвонков пациенты становятся сутулыми и меньше ростом. У детей с синдромом Иценко-Кушинга наблюдается отставание в росте, вызванное замедлением развития эпифизарных хрящей. Гиперандрогения у женщин, сопровождающая синдром Иценко-Кушинга, вызывает развитие вирилизации, гирсутизма, нарушений менструального цикла, аменореи, бесплодия.

Диагностика основана на определении экскреции кортизола в суточной моче: повышение кортизола в 3–4 раза и более свидетельствует о достоверности диагноза синдрома или болезни Иценко–Кушинга; проводят малую дексаметазоновую пробу: в норме прием дексаметазона снижает уровень кортизола более чем в половину, а при синдроме Иценко-Кушинга снижения не происходит. Дифференциальную диагностику между болезнью и синдромом Иценко-Кушинга позволяет провести большая дексаметазоновая проба. При болезни Иценко-Кушинга прием дексаметазона приводит к

снижению концентрации кортизола более чем в 2 раза от исходного; при синдроме снижения кортизола не происходит.

В моче повышено содержание 11-ОКС (11-оксикетостероидов) и снижено 17-КС. В крови гипокалиемия, увеличение количества гемоглобина, эритроцитов и холестерина. Для определения источника гиперкортицизма (двусторонняя гиперплазия надпочечников, аденома гипофиза, кортикостерома) проводится МРТ или КТ надпочечников и гипофиза, сцинтиграфия надпочечников. С целью диагностики осложнений синдрома Иценко-Кушинга (остеопороза, компрессионных переломов позвонков, перелома ребер) проводится рентгенография и КТ позвоночника, грудной клетки. Биохимическое исследование показателей крови диагностирует электролитные нарушения, стероидный сахарный диабет и др.

Лечение больных синдромом Иценко-Кушинга проводится в эндокринологическом стационаре. При этом заболевании клинические проявления гиперандрогении, нарушения менструального цикла и бесплодие отодвигаются на второй план гипергликемией, гипертензией, атрофией мышц, остеопопрозом и другими тяжелыми симптомами основного заболевания.

При ятрогенной (лекарственной) природе синдрома Иценко-Кушинга необходима постепенная отмена глюкокортикоидов и замена их на другие иммунодепрессанты. При эндогенной природе гиперкортицизма назначаются препараты, подавляющие стероидогенез (аминоглютетимид, митотан).

При наличии опухолевого поражения надпочечников, гипофиза, легких проводится хирургическое удаление новообразований, а при невозможности – одно- или двусторонняя адреналэктомия (удаление надпочечника) или лучевая терапия гипоталамо-гипофизарной области. Лучевую терапию часто проводят в комбинации с хирургическим или медикаментозным лечением для усиления и закрепления эффекта.

Симптоматическое лечение при синдроме Иценко-Кушинга включает применение гипотензивных, мочегонных, сахароснижающих препаратов, сердечных гликозидов, биостимуляторов и иммуномодуляторов, антидепрессантов или седативных средств, витаминотерапию, лекарственную терапию остеопороза. Проводится компенсация белкового, минерального и углеводного обмена. Послеоперационное лечение пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, перенесших адреналэктомию, состоит в постоянной заместительной гормональной терапии.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) – вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, вызывающая ложный женский гермафродитизм; аутосомно-рецессивное заболевание, следствие ***врожденного дефицита фермента 21-гидроскилазы***, приводящего к нарушению синтеза стероидов в надпочечниках на этапе превращения 17-ОН-прогестерона в дезоксикортизол (рис. 3). При этом

увеличивается синтез 17-ОН-прогестерона и андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-С, андростендиона, тестостерона). Избыточное выделение андрогенов надпочечниками тормозит выделение гонадотропинов, следствием чего является нарушение роста и созревания фолликулов в яичниках, со временем возможно формирование вторичных ПКЯ. Дефицит 21-гидроксиласы в большинстве случаев не полный (80%), а частичный, поэтому симптомов недостатка кортизола при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) не наблюдается.

