

Н. В. ЗЕЛЕНИНА, Г. В. ДОЛГОВ,
А. Б. ИЛЬИН

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Крановского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

В лекции отражены современные взгляды на этиологию, патогенез и принципы терапии нейроэндокринных нарушений менструального цикла.

Усиление агрессивности среды обитания человека, условием выживания в которой становится способность адаптироваться к повышенным физиологическим и психологическим нагрузкам, ухудшение экологической обстановки и, связанная с этим интоксикация и аллергизация населения, в последнее время выдвинули на первый план проблему нейроэндокринных нарушений в патогенезе заболеваний репродуктивной функции. Эти нарушения являются не только причиной бесплодия, но и существенно снижают качество жизни женщины, сопровождаясь психическими и физиологическими отклонениями такими, как депрессия, повышенная тревожность, неврозы, частые головные боли, нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства и др.

Клиническая и патофизиологическая классификация нарушений менструального цикла

Клинические проявления нарушения менструального цикла могут проявляться как в изменении интервала между менструациями, так и в изменении характера кровянистых выделений. В зависимости от этих особенностей принята следующая классификация характера менструальной функции (ВОЗ, 1986):

Регулярный менструальный цикл — интервал между менструациями 24–35 дней;

Олигоменорея — интервал между менструациями 36 дней — 6 месяцев;

Первичная аменорея — отсутствие хотя бы одной спонтанной менструации до пятнадцатилетнего возраста;

Вторичная аменорея — отсутствие спонтанных менструаций более 6 месяцев;

Полименорея — интервал между менструациями менее 25 дней;

Гипоменорея — скудные менструации;

Гиперменорея — обильные менструации;

Меноррагия — длительные, более 7 дней менструации;

Метроррагия — беспорядочные кровянистые выделения различной интенсивности и продолжительности.

В основе клинических проявлений нарушений менструального цикла лежат патофизиологические изменения процессов фолликулогенеза и овуляции, обусловленные нейроэндокринными нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Различают два типа изменений по степени выраженности патофизиологических процессов в яичниках: недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) и ановуляция. НЛФ — это нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела. НЛФ может быть диагностирована при регулярном менструальном цикле и при олигоменореи. Для ановуляции характерны нарушения менструального цикла по типу олигоменореи и аменореи (за исключением маточной формы).

Патогенез, принципы диагностики и лечения нарушений менструального цикла

Классификацию патогенетических факторов, вызывающих нарушение менструального цикла, целесообразно основывать на частоте



случаев встречаемости данного заболевания. Клиническая практика показывает, что главной причиной гипоменструального синдрома являются нарушения на гипоталамическом уровне. Второе место занимает гиперпролактинемия, далее негонадные эндокринные и метаболические расстройства и гиперандрогения (табл. 1).

трансмиссивные изменения, приводящие к расстройству секреции гонадотропин — рилизинг гормона гипоталамусом. Это расстройство проявляется в снижении частоты и/или амплитуды пульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ), отражающих эпизоды выделения ГнРГ. Почасовой гормональный скрининг выявил гетерогенность этих изменений у разных пациен-

Ряд исследователей отмечают у больных ФГА достоверные смещения в пределах нормальных интервалов средних значений некоторых гормональных показателей. Обнаружено повышение суточной секреции кортизола, что свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Отмечены также снижение уровня пролактина, повышение резистентности к гормону роста, снижение в крови общего содержания тиреоидных гормонов, повышение мелатонина в ночные часы и др.

Наиболее частая причина гипоталамической дисфункции — **психологический стресс**. Степень восприимчивости женщины к стрессующим воздействиям определяется предрасполагающими факторами и индивидуальной способностью к адаптации. Если женщина не способна преодолеть ситуацию, наступает декомпенсация и субклиническая депрессия с сопутствующими нарушениями в нейроэндокринной системе. Эмоциональный стресс и депрессия приводят к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и сглаживанию суточного ритма секреции кортизола. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система оказывает различные, главным образом, ингибирующие эффекты на репродуктивную систему. Известно, что кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ) и β -эндорфин, отщепляющийся от молекулы проопимеланокортина, предшественника АКТГ, снижают секрецию ГнРГ гипоталамусом. Глюкокортикоиды ингибируют секрецию ЛГ гипофизом, эстрадиола и прогестерона яичниками, а также снижают чувствительность к половым стероидам тканей — мишеней (в частности, эндометрия).

