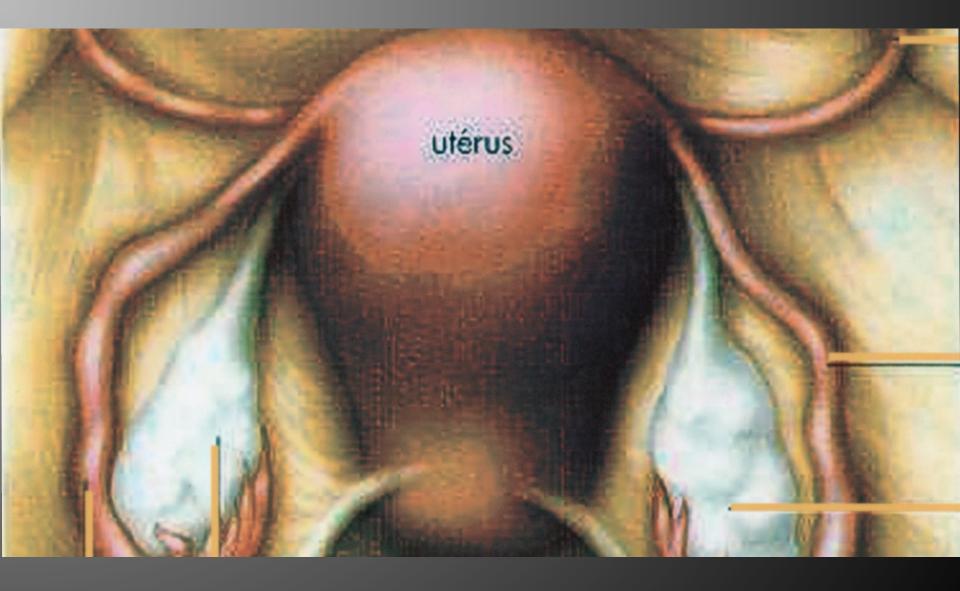
НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Доц. Зиновьев А.Н.



Роль гонадотропных гормонов

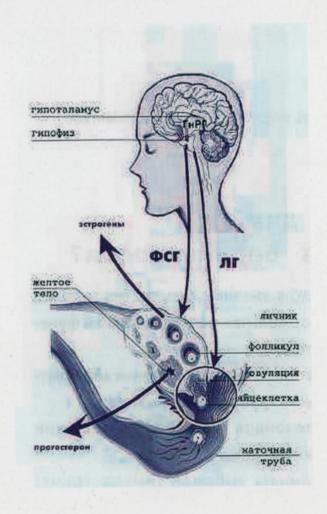
Стимулируют деятельность половых желез

- ФСГ фолликулостимулирующий гормон
 - рост фолликулов
 - выработка эстрадиола (Е2)
- ЛГ лютеинизирующий гормон
 - овуляция, развитие желтого тела
 - синтез прогестерона (E₂)

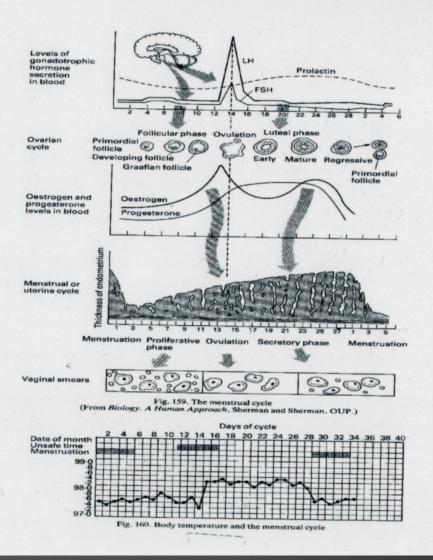
Химическая структура гормонов - белки (гликопротеиды)

