

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения России

Е.Н.Андреева, О.Р.Григорян

ЭНДОКРИННАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Избранные семинары

Под редакцией

И.И.Дедова, Н.Г.Мокрышевой

УДК 618.1:616.43/45(071)
ББК 48.76:54.15
А65

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы: д.м.н., профессор Е.Н.Андреева, д.м.н., профессор О.Р.Григорян.

Соавторы: к.м.н. Ю.С.Абсатарова, к.м.н. А.Ф.Веснина, Д.А.Деркач, к.м.н. А.К.Еремкина, к.м.н. Ю.А.Крупинова, Т.А.Пономарева, Ж.А.Ужегова, к.м.н. Е.В.Шереметьева, к.м.н. И.С.Яровая.

Редакторы:

И.И.Дедов, д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;

Н.Г.Мокрышева, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Андреева, Елена Николаевна.

А65 Эндокринная гинекология : избранные семинары / Е.Н.Андреева, О.Р.Григорян ; под ред. И.И.Дедова, Н.Г.Мокрышевой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2023. – 436 с. : ил.
ISBN 978-5-907632-15-8

В настоящем издании собраны основные аспекты эндокринной гинекологии, с которыми гинеколог и/или эндокринолог встречаются на своем амбулаторном приеме. Комплексный подход к решению этих проблем крайне важен, поскольку без знаний эндокринной гинекологии невозможно оказать пациентке полноценную помощь. Акушер-гинеколог, ведущий амбулаторный прием в женской консультации, сталкивается с необходимостью наблюдать женщину в различные периоды ее жизни. Знание основ эндокринной гинекологии позволит врачу первичного звена выявлять патологии на ранних стадиях, а главное, оказывать адекватную медицинскую помощь с учетом сопутствующих заболеваний, имеющих у пациентки.

Рассмотрены современные данные о патогенезе и клинической картине эндокринных нарушений в зависимости от возрастных аспектов, представлены методы диагностики, актуальные принципы и методы терапии различной патологии эндокринной и репродуктивной систем. Даны основы подбора контрацепции и менопаузальной гормональной терапии с учетом сопутствующих эндокринных расстройств.

Книга предназначена для врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, врачей общей практики, семейных врачей, а также студентов медицинских университетов.

УДК 618.1:616.43/45(071)
ББК 48.76:54.15

ISBN 978-5-907632-15-8

© Андреева Е.Н., Григорян О.Р., 2023
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2023
© Иллюстрация на обложке. megija / Фотобанк
«Фотодженика», 2023

Авторы

Андреева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; кафедра эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (заведующая кафедрой – академик РАН Г.А.Мельниченко); кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» (заведующая кафедрой – академик РАН Л.В.Адамян).

Григорян Ольга Рафаэлевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; кафедра эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (заведующая кафедрой – академик РАН Г.А.Мельниченко).

Соавторы

Абсатарова Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Веснина Анна Федоровна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Деркач Дмитрий Анатольевич – заведующий оперативным блоком ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Еремкина Анна Константиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Крупникова Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Пономарева Татьяна Алексеевна – врач акушер-гинеколог отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Ужегова Жанна Александровна – научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Шереметьева Екатерина Викторовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Яровая Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Оглавление

Сокращения.....	11
Глава 1. ПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОД ЕЕ СТАНОВЛЕНИЯ.....	13
1.1. Становление пубертата.....	13
1.1.1. Клиническая характеристика пубертата.....	13
1.1.2. Эндокринные аспекты пубертата.....	16
1.1.3. Менструальный цикл. Фолликулогенез.....	21
1.2. Нарушение формирования пола.....	25
1.2.1. Нарушение формирования пола, 46XX («женский псевдогермафродитизм» в предшествующей классификации).....	28
1.2.2. Нарушение формирования пола, 46XY («мужской псевдогермафродитизм» в предшествующей классификации).....	29
1.2.3. Хромосомные нарушения формирования пола.....	31
1.2.4. Диагностика нарушений формирования пола.....	32
1.2.5. Лечение нарушений формирования пола.....	34
1.3. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром).....	35
1.3.1. Понятие о биосинтезе кортикостероидов.....	36
1.3.2. Этиология и патогенез врожденной дисфункции коры надпочечников.....	39
1.3.3. Клиническая картина.....	40
1.3.4. Диагностика.....	41
1.3.5. Преимплантационная диагностика.....	43
1.3.6. Пренатальная диагностика.....	44
1.3.7. Неонатальный скрининг.....	44
1.3.8. Аспекты дифференциальной диагностики.....	46
1.3.9. Лечебная тактика при нарушениях надпочечникового стероидогенеза.....	46
1.4. Аменорея.....	51
1.4.1. Первичная аменорея.....	52
1.4.2. Вторичная аменорея.....	54
1.5. Синдром задержки полового развития.....	60
1.5.1. Функциональная задержка полового развития.....	61