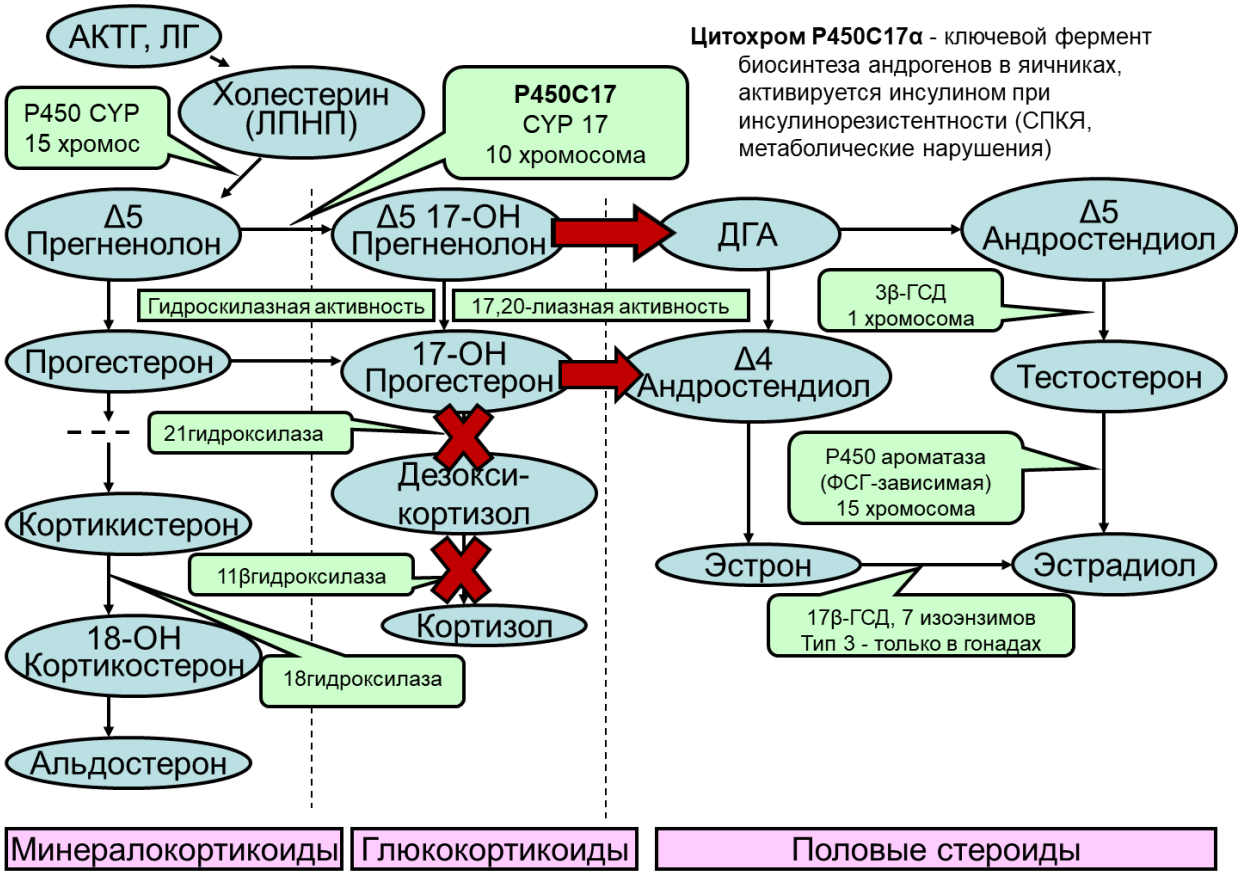

Рис. 3. Схема стероидогенеза в надпочечниках и яичниках и его нарушений при ВДКН.

Формы ВДКН (АГС):

1. ***Классическая*** – дефицит фермента значительный и синтез андрогенов начинается с 9-10 недели внутриутробного развития плода (ложный женский гермафродитизм).
2. ***Неклассическая*** – дефицит фермента проявляется в пубертатном или постпубертатном периоде, как правило, после усиления гормональной функции надпочечников (адренархе, стресс, беременность, аборт). Частота неклассической формы ВДКН составляет от 0,3 до 3,7% в общей популяции.

Клиническая симптоматика. *Классическая форма* АГС сопровождается нарушением половой дифференцировки плода женского

хромосомного пола. К 9-10 неделе эмбрионального развития гонады и внутренние половые органы уже имеют четкую дифференцировку по женскому типу, а наружные половые органы находятся в стадии формирования. Под влиянием избытка андрогенов происходит их чрезвычайно выраженная вирилизация: пенисообразный клитор, большие половые губы напоминают мошонку, урогенитальный синус не разделяется на уретру и влагалище, а персистирует и открывается под пенисообразным клитором (ложный женский гермафродитизм). При рождении иногда неправильно определяют пол ребенка. Гиперпродукция андрогенов во внутриутробном периоде вызывает гиперплазию коры надпочечников. Дети в врожденной формой ВДКН являются пациентами эндокринологов, при своевременной диагностике производится хирургическая коррекция пола и дальнейшее развитие направляется по женскому типу.