Вторая по частоте причина дисфункции гипоталамуса — **нарушение пищевого поведения**. Для развитых стран доступность пищи, как правило, не является фактором, определяющим состояние питания индивидуума. Од-

Таблица 1

Процентное соотношение различных причинных факторов развития гипоменструального синдрома

| Причина | Частота встречаемости, % |
|--|--------------------------|
| Гипоталамические расстройства | 60–65 |
| Гиперпролактинемия | 14–18 |
| Эндокринно-метаболические нарушения (гипотиреоз, ожирение, диабет) | 7–9 |
| Гиперандрогения | 5–7 |
| Опухоли мозга | 3–5 |
| Первичная яичниковая недостаточность | 1 |

Функциональные гипоталамические расстройства менструального цикла

Этиология и патогенез

Этиологическими факторами функциональных гипоталамических расстройств являются: снижение качества жизни, обусловленное психологическим стрессом, повышенными физическими нагрузками, несбалансированным питанием, широким некомпетентным использованием гормональных контрацептивных средств. Угнетение репродукции в неблагоприятных условиях — результат адаптивной нейроэндокринной реакции организма, обеспечивающий эндогенную гипоталамическую контрацепцию. Чаще всего гипоталамические расстройства проявляются в виде функциональной гипоталамической аменореи (ФГА).

Основным патогенетическим звеном дисфункции гипоталамуса являются центральные нейро-

ток с ФГА и их нестабильность во времени, что, вероятно, отражает широту патофизиологических сдвигов при данном заболевании. Секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), как правило, не отличается от таковой у здоровых женщин.

Следует проводить дифференциальную диагностику между ФГА и синдромом изолированного гипогонадотропного гипогонадизма (синдромом Кальмана), для которого характерно снижение уровней и ФСГ, и ЛГ. Это заболевание сопровождается аносмией, неспособностью чувствовать запахи. При синдроме изолированного гипогонадизма гипоталамус не вырабатывает Гн-РГ, хотя другие его функции нормальны. Данная патология может быть наследственной или спорадической, и обусловлена нарушением миграции в эмбриональном периоде нейронов, продуцирующих Гн-РГ, из обонятельной зоны к месту их локализации в гипоталамусе.

нако в последнее время участились случаи нарушений репродуктивной функции, связанные с соблюдением различных диет и стремлением похудеть. Вместе с тем количество потребляемой пищи — важный фактор, влияющий на состояние репродуктивной системы. Потеря свыше 15% от идеальной массы тела неизбежно связана с аменореей. Исследования последних лет свидетельствуют, что пищевая гипоталамическая дисфункция может возникнуть не только в случае снижения веса, но и при несбалансированном питании. Так, обследование женщин с идиопатической ФГА и нормальной массой тела выявило существенные сдвиги в рационе их питания в сторону повышения потребления клетчатки и снижения содержания жиров в пище. Подобная диета в сочетании с физическими нагрузками приводит к уменьшению относительного содержания жира в организме и сопровождается рядом нейроэндокринно-метаболических изменений. Снижается частота пульсов ЛГ, уменьшается содержание инсулина и инсулин-подобного фактора роста в крови, повышается частота пульсов гормона роста при сохранении общего количества его суточной продукции, снижается температура тела и содержание в крови свободных тиреоидных гормонов и др. Патологический механизм дисфункции гипоталамуса при нарушении питания неизвестен. Предполагают, что ключевая роль в этом процессе принадлежит продукту гена *ob*-лептину, синтезируемому в адипоцитах. Лептин подавляет активность центров гипоталамуса, отвечающих за пищевое поведение, и является основным периферическим сигналом для мозга об энергетических запасах в организме. Обнаружена прямая корреляция между содержанием лептина в крови с индексом массы тела у человека. Полагают, что именно недостаточное содержание лептина оказывает угнетающее действие на активность ГнРГ ней-

ронов гипоталамуса при данной патологии.

Третья по частоте встречаемости причина дисфункции гипоталамуса — **повышенные физические нагрузки**. В последние годы пропагандируется польза различного рода физических нагрузок для здоровья и продления жизни. Положительные эффекты этих занятий не вызывают сомнений, особенно в отношении задержки возрастного увеличения липидов и инсулина в сыворотке крови, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и деминерализации костной ткани. Показано, что умеренные нагрузки у женщин постменопаузального возраста, повышают общее содержание кальция в организме и плотность костной ткани. Однако с другой стороны, быстрый рост популярности физкультуры и спорта в последние десятилетия выявил также и неблагоприятное воздействие чрезмерных физических нагрузок на репродуктивную функцию. У женщин, интенсивно занимающихся различными видами спорта, очень часто развивается функциональный гипоменструальный синдром и остеопороз. При этом существенную роль играют характер физической нагрузки и возраст, в котором она началась. Если занятия начинаются до менархе, как это обычно бывает у гимнасток и балерин, менархе запаздывают примерно на 3 года, причем, затем очень часто развивается вторичная аменорея. Патогенетические механизмы аменореи нагрузки не совсем ясны. Видимо, значительную роль в данном процессе, как и при пищевом дефиците, играют недостаточные энергетические запасы организма в виде жировой ткани. Отмечают также изменения в стероидном метаболизме при данной патологии, в особенности повышение внутрицеребрального содержания катехолаэстрогенов, приводящее к изменению катехоламинергического тонуса.