1.5.2. Гипогонадотропный гипогонадизм.....	62
1.5.3. Гипергонадотропный гипогонадизм.....	63
1.5.4. Заместительная гормональная терапия половыми стероидами.....	65
1.6. Пубертатная гиперандрогения.....	66
1.7. Становление пубертата и нарушение овариально-менструальной функции при сахарном диабете 1-го типа.....	73
1.8. Становление пубертата и нарушение овариально-менструальной функции при заболеваниях щитовидной железы.....	79
1.9. Становление пубертата и нарушение овариально-менструальной функции при ожирении.....	82

Глава 2. ЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....

87

2.1. Нарушения менструального цикла. Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного возраста.....	87
2.1.1. Физиологические нарушения менструального цикла.....	90
2.1.2. Нарушения менструального цикла и стрессовый фактор.....	91
2.1.3. Нарушения менструального цикла, провоцируемые дефицитом макро- и микронутриентов.....	94
2.1.4. Нарушения менструального цикла и физическая нагрузка без учета индивидуальных особенностей.....	96
2.1.5. Нарушения менструального цикла и вредные привычки (курение, прием алкоголя).....	98
2.2. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста.....	99
2.2.1. Эпидемиология гиперандрогении.....	100
2.2.2. Клиническая характеристика гиперандрогении.....	100
2.2.3. Этиология и патогенез акне.....	101
2.2.4. Гирсутизм.....	103
2.2.5. Эпидемиология, клинические и диагностические особенности алопеции.....	104
2.2.6. Вирильный синдром.....	106
2.2.7. Особенности диагностики синдрома гиперандрогении.....	108
2.2.8. Ятрогенная гиперандрогения.....	113
2.3. Синдром поликистозных яичников.....	114
2.3.1. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром.....	116
2.3.2. Генетические аспекты синдрома поликистозных яичников.....	117
2.3.3. Синдром поликистозных яичников и кардиологические/ метаболические/онкологические риски.....	117
2.3.4. Диагностика синдрома поликистозных яичников.....	120

2.3.5. Дифференциальная диагностика синдрома поликистозных яичников.....	129
2.3.6. Основные принципы лечения синдрома поликистозных яичников.....	131
2.4. Аномальные маточные кровотечения: диагностика и лечение.....	139
2.5. Синдром гиперпролактинемии у женщин.....	147
2.5.1. Причины гиперпролактинемии.....	149
2.5.2. Патогенетические механизмы гиперпролактинемии.....	149
2.5.3. Клиническая картина гиперпролактинемии.....	151
2.5.4. Диагностика гиперпролактинемии.....	153
2.5.5. Клинико-диагностические критерии отдельных форм гиперпролактинемии.....	156
2.5.6. Принципы лечения гиперпролактинемии.....	158
2.5.7. Контрацепция у женщин с гиперпролактинемией.....	162
2.5.8. Гиперпролактинемия и беременность.....	164
2.6. Заболевания щитовидной железы у женщин.....	171
2.6.1. Щитовидная железа женщины во время беременности.....	178
2.6.2. Заболевания щитовидной железы во время беременности....	180
2.6.2.1. Эутиреоидный зоб, дефицит йода и беременность....	181
2.6.2.2. Узловой зоб и беременность.....	183
2.6.2.3. Гипотиреоз и беременность.....	184
2.6.2.4. Аутоиммунный тиреоидит и беременность.....	188
2.6.2.5. Тиреотоксикоз и беременность.....	189
2.6.2.6. Преходящий тиреотоксикоз при неукротимой рвоте беременных.....	194
2.6.2.7. Опухоли щитовидной железы и беременность.....	196
2.6.2.8. Послеродовой период и заболевания щитовидной железы.....	199
2.7. Заболевания надпочечников и беременность.....	200
2.7.1. Врожденная дисфункция коры надпочечников.....	200
2.7.2. Феохромоцитома.....	203
2.7.3. Болезнь Иценко–Кушинга.....	208
2.7.4. Надпочечниковая недостаточность.....	211
2.7.5. Первичный гиперальдостеронизм.....	215
2.7.6. Применение кортикостероидов во время беременности.....	216
2.8. Ожирение.....	217
2.9. Сахарный диабет.....	224
2.9.1. Нарушение импульсного режима гипоталамической секреции у женщин с сахарным диабетом 1-го типа в репродуктивном возрасте.....	224
2.9.2. Патогенетические аспекты овариальной дисрегуляции у девочек и женщин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1-го типа.....	226