Соотношение $\Phi C\Gamma / \Pi \Gamma = 3:1$ у женщин возможно 1:1

Регуляция функции яичников

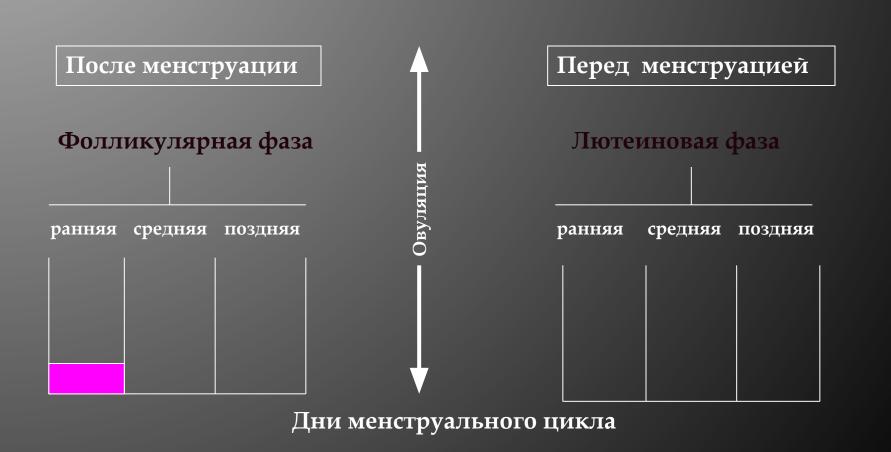


Физиология овариального цикла



- № Созревание фолликулов на 12 - 14 день
- овуляция происходит на 14-16 день цикла
- ооцит выделяется в брюшную полость и попадает в маточные трубы
- зрелые яйцеклетки
- оплодотворение

Условное деление менструального цикла на раннюю, среднюю, и позднюю фолликулярную и лютеиновую фазы



Менструальное кровотечение

Этапы становления репродуктивной системы женщины

Гармоничность процессов, происходящих в менструальном цикле, определяется:

- Полноценностью гонадотропной стимуляции
- Нормальным функционированием яичников, полноценным фолликулогенезом и формированием желтого тела после овуляции
- Правильным взаимодействием центрального и периферического звеньев обратной афферентацией

Наиболее уязвимы в МЦ – овуляция и стадия существования желтого тела

Нарушение менструального цикла

- Нарушение регулярности
- Изменение длительности
- Изменение объема теряемой крови

Олигоменорея	Редкие ,нерегулярные менструации с интервалом более 35 дней
Полименорея	Частые ,но регулярные менструации с интервалом менее 21 дней
Менорагия	Регулярные обильные и длительные менструации
Метрорагия	Нерегулярные маточные кровотечения
Гипоменорея	Регулярные скудные менструации
Аменорея	Отсутствие менструации 6 месяцев и более

Группы нарушений менструального цикла

- Дисменорея (болезненные менструации)
- Гипоменструальный синдром(редкие менструации или полное их отсутствие)
- Гиперменструальный синдром (частые, обильные и длительные менструации или маточные кровотеченияциклические или ациклические

Причины нарушения

менструальной функции

Кора ГМ

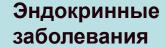
Гипоталамус



Недостаточное или избыточное питание

Чрезмерная физическая активность

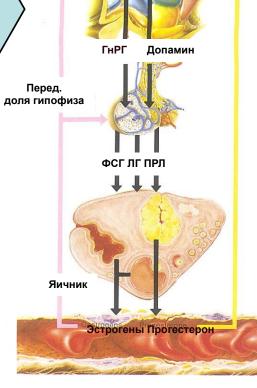
Сильные негативные эмоции



Заболевания ЦНС (опухоли, травма, инфекция)

Наследственная патология

Лекарственные препараты (ОК, химиотерапия и т. п.)