Широкое использование **контрацептивных препаратов** в

последнее время расширило круг пациенток, страдающих функциональными нарушениями гипоталамуса. Статистические исследования показывают, что примерно у 5% женщин после прекращения приема оральных контрацептивов, развивается функциональная гипоталамическая аменорея. Причины развития гипоталамической аменореи после приема противозачаточных средств неизвестны.

Диагностика

Диагноз ФГА может быть поставлен только после завершения всестороннего обследования пациентки. Основной подход при постановке диагноза является метод исключения. На основании анамнестических данных и клинического обследования следует убедиться в:

1. отсутствии приема лекарственных препаратов (психотропных средств, антигипертензивных, гормональных препаратов, снотворных);

2. отсутствии тяжелой соматической или психической патологии;

3. отсутствии аплазии эндометрия или маточных синехий (синдром Ашермана);

4. отсутствии органических новообразований и патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области;

5. отсутствии эндокринно-метаболических нарушений, дополнительно подтвержденных результатами гормональных исследований.

Лечение

Первым этапом в лечении данной категории больных является устранение этиологических факторов, вызвавших заболевание. В случае пищевой аменореи таким мероприятием является восстановление массы тела и переход на сбалансированное питание. С этой целью с пациентками необходимо провести разъяснительную беседу о негативном влиянии соблюдения нерациональной диеты и похудения на репродуктивную функцию женщины. Для увеличения массы тела назначают

частое высококалорийное питание и средства, повышающие аппетит. В случае психогенной аменореи необходимо выявить и, по возможности, устранить стрессорный фактор. С этой целью целесообразна консультация психолога для постановки правильного диагноза, а в дальнейшем для проведения курса психотерапии. При выборе подхода к лечению женщин с нарушениями менструального цикла, вызванными интенсивными физическими нагрузками, следует иметь в виду, что регулярные тренировки являются важной и неотъемлемой составляющей образа жизни большинства из них. Таким женщинам необходимо сообщить все имеющиеся сведения о положительном и отрицательном влиянии занятий спортом на репродуктивную функцию. Для восстановления менструального цикла у данных больных достаточно уменьшить интенсивность и частоту физических нагрузок, и изменить характер питания.

Устранение этиологических факторов далеко не во всех случаях приводит к восстановлению менструального цикла у женщин с ФГА. При длительно сохраняющейся аменореи и невозможности отказа от повышенных физических нагрузок у профессиональных спортсменок целесообразно проведение симптоматической терапии. Наиболее опасные последствия длительного отсутствия менструального цикла и связаны с деминерализацией костной ткани и, соответственно, повышением риска травматизации скелета. Поэтому терапия должна быть, в первую очередь, направлена на предотвращение остеопороза. С этой целью показано применение препаратов, содержащих кальций и витамин D₃. В ряде случаев у пациенток с аменореей сохраняется достаточная эстрогенная насыщенность. Заместительная гормональная терапия, повышающая плотность костной ткани у женщин в менопаузе, не эффективна у данной категории больных. На-

значение оральных контрацептивов целесообразно из психологических соображений для имитации менструального цикла. В случае гипэстрогенных состояний пациенткам с ФГА показано назначение заместительной гормонотерапии в качестве симптоматического лечения. При заинтересованности в беременности возможна стимуляция овуляции. С этой целью используют как гонадотропные гормоны, так и Гн-Рг. Дозы и метод введения препаратов подбираются индивидуально.