2.9.3. Роль эстроген- и гестагенсодержащей в терапии нарушений овариально-менструальной функции у женщин с сахарным диабетом 1-го типа	228
2.9.4. Синдром поликистозных яичников при сахарном диабете 1-го типа.....	229
Глава 3. ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ.....	234
3.1. Заболевания щитовидной железы	239
3.2. Ожирение.....	243
3.3. Сахарный диабет.....	249
3.4. Акромегалия	255
Глава 4. ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ.....	259
4.1. Лечение гиперплазии эндометрия.....	263
4.1.1. Гестагены	264
4.1.2. Комбинированные оральные контрацептивы	265
4.1.3. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона	266
4.2. Хирургическое лечение.....	267
4.2.1. Гистерэктомия.....	267
4.2.2. Абляция эндометрия.....	268
Глава 5. КОНТРАЦЕПЦИЯ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ.....	269
5.1. Контрацепция при сахарном диабете.....	269
5.1.1. Актуальность вопросов контрацепции у женщин с сахарным диабетом в репродуктивном периоде.....	270
5.1.2. Актуальность вопросов контрацепции у женщин с сахарным диабетом в период перименопаузы	273
5.1.3. Методы контрацепции, применяемые у женщин с сахарным диабетом	274
5.1.4. Контрацепция у больных с гестационным сахарным диабетом в анамнезе.....	293
5.2. Контрацепция при заболеваниях щитовидной железы.....	296
5.3. Контрацепция при ожирении	298
5.4. Контрацепция во время лактации	305
Глава 6. ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД.....	306
6.1. Климактерический период и менопауза.....	306
6.1.1. Диагностика перименопаузы.....	308

6.1.2. Менопаузальная гормональная терапия.....	315
6.1.2.1. Режимы менопаузальной гормональной терапии	316
6.1.2.2. Эффективность длительной менопаузальной гормональной терапии.....	326
6.1.2.3. Потенциальные неблагоприятные эффекты менопаузальной гормональной терапии	330
6.1.3. Стиль жизни и альтернативная терапия	333
6.1.4. Контрацепция в перименопаузе.....	340
6.2. Менопауза и патология щитовидной железы	341
6.3. Менопауза и кальций-фосфорный обмен.....	344
6.3.1. Особенности метаболизма кальция в период менопаузы	344
6.4. Менопауза и синдром поликистозных яичников.....	356
6.5. Менопауза и ожирение.....	359
6.5.1. Ожирение и метаболический синдром	360
6.5.2. Ожирение и половые гормоны в период менопаузального перехода.....	361
6.5.3. Влияние менопаузы на ожирение.....	361
6.5.4. Менопаузальная гормональная терапия при ожирении	363
6.6. Менопауза и сахарный диабет	363
6.6.1. Менопаузальная гормональная терапия и риск развития сахарного диабета.....	367
6.7. Российский консенсус по дефициту витамина D: диагностика, лечение и профилактика.....	370
6.7.1. Основные причины дефицита витамина D.....	372
6.7.2. Проявления дефицита витамина D.....	372
6.7.3. Определение недостаточности/дефицита витамина D.....	373
6.7.4. Профилактика дефицита витамина D.....	375
6.7.5. Лечение дефицита витамина D.....	377
Литература.....	380

ПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОД ЕЕ СТАНОВЛЕНИЯ

1.1. СТАНОВЛЕНИЕ ПУБЕРТАТА

Пубертат у девочек является одним из этапов очень сложного и длительного процесса роста и развития женской репродуктивной системы, начинающегося с момента ее закладки на стадии эмбриогенеза и продолжающегося до конца репродуктивного периода.

Последние достижения молекулярной генетики, экспериментальной биологии, биохимии стероидов и методов оценки взаимодействий между гипоталамусом, гипофизом и гонадами помогли сформулировать достаточно ясные представления о процессах половой дифференцировки, этапах эмбрионального роста, а также формирования анатомических структур, составляющих одну из сложнейших систем в организме – репродуктивную систему женщины.