Неклассические формы ВДКН характеризуются «стертой» вирилизацией. При *пубертатной форме* дефицит 21-гидроксилазы проявляется в периоде полового созревания, во время физиологического усиления функции надпочечников – за 2-3 года до наступления менархе. Менархе наступает поздно – в 15-16 лет, в дальнейшем менструации нерегулярные, с тенденцией к олигоменорее. В этом периоде более выражен гирсутизм: рост волос по белой линии живота, на верхней губе, внутренней поверхности бедер, но маскулинизация выражена меньше, чем при классической форме АГС. Кожа жирная, пористая, с множественными акне, обширными пятнами гиперпигментации. Влияние андрогенов сказывается и на телосложении: нерезко выраженные мужские пропорции тела с широкими плечами и узким тазом, укорочение конечностей. После появления гирсутизма развивается гипоплазия молочных желез.

При *постпубертатной форме* заболевания клинические симптомы манифестируют в репродуктивном возрасте, часто после самопроизвольного выкидыша на раннем сроке беременности, неразвивающейся беременности или аборта. Женщины отмечают нарушения менструального цикла по типу удлинения межменструальных промежутков, тенденцию к задержкам менструаций, скудные менструации. Гирсутизм выражен незначительно, фенотип и развитие молочных желез по женскому типу. Часто возникает невынашивание беременности на ранних сроках.

Диагностика. Помимо фенотипических и анамнестических данных, решающее значение имеют гормональные исследования. Отмечается повышение в сыворотке крови 17-ОН-прогестерона в несколько раз (более 2 нг/мл), а также андрогенов – ДГЭА, ДГЭА-С, тестостерона. Определение этих показателей проводят до и после пробы с дексаметазоном – снижение стероидов в крови и моче на 70-75% указывает на надпочечниковое происхождение гиперандрогении. Наиболее достоверной является проба с АКТГ (тетракозактид – синактен депо) – повышение 17-ОН-прогестерона

после пробы в 5 раз и более указывает на дефицит 21-гидроксилазы. Генетические исследования на выявление мутаций гена CYP21 позволяют уточнить причину ВДКН.

При УЗИ гениталий определяются так называемые мультифолликулярные яичники, характеризующиеся наличием большого количества фолликулов различной степени зрелости, не достигающих преовуляторного размера, при этом размеры яичников могут быть несколько больше нормы, но, в отличие от СПКЯ, в них не увеличен объем стромы.

Дифференцировать неклассическую форму ВДКН необходимо с СПКЯ при нормальной массе тела, классическую – с гормонально-активными опухолями яичников и надпочечников, которые встречаются очень редко. Проводят УЗИ органов малого таза, МРТ или КТ брюшной полости (надпочечников) и малого таза (яичников). На наличие опухоли указывает отрицательная проба с дексаметазоном – уровень андрогенов в крови не изменяется, что указывает на их автономную продукцию опухолевой тканью, независимой от стимуляции АКТГ.

Лечение направлено на подавление продукции надпочечниковых андрогенов и восстановление функции яичников. Для подавления АКТГ на первом этапе назначается дексаметазон в дозе 0,25-0,75 мг/сут в зависимости от формы ВДКН на 4-6 мес под контролем за уровнем андрогенов в крови, УЗ признаками овуляции и характером менструального цикла.

При планировании беременности дополнительно назначаются гестагены (дюфастон 20 мг/сут или урожестан 200 мг/сут) с 16-го по 25-й дни менструального цикла. При ановуляции рекомендуется кломифен по стандартной схеме на фоне продолжающегося приема глюкокортикоидов. При наступлении беременности во избежание ее прерывания терапия глюкокортикоидами (метилпреднизолон) и гестагенами продолжается до 16-18 недели.

Если пациентка не планирует беременность, то вторым этапом терапии является лечение андрогензависимых дерматопатий и нормализация менструального цикла, с этой целью назначаются КОК с антиандрогенным эффектом (диане-35, ярина, мидиана, джес, димиа).

При постпубертатной форме АГС, нерезко выраженных проявлениях гиперандрогении, при неустойчивом цикле и незаинтересованности в беременности гормональная терапия не показана.

Аменорея, обусловленная патологией щитовидной железы.