Гиперпролактинемия

Этиология и патогенез

Пролактин (ПРЛ) синтезируется в специфических клетках гипофиза – пролактотрофах. ПРЛ является белковым гормоном, химически аналогичным гормону роста. Основной физиологический эффект ПРЛ связан с синергическим действием совместно с эстрогенами на рост и индукцию лактации молочных желез. По мнению некоторых исследователей, ПРЛ играет определенную роль в формировании и функции желтого тела. В отличие от других гормонов передней доли гипофиза, синтез и секреция ПРЛ находится под преимущественным тормозным влиянием со стороны гипоталамуса. Основным ингибитором ПРЛ является дофамин (ДА), образующийся в ДА-ергической нейросекреторной системе гипоталамуса и действующий на лактотрофы через портальную систему гипофиза. Его эффект реализуется через D₂-рецепторы на клетках передней доли гипофиза. Любое нарушение выработки, секреции или доставки ДА через воротную систему способствует повышению содержания ПРЛ. Эстрадиол облегчает выработку ПРЛ посредством эстрогенчувствительного элемента на гене ПРЛ. Высокое содержание пролактина во время беременности и низкое у женщин в постменопаузальном периоде, у детей, у мужчин опосредовано эффектом эстрадиола. Тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ) стимулирует выработку

ПРЛ, хотя физиологически значение этого феномена неизвестно.

Повышение концентраций ПРЛ выше физиологических значений может вызывать нарушение менструального цикла, начиная от недостаточности желтого тела при регулярных менструациях, вплоть до олиго- и аменореи и ановуляции. В 30–60% случаев гиперпролактинемия сопровождается лактореей. Патогенетические механизмы нарушения репродуктивной функции при высоких концентрациях ПРЛ реализуются непосредственно через конкурентное связывание ПРЛ с рецепторами гонадотропинов на яичниках. Кроме того, ПРЛ оказывает тормозной эффект на секрецию гонадотропинов гипофизом и ингибирует выделение Гн-Рг гипоталамусом.

Существуют следующие причины развития гиперпролактинемии:

- нейротрансмиттерные расстройства на уровне гипоталамуса: снижение секреции ДА, блокада D₂-рецепторов лактотрофов лекарственными препаратами (нейролептики, трициклические антидепрессанты, опиоиды, резерпин, циметидин, эстрогены);

- функциональное повышение гипоталамических факторов, стимулирующих выработку ПРЛ, например, ТРГ при первичном гипотиреозе.

- гиперплазия лактотрофов передней доли гипофиза, пролактинома;

- механическое сдавливание ножки гипофиза (воспаление, опухоль, травма), препятствующее транспорту ДА.

Диагностика

Подтверждением диагноза гиперпролактинемии является патологическое увеличение концентрации пролактина. В упрощенном варианте гиперпролактинемия подразделяется на функциональную и органическую, вызванную микро- и макропролактиномами. Если макропролактиномы диагностируются с помощью рентгенографии турецкого седла, то микропролактиномы при использовании мето-

дов компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Лечение

В клинической практике, в настоящее время, признаются три пути лечения пациенток с органической гиперпролактинемией: хирургический с интракраниальным или трансфеноидальным доступом к гипофизу, лучевая терапия и консервативные методы с применением дофаминергических препаратов. Опыт применения хирургических и лучевых методов показал, что нередко их использование приводит к гипопитуитаризму без восстановления у части больных менструальной и репродуктивной функции. Внедрение, в последнее время, в широкую клиническую практику препаратов агонистов дофамина, практически, решило проблему терапии и явилось своеобразной альтернативой к хирургическому лечению, особенно у пациенток с бесплодием. Наиболее распространенным препаратом с дофаминергическим действием является бромокриптин (бромкриптин, бромэргон, парлодел и др.) — полусинтетический алкалоид спорыньи. В основе действия препарата лежит способность стимулировать рецепторы дофамина и снижать уровень ПРЛ. Кроме того, показана способность бромокриптина непосредственно влиять на опухолевые клетки гипофиза. Режим приема и дозы парлодела зависят от генеза гиперпролактинемии (функциональная или органическая), а при органической гиперпролактинемии от вида патологии (микро- или макропролактиномы гипофиза). Лечение проводится под контролем за уровнем ПРЛ в крови. В последнее время появился новый фармакологический препарат, относящийся также к группе полусинтетических алкалоидов спорыньи — каберголин (достинекс). Каберголин отличается от бромокриптина пролонгированным действием (таблетки принимают 1-2 раза в неделю) и менее выраженными побочными эффектами.

Эндокринно-метаболические расстройства

Чаще всего расстройства менструального цикла происходят при таких эндокринных и метаболических нарушениях, как гипотиреоз и ожирение.