Важно хорошо понимать основополагающие принципы и механизмы физиологических явлений, лежащих в основе этого фундаментального процесса, на молекулярно-генетическом, биохимическом и функционально-анатомическом уровнях.

1.1.1. Клиническая характеристика пубертата

Началу полового созревания (ПС) предшествуют три ключевых события: усиление секреции андрогенов корой надпочечников; снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам и прогестерону; усиление секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) нейронами ядра воронки гипоталамуса, повышающее продукцию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе и секрецию эстрогенов яичниками. Работа этого ведущего пуль-

сового генератора включается после ювенильной паузы, непосредственно перед появлением первых клинических признаков наступления ПС.

Возраст наступления пубертата является одним из критериев нормального развития и функционирования репродуктивной системы девочки в будущем. На сроки его наступления могут влиять многочисленные эндогенные и экзогенные факторы. Например, умеренная прибавка массы тела может инициировать раннее начало пубертатного периода, а выраженное ожирение в этот период может вызвать его задержку. Хронические заболевания, недостаток питания также могут задерживать наступление пубертата. Верхние и нижние границы возраста наступления пубертата в идеале должны совпадать со значениями 2,5 стандартного отклонения (SD) выше и ниже средних показателей возраста начала ПС соответственно (отмечается у 98,8% лиц в нормальной популяции). Возраст наступления менархе четко ассоциирован у пар «мать–дочь» или внутри различных этнических групп, что свидетельствует о влиянии генетических факторов на этот процесс.

На фоне увеличения продукции гонадотропных гормонов гипофизом и синтеза половых стероидов начинается процесс формирования вторичных половых признаков, происходит пубертатный ростовой скачок.

Для оценки стадий полового развития во всем мире широко используются описательные стандарты, разработанные в 1969 г. британским педиатром Джеймсом Таннером. Шкала Таннера описывает признаки ПС у детей и подростков обоих полов и основана на физическом наблюдении за изменением внешних первичных и вторичных половых признаков (изменение размеров молочных желез [B, breast], рост волос на лобке [Ph, pubic hair]) (рис. 1.1).

Первым признаком пубертата у девочек является ускорение роста, или начало пубертатного ростового скачка. Пубертатный скачок роста осуществляется под сложным эндокринным контролем со стороны соматотропного гормона, или соматотропина (СТГ), тиреоидных гормонов и эндогенных половых стероидов. В этот период в организме девочки увеличиваются амплитудные выбросы СТГ и продукция инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1).

Пик концентрации последнего достигается в течение первого года с момента начала ростового скачка. В течение последующих 4 лет концентрация ИФР-1 остается выше, чем у взрослых людей. У девочек ростовой скачок начинается в раннем пубертате и в большинстве случаев завершается к моменту наступления менархе. Общее увеличение роста за этот период у девочек происходит в среднем на 25 см.

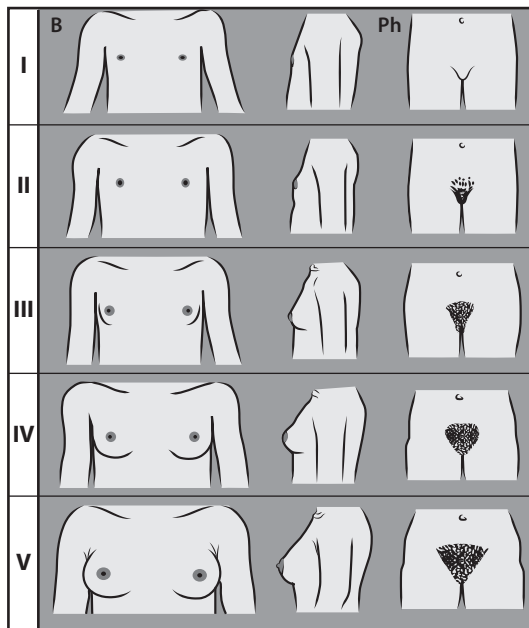


Рис. 1.1. Шкала полового созревания Таннера для девочек.

Время наступления и темпы ПС в разных группах населения варьируют. У большинства девочек в возрасте 10–11 лет начинают увеличиваться молочные железы. Формирование молочных желез происходит преимущественно под влиянием овариальных эстрогенов. Размеры молочных желез и их форма главным образом определяются генетическими факторами и особенностями питания, однако признаки, характерные для каждой стадии пубертата согласно шкале Таннера, сходны для всех женщин (см. рис. 1.1).