Аменорея тиреоидного генеза чаще обусловлена первичным или вторичным гипотиреозом. В условиях дефицита тиреоидных гормонов усиливается рост тиреотрофов, продуцирующих повышенное количество ТТГ, подавляется функция клеток гипофиза, вырабатывающих ЛГ, увеличивается соотношение ФСГ/ЛГ. Дальнейшее снижение уровня тиреоидных гормонов

ведет к угнетению деятельности яичников, нарастанию дегенеративных изменений в них.

При субклинических и легких формах *гипотиреоза* наблюдается недостаточность лютеиновой фазы, при среднетяжелом и тяжелом гипотиреозе – аменорея. При гипотиреозе у детей возможны как преждевременное половое развитие, гак и его задержка.

Гипертиреоз может приводить к возрастанию базального уровня ЛГ, подавлению овуляторного пика гормонов, повышению реактивности гонад в ответ на действие ЛГ и ФСГ. Все эти факторы способствуют ановуляции и аменорее. В органах-мишенях при длительном гипертиреозе под влиянием избытка тиреоидных гормонов происходят изменения (фиброзная мастопатия, уменьшение матки, дегенеративные изменения гранулезного слоя в яичниках).

Симптомы легких форм гипо- и гипертиреоза неспецифичны. Больные могут долго и безуспешно лечиться у разных специалистов по поводу вегетососудистой дистонии, нейрообменно-эндокринного синдрома, аменореи неясного генеза.

Маточная форма аменореи.

Маточная форма аменореи наблюдается при воздействии повреждающих факторов на матку либо при врожденных пороках внутренних половых органов. Функциональные причины, приводящие к аменорее, связаны с травматическими повреждениями базального слоя эндометрия при частых и грубых выскабливаниях слизистой оболочки матки. В результате удаления базального слоя эндометрия возможно возникновение внутриматочных спаек – ***синдром Ашермана***. Одной из причин внутриматочных спаек (синехий) является генитальный туберкулез. Синехии могут привести к частичному или полному заращению полости матки. При полном заращении полости матки наступает вторичная аменорея. Заращение полости матки в нижней трети или в области цервикального канала (***атрезия цервикального канала***) при нормальном функционировании эндометрия в верхних отделах приводит к развитию *ложной аменореи,* возникновению гематометры. Обширные и плотные сращения становятся причиной вторичной аменореи и вторичного бесплодия в результате окклюзии устьев маточных труб, препятствующей процессу оплодотворения. Присоединение инфекции при травмировании слизистой оболочки матки во время выскабливания также способствует образованию внутриматочных синехий. Спаечный процесс в полости матки может возникнуть после миомэктомии, метропластики, диагностических выскабливаний, электроконизации шейки матки, эндометрита, введения ВМК. Образование внутриматочных синехий в постменопаузе – физиологический процесс. Трофические нарушения травмированного эндометрия и вторичное выключение гипоталамической регуляции менструального цикла могут привести к раннему климаксу.

Согласно международной европейской классификации Ассоциации гинекологов-эндоскопистов выделяется пять степеней синдрома. *Первая степень* синдрома Ашермана характеризуется наличием тонких и нежных внутриматочных синехий, которые легко разрушаются при контакте, свободными устьями фаллопиевых труб. При *второй степени* синдрома Ашермана выявляется плотная одиночная спайка, соединяющая изолированные части полости матки; синехия не разрушается при контакте с концом гистероскопа; устья маточных труб просматриваются. Возможен вариант локализации синехий в зоне внутреннего маточного зева при неизмененных верхних отделах полости матки. *Третьей степени* соответствует наличие плотных множественных синехий, соединяющих отдельные части полости матки, и односторонняя облитерация устья маточной трубы. При *четвертой степени* выявляются плотные обширные внутриматочные синехии, частичная окклюзия полости матки и устьев обеих труб. *Пятая степень* сочетает в себе обширные процессы фиброзирования и рубцевания эндометрия с явлениями I или II, III или IV степени синдрома Ашермана вплоть до полной облитерации полости матки.

Клиническая картина. При *атрезии цервикального канала* отмечается прекращение менструаций после аборта, диагностического выскабливания или других манипуляций. Формируется гематометра (скопление менструальных выделений в полости матки вследствие нарушения их оттока), сопровождающаяся циклическими болями, выраженность которых нарастает с течением времени. При забросе менструальной крови из полости матки через трубы в брюшную полость возрастает риск развития эндометриоза.