Гипотиреоз

Причиной гипотиреоза щитовидной железы может быть заболевание гипоталамуса или гипофиза, но наиболее часто она обусловлена недостаточностью самой железы. Аутоиммунный тиреоидит или болезнь Хашимото — наиболее распространенная причина недостаточности железы. Вирусные инфекции, облучение, хирургическое удаление, также могут приводить к дефициту тиреоидных гормонов. Поскольку щитовидная железа имеет очень большие функциональные резервы, то клиническая картина гипотиреоза возникает только при ее массивной деструкции. Вместе с тем, даже незначительная гипотиреозная щитовидной железы способна вызывать нарушение менструального цикла. Патогенетические механизмы нарушения менструальной функции при гипотиреозе не вполне ясны. При не компенсированном гипотиреозе происходит замедление общего метаболизма, снижение выработки тепла и потребления кислорода, метаболические субстраты сжигаются медленнее, что нередко ведет к увеличению массы тела. Ожирение, в свою очередь, является одним из патогенетических факторов нарушения менструального цикла. Кроме того, недостаточность щитовидной железы по механизму отрицательной обратной связи вызывает увеличение секреции тиротропин-релизинг-гормона, который стимулирует выделение пролактина гипофизом. По этой причине гипотиреоз, как правило, осложняется латентной или среднетяжелой гиперпролактинемией.

Основным диагностическим критерием гипотиреоза является уровень тиреотропного гормона в

крови (ТТГ). Концентрация тироксина и трийодтиронина могут быть нормальными — скомпенсированный, или сниженными — некомпенсированный гипотиреоз.

Лечение заключается в подборе доз синтетических тиреоидных препаратов (L-тироксин, трийодтиронин) под контролем уровня ТТГ в крови. Как правило, гиперпролактинемия на фоне правильно подобранного лечения тиреоидными гормонами исчезает, в противном случае назначают бромокриптин.

Ожирение

В последнее время чаще используют термин не ожирение, а метаболический синдром. Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, проявляющихся в ожирении, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипотеидемии, гиперкортизолизме, яичниковой гиперандрогении. Одним из наиболее важных компонентов МС является избыточная масса тела. В настоящее время ожирение трактуется как многофакторное хроническое заболевание, развившееся в результате энергетического дисбаланса.

Патогенетические механизмы нарушения менструального цикла при ожирении многофакторны. Большое значение придается повышению активности коры надпочечников, ведущей к увеличению продукции андрогенов. Часть андрогенов ароматизируется в периферической жировой ткани в эстрогены, преимущественно в эстрон, в результате соотношения эстрадиол/эстрон смещается в сторону эстрогена. Повышение уровня эстрогенов провоцирует замедление секреции ФСГ, одновременно стимулируя выделение ЛГ. ЛГ в свою очередь повышает продукцию андрогенов яичниками, что дополнительно усугубляет гиперандрогению и вызывает атрезию фолликулов.

Первым этапом в лечении метаболического синдрома является снижение массы тела с помощью

низкокалорийного питания, повышения физических нагрузок, изменения образа жизни. Возможно назначение центральных анорексических фармакологических средств (сибутрамин, фенфлурамин). При сохраняющейся яичниковой гиперандрогении после снижения массы тела проводят лечение антиандрогенными препаратами, как в случае поликистозных яичников (см. раздел яичниковая гиперандрогения).

Гиперандрогения

Патофизиологические эффекты гиперандрогении

Одним из распространенных патогенетических факторов нарушения репродукции является гиперандрогения. Клиническая манифестация гиперандрогении проявляется в виде симптомов вирилизации: юношеские угри, гирсутизм (распределение волос по мужскому типу, в частности, на верхней губе, подбородке, шее, груди, руках и ногах), маскулинизация очертаний тела, локальная утрата волос в височной области вплоть до алопеции, снижение тембра голоса, гипертрофия клитора. Внешние проявления вирилизации сочетаются с нарушениями менструального цикла, гипоплазией матки, молочных желез. Нарушения цикла нередко предшествуют симптомам вирилизации и проявляются, начиная от нерегулярных менструаций, вплоть до аменореи и стерильности женщины.

Патофизиологический эффект повышенного уровня андрогенов на репродуктивную систему реализуется следующим образом. Андрогены ароматизируются в жировой ткани в эстрогены, главным образом эстрон. Повышенный уровень эстрогенов стимулирует ациклическое повышение амплитуды и частоты импульсов ЛГ и снижение ФСГ. Изменение соотношения гонадотропинов приводит к гиперпродукции андрогенов тека-клетками фолликула под действием ЛГ и недостаточной ароматизации их в эстрогены под действием ФСГ в гранулезных

клетках. Данный дисбаланс половых стероидов блокирует рост антральных фолликулов и вызывает их атрезию.