Вследствие повышенной секреции овариальных эстрогенов в пубертате изменяются размеры сосково-ареолярного комплекса молочных желез. На стадиях VI–VIII размеры ареол изменяются незначительно (не более чем на 3–4 мм), а на стадиях BIV и BV диаметр ареолы увеличивается на 7,4–10 мм; также она начинает возвышаться и становится более пигментированной.

К другим признакам пубертатной эстрогенизации относятся изменения наружных половых органов у девочек: увеличение больших и малых половых губ, изменение характера состояния слизистой оболочки вульварной зоны и преддверия влагалища. За счет корнификации влагалищного

эпителии слизистой оболочка становится более темной и постепенно увлажняется. Появление влагалищной секреции (выделений) отмечается непосредственно перед наступлением менархе.

1.1.2. Эндокринные аспекты пубертата

Важнейшая роль в регуляции сложных взаимодействий, обеспечивающих работу женской репродуктивной системы, принадлежит гипоталамусу. Ключевую роль в регуляции репродуктивной функции играет гипоталамический ГнРГ.

ГнРГ представляет собой декапептид, который является мощным стимулятором секреции ЛГ и ФСГ как *in vitro*, так и в эксперименте на животных. Эффекты гормона реализуются через его взаимодействие со специфическим рецептором. Ген ГнРГ локализован на 8-й хромосоме. В настоящее время не описано мутаций в гене ГнРГ, которые бы приводили к дефициту ГнРГ у человека. Однако известно, что мутации в гене *GRP54*, участвующем в регуляции секреции ГнРГ, ассоциируются со вторичным гипогонадизмом и задержкой полового развития, которые устраняются введением гонадорелина. Рецептор ГнРГ экспрессируется на гонадотрофах, на долю которых приходится 10% клеток аденогипофиза. Мутации гена рецептора ГнРГ могут приводить к нарушениям в структуре рецептора, его связывания с ГнРГ и/или проведения сигнала и, как следствие, к различным вариантам вторичного гипогонадизма.

В 2000 г. группа авторов выделила и определила химическую структуру гипоталамического нейропептида у птиц, который ингибирует высвобождение ГнРГ и гонадотропинов, и назвала его «гонадоингибин». После открытия гонадоингибина и его подавляющего действия на ось «гипоталамус–гипофиз–гонады» у млекопитающих был обнаружен кисспептин. Он представляет собой гипоталамический нейропептид, который действует на кисспептин-рецепторы, экспрессируемые на нейронах ГнРГ для стимуляции его высвобождения, при этом гонадоингибин оказывает непосредственное влияние на нейроны кисспептина. Кисспептины представляют собой группу гипоталамических аргинин-фенилаланинамидных пептидов. В исследованиях было продемонстрировано, что кисспептин усиливает секрецию ЛГ и ФСГ у женщин. Стимулирующее воздействие этого нейропептида на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось было выявлено при различных физиологических состояниях, в разные фазы менструального цикла, в том числе в период пубертата. У людей с мутациями рецептора к кисспептину обнаружена патологическая пульсирующая секреция ЛГ, а делеция генов рецепторов к кисспептину у мышей и