При *внутриматочных синехиях*, в отличие от атрезии цервикального канала, циклических болей пациентки не отмечают, в зависимости от выраженности поражения развивается гипоменструальный синдром или вторичная аменорея. При облитерации нижних отделов матки при функциональной сохранности эндометрия в ее верхних отделах, может отмечаться формирование гематометры. Значительно выраженные внутриматочные спайки при недостатке функционирующего эндометрия препятствуют имплантации плодного яйца; облитерация труб делает невозможным процесс оплодотворения. Поэтому внутриматочные синехии часто сопровождаются невынашиванием беременности или бесплодием. Кроме того, даже наличие слабо выраженных внутриматочных синехий нередко становится причиной неэффективности экстракорпорального оплодотворения.

Диагностика. У большинства женщин с синдромом Ашермана нарушению менструальной и репродуктивной функций предшествуют аборты, выскабливания эндометрия, другие внутриматочные манипуляции, перенесенный эндометрит. Данные гинекологического исследования при внутриматочных синехиях неспецифичны.

УЗИ малого таза при синдроме Ашермана малоинформативно; эхоскопическая картина может быть представлена нечеткими конурами эндометрия, в случае гематометры – ан- или гипоэхогенным образованием в полости матки.

Гистеросальпингография выявляет одиночные либо множественные дефекты наполнения, имеющие лакунообразную форму и различные размеры. При плотных множественных внутриматочных синехиях полость матки на рентгенограмме выглядит многокамерной, с мелкими, соединяющими отдельные камеры протоками. Однако нередко гистеросальпингография сопровождается ложноположительными результатами из-за наличия в матке слизи, искривлений, обрывков эндометрия.

При эндоскопической гистероскопии внутриматочные синехии определяются как белесоватые бессосудистые тяжи разной плотности и длины, соединяющие стенки матки, обнаруживается облитерация или деформация полости матки.

Важное диагностическое значение имеет отрицательная проба с эстрогенами и гестагенами (отсутствие менструальноподобной реакции после приема эстрогенов, затем гестагенов), свидетельствующая о резистентности рецепторного аппарата эндометрия к действию половых гормонов.

Лечение хирургическое и заключается в рассечении спаек при гистероскопии. При подозрении на инфекционный генез синдрома Ашермана производится выскабливание с последующим бактериологическим исследованием соскоба эндометрия. После рассечения синехий рекомендуется вводить в полость матки противоспаечные барьеры (гель с гиалуронидазой – антиадгезин), в послеоперационном периоде при инфекционном генезе заболевания назначается антибактериальная терапия, а также циклическая гормональная терапия на 3-4 мес: эстрогены (эстрофем, прогинова, дивигель) с 5-го по 15-й дни цикла, гестагены (дюфастон, утрожестан) с 16-го по 26-й дни цикла либо комбинированные двухфазные эстроген-гестагенные препараты (фемостон 2/10, климонорм). КОК применять не следует, т.к. они препятствуют пролиферации эндометрия.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ТЕМЕ И ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ.

1. **К патологической аменорее не относится:**
   A. Психогенная аменорея
   B. Аменорея при синдроме Шихана
   C. Аменорея детского возраста
   D. Аменорея при синдроме Каллмана
   E. Аменорея при дисгенезии гонад

2. Гипоменструальный синдром – это нарушение менструального цикла, характеризующееся:

A. Гиперполименореей
B. Олигоменореей
C. Гипер- и олигоменореей
D. Гипо- и олигоменореей
E. Опсоменореей

3. Ятрогенная аменорея может быть вызвана всем, кроме:

A. Приема ингибиторов МАО
B. Двусторонней овариоэктомии
C. Каутеризации яичников
D. Тотальной гистерэктомии
E. Приема агонистов ГнРГ

4. Первичная аменорея с задержкой полового развития обусловлена:

A. Синдромом гиперполактинемии
B. Синдромом Шерешевского-Тернера
C. Синдромом Шихана
D. СПКЯ
E. Неклассической формой ВДКН

5. Ложным мужским гермафродитизмом называют:

A. Синдром Каллмана
B. Синдром Шерешевского-Тернера
C. Синдром Шихана
D. Синдром тестикулярной феминизации
E. Классическую форму ВДКН

6. Ложным женским гермафродитизмом называют:

A. Синдром Каллмана
B. Синдром Шерешевского-Тернера
C. Синдром Шихана
D. Синдром тестикулярной феминизации
E. Классическую форму ВДКН