Основные механизмы нарушения фолликулогенеза

- 1. Нарушение гонадотропной стимуляции:
- абсолютный дефицит ФСГ
- нарушение соотношения ЛГ и ФСГ
- 2. Нарушения на уровне гонад:
- чрезмерная выработка ингибина в гранулезе фолликула
- нарушение фолликулогенеза вследствие гиперандрогенемии и повышения синтеза андрогенов внутри фолликула
- нарушение фолликулогенеза вследствие гиерпролактинемии
- воспаление, аутоимунный процесс
- изменение количества и соотношения рецепторов гонадотропинов в фолликуле
- усиление процессов апоптоза
- 3. Нарушение обратной афферентации:
- повышение роли внегонадного синтеза андрогенов
- понижение роли внегонадного синтеза эстрогенов
- понижение продукции ПССГ гепатоцитами

ДМК

Определение Классификация:

- ювенильные(атрезия несозревших фол-ов)
- Репродуктивного возраста (кратковр. персистенция фолликула)
- Климактерического периода (длительная персистенция фолликулов)

ДМК

• Ановуляторные

Овуляторные (двухфазный укороченный менструальный цикл)

Клиническая картина

- Рецидивирующее маточное кровотечение
- Редко сопровождается болью
- Часто приводит к анемии

Диагностика ДМК

- Оценка клинической картины(возраст, цикличность, рецидивы)
- Исключение органической (миома, эндометриоз, горм. опухоли яичников) патологии (осмотр, УЗИ, МРТ, КТ, ГС, ЛС)
- Биопсия эндометрия(ДВПМ)
- Гормональные параметры(редко)

Лечение ДМК

Гемостаз: симтоматическая терапия, гормональный, хирургический (ДВПМ, резекция)

Лечение анемии(препараты железа, гемотрансфузии)

Регуляция менстр.цикла(ОК, гестагены, ФТО, Грамматикати, резекция)

Классификация АМЕНОРЕЙ

- Физиологическая:до пубертата,бер-сть, лактация(?),постменопауза.
- Патологическая:

Ложная – первичная(атрезия гимена) и вторичная(заращение ц.к.)

Истинная - определение.

Патологическая аменорея

Первичная (~5 - 10%)

- Гипоталамическая (дефицит массы тела, психогенная, нервная анорексия, физич. нагрузки, повреждение гипоталамуса, генетические дефекты)
- Гипофизарная (органическая и функциональная гиперпролактинемия, гипогонадотропный гипогонадизм различного генеза, опухоли гипофиза и т.п.)
- Яичниковая (дисгенезия с-м Шерешевского-Тернера, с-м Суайера, тестикулярная феминизация, андрогенпродуцирующая опухоль, генитальный туберкулез и т.п.)
- При эндокринных заболеваниях (АГС, с-м Иценко-Кушинга, гипотиреоз)
- **Маточная** (с-м Рокитанского-Кюстнера, агенезия матки, генитальный туберкулез)
- При тяжелых соматических заболеваниях
- Лекарственная

Вторичная

- Гипоталамическая (дефицит массы тела, психогенная, нервная анорексия, физич. нагрузки, повреждение гипоталамуса, генетические дефекты)
- Гипофизарная (органическая и функциональная гиперпролактинемия, гипогонадотропный гипогонадизм различного генеза, опухоли гипофиза и т.п.)
- Яичниковая (с-м резистентных яичников, стертые формы дисгенезии гонад, с-м преждевременного истощения яичников, синдром ПКЯ, гнойное воспаление обеих яичников, андрогенпродуцирующая опухоль яичников, генитальный туберкулез, аутоимунный оофорит и т.п.)
- При эндокринных заболеваниях (АГС, с-м Иценко-Кушинга, гипотиреоз)
- Маточная (с-м Ашермана, состояние после аблации эндометрия, генитальный туберкулез)
- При тяжелых соматических заболеваниях
- Лекарственная