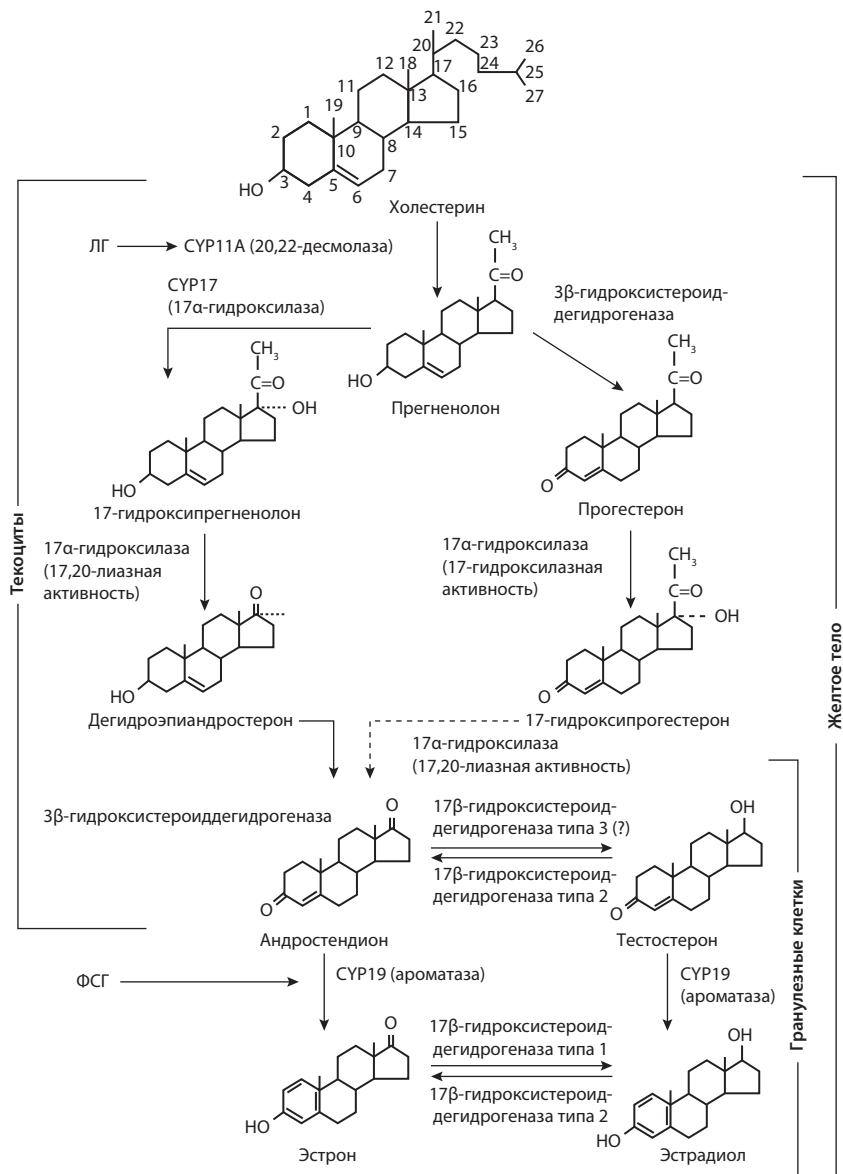


Рис. 1.2. Схема биосинтеза половых стероидов.

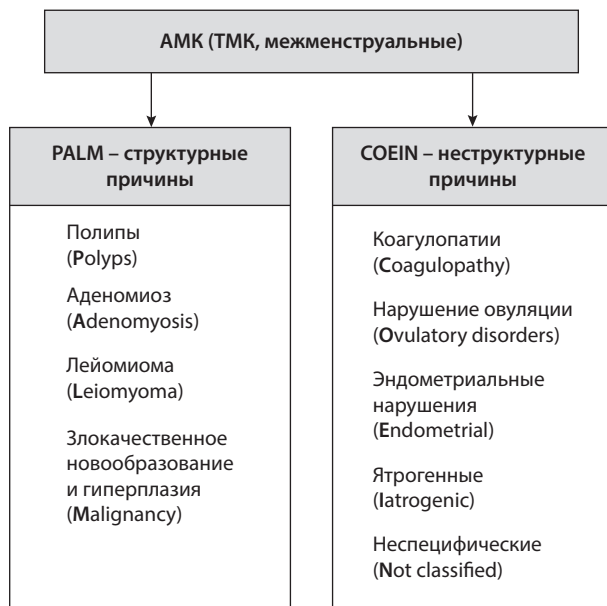


Рис. 2.6. Классификационная система FIGO причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста (PALM-COEIN) (2011).

Причинами обильных менструальных кровотечений могут быть как органическая патология, так и функциональная. В 2011 г. впервые была принята «Классификационная система FIGO причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста (PALM-COEIN)» (рис. 2.6). В ней представлены 9 основных категорий: polyps (полипы) (АМК-Р); adenomyosis (аденомиоз) (АМК-А); leiomyoma (лейомиома) (АМК-Л); malignancy (малигнизация) (АМК-М) и hyperplasia (гиперплазия); coagulopathy (коагулопатия) (АМК-С); ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция) (АМК-О); endometrial (эндометриальное) (АМК-Е); iatrogenic (ятрогенное) (АМК-И) и not yet classified (еще не классифицированное) (АМК-Н).

В 2018 г. эксперты FIGO изменили некоторые позиции в терминологии для нормального и аномального маточных кровотечений.