Андрогены, обладающие анаболическим действием, стимулируют фиброз капсулы яичников и нередко увеличение их размеров за счет разрастания стромальной ткани. В яичниках присутствует множество кистозно атрезирующихся фолликулов.

Основными источниками андрогенов в организме являются яичники и надпочечники. Соответственно различают яичниковую и надпочечниковую форму гиперандрогении.

Яичниковая гиперандрогения

Патогенез

Общепринятый нозологический термин для яичниковой гиперандрогении – синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В редких случаях причиной яичниковой гиперандрогении может быть андроген-продуцирующая опухоль яичников. Патогенез СПКЯ недостаточно изучен. Примерно в половине случаев заболевание сопровождается ожирением. В последнее время предполагают, что патогенетические механизмы возникновения гиперандрогении принципиально различные у больных СПКЯ с нормальной массой тела и с ожирением.

Ключевым звеном в патогенезе формирования СПКЯ при ожирении является повышение резистентности к инсулину, приводящее к гиперинсулинемии. Инсулин стимулирует образование инсулин-подобного фактора роста-1 (ИПФР-1), усиливающего синтез андрогенов в тека-клетках и интерстициальной ткани яичников. Кроме того, инсулин снижает синтез половых стероиды связывающего глобулина и, таким образом, повышает уровень свободного биологически активного тестостерона. Инсулин и ИПФР-1 также усиливают ароматизацию активностью жировой ткани, что нередко проявляется повышением уров-

ня эстрогенов у больных СПКЯ с ожирением. Повышенный эстрогенный фон при нарушенном менструальном цикле вызывает гиперплазию эндометрия и повышает риск развития злокачественного процесса.

Предполагают, что в основе патогенеза СПКЯ при нормальной массе тела лежит повышение секреции гормона роста (ГР). Данные последних лет свидетельствуют об увеличении уровня ГР в крови у этих больных. В экспериментах *in vitro* показано, что ГР усиливает образование ИПФР-1 в клетках гранулезы, что как и при ожирении приводит к повышению синтеза андрогенов.