Обследование пациенток с гипоментсруальным синдромом

- Анализ жалоб и анамнеза
- Исключить беременность (тест крови на β-ХГ)
- Общий осмотр: рост, масса тела, молочные железы, характер жировых отложений, тип телосложения, аномалии и стигмы
- Гинекологический осмотр: оволосение, строение и состояние половых органов, тесты функциональной диагностики
- УЗИ органов малого таза
- Гормональное исследование (ФСГ, ЛГ, ТТГ, ПРЛ (дважды), П, E_2)
- Проба с гестагенами
- Проба с эстрогенами и гестагенами
- Проба с пергоналом, с люлиберином
- Ренгенография черепа и турецкого седла, МРТ
- Гистероскопия с биопсией эндометрия
- Консультация окулиста, невропатолога и пр.
- Генетическое обследование

Прогестероновая проба при аменорее

Отсутствие самостоятельных менструаций

Дюфастон 20 мг в день в течение 10 дней

Появилось кровотечение (проба +)

это показывает:

- 1. Ановуляция
- Стимуляция яичников ФСГ нормальная;
- 3. Яичники продуцируют нормальное количество эстрогенов для стимуляции эндометрия

Отсутствие кровотечения (проба -)

возможно, что:

- Имеется препятствие оттоку менс. крови;
- 2. Недостаточная стимуляция ФСГ;
- 3. Яичники не продуцируют нормальное количество эстрогенов.

Эстрадиол 2 мг в день + Дюфастон по 20 мг циклично

Проба +

это показывает, что матка функционирует нормально

Проба -

это показывает, что есть проблемы с маткой, которая не в состоянии отвечать на стимуляцию эстрогенами

Истинная Аменорея

- Первичная и вторичная
- Центральная (гипоталамо-гипофизарная)
- Переферическая:
 - маточная,
- яичниковая,
- тиреоидная,
- надпочечниковая

Центральная аменорея

- Нормогонадотропная
- Гипогонадотропная
- Гипергонадотропная
- Функциональная
- Органическая(опухоли)

Центральная аменорея

- Адипозо-генитальная дистрофия
- Анорексия
- Военного времени
- Гиперпролактинемия

ДОФАМИН В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА



- Дофамин (ДА) главный физиологи-ческий ПРЛингибирующий фактор
- ДА через гипофизарную портальную систему достигает лактотрофов.
- ДА оказывает ПРЛ- ингибирующее действие на уровне аденогипофиза через систему высокоспецифичных рецепторных структур, локализованных на мембранах лактотрофов.
- Идентифицировано несколько типов рецепторов, основные - Д1

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ –

повышенное содержание пролактина в

крови

причины

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ









(при приеме препаратов)

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ (ГПЭ)

- ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГПЭ устойчиво
 повышенное содержание ПРЛ в крови у женщин вне беременности и у мужчин
- Является биохимическим маркером гипоталамогипофизарной дисфункции
- В общей популяции распространенность этого заболевания составляет:
 - 0,5% у женщин (чаще всего у женщин 25-40 лет)
 - 0,07% у мужчин

• Базальные уровни ПРЛ в сыворотке крови у взрослых составляют:

женщины 12 нг/мл (240 мЕд/л) мужчины 7 нг/мл (140 мЕд/л)

Верхний уровень у женщин и мужчин в норме находится в пределах:

20-27 нг/мл (400-540 мЕд/л)

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ устанавливается при наличии увеличенных концентраций ПРЛ в сыворотке крови в нескольких образцах:

женщины >27 нг/мл (540 мЕд/л) мужчины >20 нг/мл (400 мЕд/л)

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

- СИНДРОМОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла, галактореей у женщин, снижением либидо и потенции, а также бесплодием у мужчин
- Данный синдром у женщин и мужчин носит также название ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА
- Синдром гиперпролактинемии у женщин может также носить название СИНДРОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ
 ГАЛАКТОРЕИ-АМЕНОРЕИ

Гиперпролактинемия и менструальная функция

- Характер нарушений менструального цикла напрямую связан со степенью ГП: чем выше уровень пролактина, тем тяжелее нарушение цикла – от регулярного ритма менструаций, до олигои аменореи.
- Достоверно более высокий уровень пролактина диагностируется при аменорее по сравнению с олигоменореей и регулярным менструальным циклом.