7. Ложная аменорея обусловлена:

A. Аплазией матки
B. Гинатрезией
C. Синдромом гиперпролактинемии
D. СПКЯ
E. Андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников

8. Истинная первичная маточная аменорея обусловлена:

A. Аплазией матки
B. Гинатрезией
C. Синдромом Ашермана
D. СПКЯ
E. Андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников

9. К причинам вторичной аменореи центрального генеза относят все, кроме:

A. Синдрома Каллмана
B. Синдрома гиперпролактинемии
C. Синдрома Шихана
D. Аменореи на фоне потери массы тела
E. Психогенной аменореи

10. Послеродовый гипопитуитаризм необходимо дифференцировать со всем, кроме:

A. Синдрома «пустого турецкого седла»
B. Опухоли гипофиза
C. Гипотиреоза
D. Аплазии матки
E. Психогенной аменореи

11. Возможные причины гиперпролактинемии – все, кроме:

A. Приема ингибиторов дофамина
B. Аденомы гипофиза
C. Гипотиреоза
D. Овариоэктомии
E. Беременности

12. Препарат первой линии терапии при пролактиноме гипофиза:

A. Каберголин
B. Бромокриптин
C. Хинаголид
D. Эстрадиол
E. Кломифен

13. Основные диагностические критерии СПКЯ:

A. Ожирение, олиго-/ановуляция, гиперпролактинемия
B. Ожирение, гиперандрогения, инсулинорезистентность
C. Высокий ЛГ, ожирение, УЗ-признаки ПКЯ
D. Гиперандрогения, олиго-/ановуляция, УЗ-признаки ПКЯ

E. Соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5, ожирение, УЗ-признаки ПКЯ

14. Ультразвуковые признаки СПКЯ:

A. Объем яичников более 10 см^3, наличие 12 и более фолликулов диаметром 2-9 мм, увеличение площади гиперэхогенной стромы

B. Объем яичников более 12 см^3, наличие 10 и более фолликулов диаметром более 10 мм, увеличение площади гиперэхогенной стромы

C. Объем яичников более 10 см^3, наличие 12 и более фолликулов диаметром более 10 мм, увеличение толщины капсулы яичников

D. Объем яичников более 10 см^3, наличие 10 и более фолликулов диаметром 2-9 мм, увеличение интенсивности кровотока при допплеровском исследовании

E. Объем яичников более 10 см^3, наличие множественных кист различного диаметра, увеличение площади гиперэхогенной стромы

15. СПКЯ необходимо дифференцировать со всем, кроме:

A. Акромегалии

B. Неклассической формы ВДКН

C. Болезни (синдрома) Иценко-Кушинга

D. Андрогенпродуцирующей опухоли

E. Синдрома Ашермана

16. К методам стимуляции овуляции при СПКЯ относят все, кроме использования:

A. Кломифена

B. Гестагенов

C. Гонадотропинов

D. Клиновидной резекции яичников

E. Каутеризации яичников

17. Антиандрогенным эффектом обладают все препараты, кроме:

A. Верошпирона

B. Диане-35

C. Ярины

D. Ципротерона ацетата

E. Дюфастона

18. Метод лечения синдрома истощения яичников:

A. Назначение ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами

B. Назначение ЗГТ глюкокортикоидами

C. Стимуляция овуляции

D. Удаление яичников
E. Назначение агонистов ГнРГ

19. Этиология ВДКН:
A. Дефицит фермента Р450-ароматазы
B. Опухоль гипофиза
C. Дефицит фермента 21-гидроксилазы
D. Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников
E. Дефицит фермента 5α-редуктазы

20. Наиболее информативным методом диагностики внутриматочных синехий является:
A. Ультразвуковое исследование
B. Гистеросальпингография
C. Гистероскопия
D. Лапароскопия
E. Эстроген-гестагеновая проба

Эталоны ответов: **1C, 2D, 3C, 4B, 5D, 6E, 7B, 8A, 9A, 10D, 11D, 12A, 13D, 14A, 15E, 16B, 17E, 18A, 19C, 20C.**

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гинекология: Учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 432 с.
2. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. / Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
3. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов. – М., 2013. – 19 с.
4. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 560 с.: ил.
5. Практическая гинекология / под ред. Акад. РАМН В. Н. Кулакова и проф. В. Н. Прилепской. – М., Медпресс-Информ, 2001 г.
6. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ. – М., 2015. – 22 с.