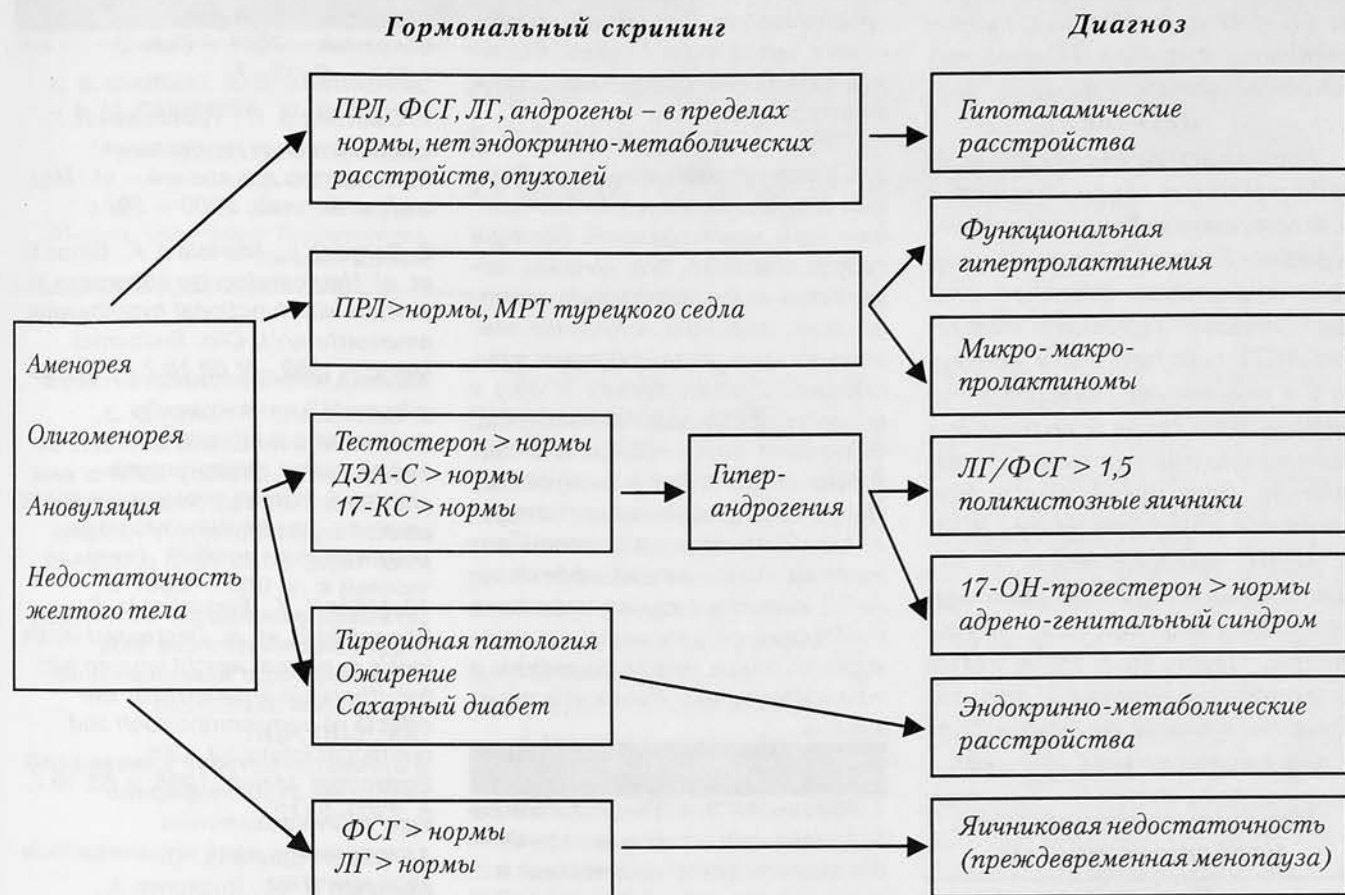
Гормональная диагностика

Для больных СПКЯ характерно повышение соотношения ЛГ/ФСГ $> 2,0$, концентрации тестостерона в крови и метаболитов андрогенов (17-кетостероидов) в суточной моче.

Лечение

Лечение СПКЯ направлено на устранение симптомов вирилизации и гиперплазии эндометрия или достижение беременности в зависимости от желания пациентки. В первом случае больным назначают гормонотерапию комбинированным препаратом, состоящим из активного антиандрогена ципротерон ацетата и этинил-эстрадиола – Диана-35. Для более эффективного антигирсутного эффекта на фоне приема Дианы-35 дополнительно назначают ципротерон ацетат. В результате данной терапии через 6-8 месяцев снижаются проявления гирсутизма, нормализуется цикл, подавляется пролиферация эндометрия. Отмечают также улучшение гормонального статуса: снижается уровень ЛГ, тестостерона, повышается содержание в крови половые стероиды связывающего глобулина. Пациенткам, страдающим ожирением, целесообразно назначение низкокалорийной диеты с целью снижения массы тела. В случаях СПКЯ сопровождающихся резистентностью к инсулину показано назначение метформина.

Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики нейроэндокринных нарушений менструального цикла



Препарат относится к группе бигуанидов, повышает чувствительность тканей к инсулину, применяются в терапии сахарного диабета второго типа.

С целью индукции овуляции и наступления беременности используют кломифенцитрат (кломид) — является антиэстрогеном, по химической структуре сходен с синтетическим эстрогеном-диэтилстильбэстролом, но не обладает эстрогенным действием на органы-«мишени» (матка, влагалище, молочные железы). Связывается с рецепторами эстрадиола в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и блокирует отрицательную обратную связь между эндогенными эстрогенами и аденогипофизом, что приводит к повышению эндогенных ФСГ и ЛГ, и соответственно к стимуляции фолликулогенеза. Для стимуляции овуляции у больных с СПКЯ возможно также использование

препаратов гонадотропных гормонов, главным образом, ФСГ и гонадотропин-рилизинг гормона. Наиболее опасным побочным эффектом гормональной индукции овуляции является гиперстимуляция яичников. Поэтому лечение следует проводить под гормональным и ультразвуковым контролем за созреванием доминантного фолликула.

Надпочечниковая гиперандрогения

Патогенез

Наиболее частой причиной надпочечниковой гиперандрогении является адреногенитальный синдром. Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников редки. Адреногенитальный синдром обусловлен полным или частичным блоком ферментов стероидогенеза. Генетические дефекты ферментов 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы и 3 β -ол-дегидрогеназы приводят к частичной или пол-

ной блокаде синтеза. Возникающий дефицит конечных продуктов системы запускает механизм обратной связи, приводя к гиперплазии коры надпочечников. В результате происходит накопление предшественников синтеза, таких как прегненолон, прогестерон и 17-гидроксипрогестерон, которые используются для синтеза андрогенов. Чаще всего встречается недостаточность 21-гидроксилазы, сопровождающаяся увеличением уровня 17-гидроксипрогестерона в крови. В зависимости от степени ферментативной недостаточности адреногенитальный синдром может по своим клиническим проявлениям варьировать от ложного женского гермафродитизма с преждевременным половым гетеросексуальным созреванием до самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках.