Гиперпролактинемия и менструальная функция

- Уровень Прл при аменорее часто более6 000 мМЕ/л
- При олигоменорее 3 000 мМЕ/л
- При регулярном менструальном цикле — около 1 500 мМЕ/л

Типерпролактинемия при гипотиреозе и тиреотоксикозе

У 40% больных с первичным гипотиреозом отмечаются повышенные уровни пролактина. Сочетание гипотиреоза с гиперпролактинемией у взрослых женщин - синдром Ван-Вика-Росса-Хеннеса. На фоне признаков гипотиреоза появляются симптомы, обусловленные гиперпролактинемией (нарушение менструального цикла, бесплодие, галакторея)

(Е.А. Трошина, Г.Ф. Александрова, ЭНЦ РАМН, 2003 г.).

 У девочек в пубертате на фоне гипотиреоза наблюдаются преждевременное половое созревание, ациклические маточные кровотечения и галакторея – синдром Ван-Вика-Грамбаха

(И.И. Дедов и др., 2004 г.).

■ При тиреотоксикозе можно предположить наличие нарушений функции гипоталамуса, сопровождающихся гиперсекрецией тиролиберина, повышением уровня ТТГ и пролактина, что приводит к гиперпродукции тиреоидных гормонов и тиреотоксикозу в сочетании с клиническими проявлениями гипогонадизма

(Cooper D.S. et al., 1979 a.).

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

- ПОКАЗАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ УРОВНЯ ПРЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
 - нарушение менструальной функции у женщин
 - бесплодие (как у женщин, так и у мужчин)
 - ожирение (у мужчин и женщин)
 - галакторея у женщин и мужчин
 - снижение либидо, потенции у мужчин
 - гинекомастия у мужчин
 - объемное образование ГГО на МРТ или КТ и состояние после операции на ГГО
 - задержка полового развития у девочек и мальчиков

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

- •Лабораторные исследования (определение уровня ПРЛ в сыворотке крови)
- •Клиническое обследование (тип телосложения, массоростовой коэффициент, степень оволосения, особенности развития молочных желез, наличие галактореи, состояние щитовидной железы)
- •Рентгенологические исследования (компьютерная томография, магнитнорезонансная томография)
- •Консультация окулиста (глазное дно и поля зрения)
- •УЗИ яичников и матки
- •Гормональные и функциональные пробы

Алгоритм диагностики пролактином Симптомы Гиперпролактинемия (базальный уровень ПРЛ)* **MPT** Идиопатическая Макропролактинома гиперпролактинемия или микропролактинома Присутствуют Лечение Симптомы Отсутствуют - исключить влияние препаратов, вызывающих гиперпролактинемию. Наблюдение

Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas Felipe F. Casanueva*, at all Clinical Endocrinology (2006), 265-273 doi: 10.

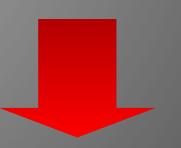
ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

Медикаментозное лечение

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ

Хирургическое лечение Лучевые методы терапии Комбинированное лечение

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ





ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ (эрголиновые)

- Бромокриптин - Достинекс®
- Достинекс® (каберголин)
- Абергин

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ БЕНЗОГУАНОЛИНОВ

(неэрголиновые)

Препараты хинаголида

- Норпролак

Агонисты дофамина

1-е поколение

- Бромкриптин (бромэргон, парлодел)
 2,5-7,5 мг в сутки, в 2-3 приема, во время еды
- Абергин (2-бром-альфа-эргокриптин и 2-бром-бета-эргокриптин мезилат)
 8-16 мг в сутки в 2-4 приема

2-е поколение

■ Норпролак (квинаголида гидрохлорид) от 25 до 100 мкг в сутки, однократно

3-е поколение

Маточная аменорея

 Врожденная (с-м Рокитанского-Кюстнера-Мейера)

Приобретенная (с-м Ашермана)

Яичниковая аменорея

- Синдром ПКЯ (поликистозных яичников)
- Синдром ИЯ (истощения яичников)
- Синдром РЯ (резистентных яичников)
- Дисгенезия гонад
- Тестикулярная феминизация

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - гетерогенное заболевание, имеющее

- ТРИ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКА:
- Олигоменорея и/или ановуляция
- гиперандрогения, поскольку ЛГ стимулирует выработку андрогенов в тека-клетках яичников
- кистозные изменения яичников, поскольку избыток андрогенов блокирует фолликулогенез

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) -

- ВОЗМОЖНЫЕ,
- НО НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ:
- Инсулинорезистентность
- Увеличение соотношения ЛГ/ФСГ

Секреция гонадотропинов в нормальном менструальном цикле

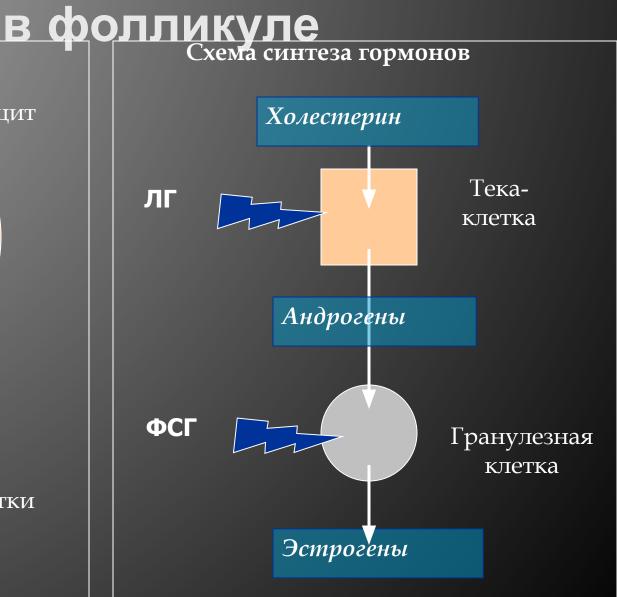
мME/м л

Нормальные значения, мМЕ/мл * $\Pi\Gamma$ $\Phi\Gamma$ до и после овуляции 3-35 5-20 овуляторный выброс 40-150 12-40

^{*} по: Вильям М.Кэттайл, Рональд А.Арки. Патофизиология эндокринной системы. Москва - С.Петербург, 2001, с. 265

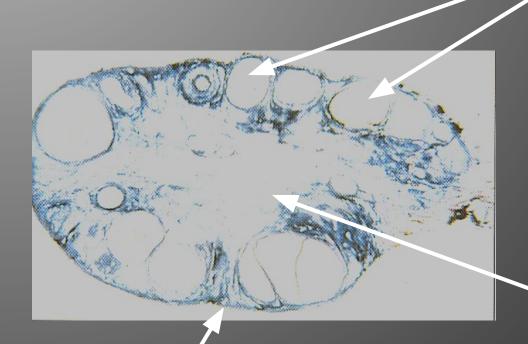
Синтез половых гормонов





Морфология яичника при СПКЯ Кисты по периферии -

остановившиеся в развитии фолликулы



Стромальная гиперплазия увеличенное количество интерстициальной ткани (стромы)