Гормональная диагностика

Для адреногенитального синдрома характерно повышение

дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерон), андростендиона в крови и 17-кетостероидов в суточной моче.

Лечение

Коррекцию нарушений функции надпочечников осуществляют с помощью глюкокортикоидных препаратов. В настоящее время чаще всего применяют дексаметазон. Дексаметазон подавляет выделение АКГ передней долей гипофиза и в результате снижается пул предшественников используемых надпочечниками для синтеза андрогенов. Дозу препарата подбирают под контролем уровня ДЭА-С, 17-НО-прогестерона и 17-КС. Для лечения гирсутизма глюкокортикоидная терапия мало эффективна. Поэтому с этой целью целесообразно назначение антиандрогенов, в таком же режиме, как и при поликистозных яичниках.

Первичная яичниковая недостаточность

Патогенез

При физиологическом прекращении менструальной функции в менопаузе в результате истощения фолликулярного пула яичники прекращают синтезировать эстрогены, что по принципу отрицательной обратной связи ведет к увеличению продукции гипофизом гонадотропных гормонов. Прекращение яичниковой активности до 35-летнего возраста считается преждевременной менопаузой. Этиология преждевременной недостаточности яичников недостаточно ясна. Предполагают, что основную роль в этом заболевании играют аутоиммунные процессы и наследственные факторы.

Гормональная диагностика

Основным диагностическим критерием является повышение уровня гонадотропинов в крови до величин, характерных для менопаузы, и снижение содержания

эстрадиола. Наступление преждевременной менопаузы часто сопровождается приливами жара к голове, головными болями, быстрой утомляемостью, снижением трудоспособности.

Лечение

Лечение данной категории больных с целью восстановления собственной менструальной функции бесперспективно. Как правило, назначают заместительную гормональную терапию эстрогенгестагенными препаратами (климен, трисеквенс, логест, левиал и др.) с целью профилактики остеопороза, вызванного гипоестрогией и снижения сосудистых расстройств. Индукция овуляции с целью наступления беременности у данной категории пациенток не эффективна. В последнее время появились сообщения об успешном экстракорпоральном оплодотворении и трансплантации донорской яйцеклетки.

Литература

1. Айламазян Э. К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды // Ж. акушерства и женск. болезней. — 1997. — Вып. 1. — С. 6–10.
2. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. — СПб. — Мю: «Невский Диалект» — «Издательство БИНОМ», 2001. — 336 с.
3. Поллов К. Введение в репродуктивную эндокринологию. Компания Ф. Хоффман-Ла Рош Лтд., 2000.
4. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Пер. с англ. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — М. Медицина. — 1998. — 704 с. и 432 с.
5. Руководство по эндокринной гинекологии. — Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: ООО «Мед. инф. агентство» 1998. — 768 с.
6. Сазыкина Е. И., Айламазян Э. К., Ниаури Д. А., Евдокимова Т. А.

Состояние репродуктивного здоровья женщин-спортсменок // Ж. акушерства и женск. болезней. — 2001. — Вып. 2, т. XLX. — С. 33–7.

7. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Мед. инф. агентство, 2000 — 592 с.
8. Berga S. L., Mortola J. F., Girton L. et. al. Neuroendocrine aberration in women with functional hypothalamic amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — V. 68, № 2. — P. 301–8.
9. Chrousos G. P., Torpy D. J., Gold P. W. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications // Ann. Intern. Med. 1998; v. 129, № 3, p. 229–40.
10. Miller K. K., Parulekar M. S., Shoenfeld E. et. al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; v. 83, № 7, p. 2309–2312.
11. Morin Papunen L. C., Koivunen R. M., Ruokonen A., Martikainen H. K. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 1998. — V. 69, № 4. — P. 691–6.
12. Perkins R. B., Hall J. E., Martin K. A. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability and response to neurotransmitter modulation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; v. 84, № 6, p. 1905–11.
13. Warren M. P., Voussoughian F., Geer E. B., et. al. Functional hypothalamic amenorrhea, hypoleptinemia and disordered eating // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — V. 84, № 3. — P. 873–877.
14. Wasser S. K. Stress and reproductive failure an evolutionary approach with application to premature labor // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 180, № 1. P. S272–34.