Утолщенная оболочка

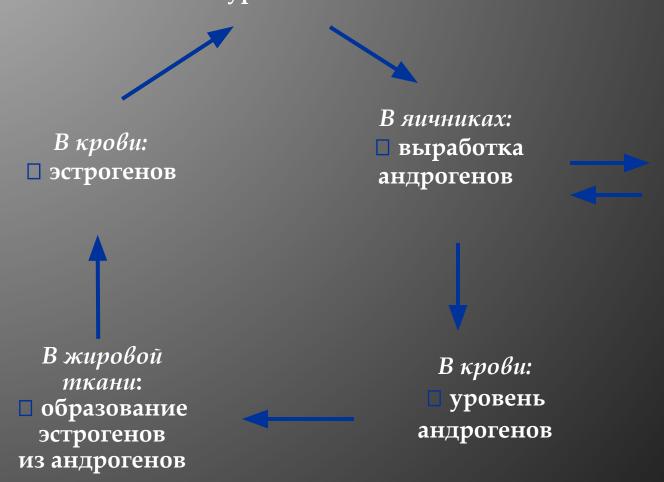
Порочный круг при СПКЯ

Блокада

развития

фолликула,

ановуляция



Клинические проявления СПКЯ

з группы симптомов:

- Симптомы гиперандрогении
- Последствия ановуляции
- Метаболические нарушения
- Клиническая картина при СПКЯ гетерогенна, часто - стертое течение.
- Патогномоничных признаков нет!

Нарушения, обусловленные гиперандрогенией

Акне, себорея гирсутизм



Метаболические нарушения

- углеводного обмена
- дислипидемии
- ожирение

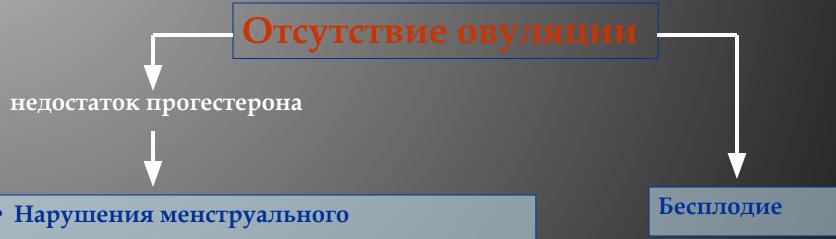
- Блокада фолликулогенеза
- Кистозная дегенерация яичников
- Ановуляция дефицит прогестерона гиперплазия эндометрия нерегулярный цикл, дисфункциональные кровотечения
- Бесплодие

I: Симптомы гиперандрогении

- (другие названия: гиперандрогения, андрогенизация, симптомы андрогенизации, андрогензависимые симптомы)
 это внешние патологические симптомы, развитие которых обусловлено андрогенами:
- акне
- себорея
- гирсутизм
- алопеция (облысение)
- **ВИРИЛИЗАЦИЯ** (развивается только при андрогенпродуцирующих опухолях)

«андрогензависимая дермопатия»

II: Последствия ановуляции



- цикла: олиго-, опсо-, аменорея
- Гиперплазия эндометрия*
- Дисфункциональные маточные кровотечения

^{*} гиперплазии эндометрия также способствует гиперэстрогения и гиперинсулинемия

III: Метаболические нарушения

- Возможны:
- ожирение примерно у 50% больных
- нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет)
- дислипидемии

СПКЯ: как поставить диагноз?

- Диагноз СПКЯ устанавливается
- только по совокупности данных:
- клинические симптомы + УЗИ
 яичников + гормональное

обследование

Ультразвуковая характеристика яичников при СПКЯ

- двухстороннее увеличение яичников
- объем яичников > 9 см³
- не менее <u>25% объема яичников -</u> <u>гиперплазированная строма</u>
- >10 атретичных фолликулов Ø до 10 мм по периферии, под <u>утолщенной капсулой</u> (не всегда)

Гормональное обследование при СПКЯ

- Соотношение ЛГ/ФСГ > 2,5
- Общий и <u>свободный !</u> тестостерон крови
- Для исключения ВГКН: ДГЭА С и 17-ОНпрогестерон (предшественник гормонов надпочечников)
- Пролактин
- Инсулин натощак (повышение указывает на наличие инсулинорезистентности), при гиперинсулинемии - глюкозотолерантный тест

Задачи терапии при СПКЯ

- Устранение симптомов андрогенизации
- Регуляция менструального цикла
- Защита эндометрия от гиперплазии
- Коррекция метаболических нарушений
- Контрацепция
- Лечение бесплодия (при желании женщины иметь детей)

Коррекция эндокринных нарушений при СПКЯ:

- 1. При ожирении снижение веса (диета, физические нагрузки, медикаментозные средства)
- 2. При инсулинорезистентности метформин
- 3. При надпочечниковой гиперандрогении дексаметазон
- 4. При гиперпролактинемии агонисты дофамина (бромокриптин, хинаголид, каберголин и др.)

Если женщина не планирует беременность, необходима контрацепция!

Задача: Защита эндометрия от гиперплазии *и* регуляция менструального цикла

- Способы решения:
- 1-й вариант: назначение гестагенов с 16 по 25 дни цикла
- 2-й вариант: назначение ОК с антиандрогенным эффектом с 1 по 21 дни цикла более предпочтителен, т.к. одновременно обеспечивает контрацептивный эффект.

Задача: устранение симптомов андрогенизации

- Способы решения:
- 1. Снижение выработки андрогенов
- 2. Уменьшение количества свободного,
- биологически активного тестостерона в крови
- 3. Прямая блокада действия андрогенов в
- 4. Косметические мероприятия

Синдром истощения яичников

- Выраженная вегетативная дисфункция (приливы,с/биения,потливость,↓либидо)
- Умеренно гипопластичные яичники(ЛС, MPT,УЗИ)
- В ткани яичников фолликулы отсутствуют (УЗИ,гистология биоптата)
- Хромосомных и соматических аномалий нет

Синдром резистентных яичников

- Нормальная форма и строение яичников (ЛС,УЗИ,МРТ)
- Ткань яичников с множеством примордиальных фолликулов(УЗИ, гистология биоптата)
- Вегетативные нарушения, хромосомные и соматические аномалии отсутствуют

Хромосомные болезни

Синдром Тернера – 45, ХО, дисгенезия гонад, замена соединительной тканью внутриутробно первичных яйцеклеток. Часто встречается мозаицизм (45ХО/46ХУ; 45ХО/46ХХ). При этом у 50% ж. возможна беременность после оплодотворения донорских яйцеклеток. При мозаицизме 45ХО/46ХУ гонады удаляют, т.к. велик риск опухолей. Лечение: ЗГТ+СТГ.

Хромосомные болезни

Тестикулярная феминизация – с-м полной резистентности к андрогенам. Кариотип – 46ХУ, фенотип – женский, вместо яичников – яички (могут быть в половых губах, в паховых каналах). Клиника: рост средний, недоразвитие мол. желез, лобковое и подмышечное оволосение - слабое, влагалище - слепое или аплазировано, гипертрофия клитора, частичное сращение алых половых губ, матка и маточные трубы отсутствуют, Т повышен, ФСГ и ЛГ – норма. Диф. диагноз с синдромом Рокитанского-Кюстнера-Мейера (кариотип!). Лечение: τουνα τουνη

Диагностика аменорей

- Анамнез, общеклиническое обследование
- Наружный(акне,гирсутизм,молозиво, конституция) и гинекологический(строение, ТФД) осмотр
- УЗИ гениталий и молочных желез,ГС,ЛС с биопсией яичников
- Турецкое седло(R-гр.,КТ,ЯМР),кариотип, биохимический скрининг(ХС,глюкоза, липиды),гормональный профиль(ФСГ,ЛГ, ТТГ,ПРЛ,Тест.,Т3,Т4,ДАС,К,Э2), гормональные пробы(Прог.,к/б,ПРЛ,Э2,ГНТ)
- Консультации смежных специалистов