Частота:

- аменорея.

Регулярность:

- нормальное изменение – 8 дней (разница между самым коротким и самым длинным МЦ);
- незначительная разница в зависимости от возраста.

Длительность:

- нормальная – до 8 дней;
- увеличенная – более 8 дней.

Объем и определение симптомов обильных менструальных кровотечений:

- определение NICE;
- объем кровотечений, достаточный для того, чтобы негативно повлиять на качество жизни женщины.

Межменструальное кровотечение:

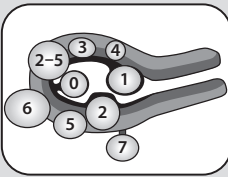
- спонтанное кровотечение, происходящее между менструациями;
- циклическое;
- беспорядочное.

Также была проведена коррекция в отношении классификационной системы PALM-COEIN:

1. АМК-А. Улучшенные критерии ультразвуковой диагностики.
2. АМК-L. Определение 3-го типа узла как субмукозной миомы матки. Типы и различия между узлами:
 - Типы 0 и 1; 6 и 7.
 - Типы 2 и 3; 4 и 5 (рис. 2.7).
3. АМК-С. Больше не включает АМК, связанные с применением препаратов, изменяющих свертывание крови: теперь они включены в АМК-I.
4. АМК-I. Включает АМК, связанные с любой ятрогенией, в том числе с применением антикоагулянтов и препаратов, влияющих на овуляцию.
5. АМК-O. Введены новые диагностические пороговые изменения характеристик нормального кровотечения и цикла, описанные ранее. Не включает овуляторные расстройства, связанные с применением лекарственных средств, достоверно или предположительно влияющих на овуляцию.
6. АМК-N. Название категории было изменено с «еще не классифицированы» на «не относятся ни к одной из категорий».

Эксперты FIGO в 2018 г. уделили отдельное внимание лекарственным средствам, которые могут провоцировать АМК, и сделали акцент на том, насколько важен в этом контексте сбор анамнеза. Стоит выделить следующие препараты:

- препараты половых гормонов: эстрогены, прогестины и андрогены, в том числе лекарственные средства, влияющие на их синтез или являющиеся аналогами;



	СУБМУКОЗНАЯ	0	Узел на ножке полностью в полости матки
		1	<50% узла расположено интрамурально
		2	≥50% узла расположено интрамурально
	ДРУГИЕ	3	100% интрамурально, но контактирует с эндометрием
		4	Интрамуральный узел
		5	Субсерозный ≥50% интрамуральный
		6	Субсерозный <50% интрамуральный
		7	Субсерозный на ножке
8	Другие (например, шеечный узел, паразитарные образования и др.)		
ГИБРИДНАЯ ЛЕЙОМИОМА (включает эндометрий и серозную оболочку)	В этом случае две цифры указываются через дефис. При этом первая цифра соответствует отношению узла к эндометрию, вторая – отношению узла к серозной оболочке.		
	2–5	Узел расположен субмукозно и субсерозно. Субмукозно выступает менее половины диаметра узла и субсерозно выступает менее половины диаметра узла.	

Рис. 2.7. Классификация миомы матки согласно FIGO.

- нестероидные противовоспалительные средства, которые могут вызывать овуляторные расстройства;
- препараты, которые влияют на метаболизм дофамина, включая фенотиазины и трициклические антидепрессанты;
- считается, что прямые оральные антикоагулянты (такие как апиксабан) больше влияют на объем менструального кровотечения;
- антикоагулянт непрямого действия (варфарин).

Обсуждая вопрос важности полного сбора анамнеза пациентки, авторы документа подчеркнули значимость первоначального скрининга для выявления коагулопатии у женщин с обильными менструальными кровотечениями.

Скрининг (первая линия) для выявления нарушений гемостаза у пациенток с обильными менструальными кровотечениями должен проводиться на основании данных анамнеза:

1. Обильные менструальные кровотечения начиная с менархе.
2. Одно из нижеперечисленных кровотечений:
 - послеродовое;
 - интраоперационное;
 - кровотечение, связанное со стоматологическим вмешательством.

3. Два симптома из нижеперечисленных или более:

- «синяки» 1–2 раза в месяц;
- носовое кровотечение 1–2 раза в месяц;
- частая кровоточивость десен;
- случаи кровотечений в семейном анамнезе.

Благодаря появлению в 2018 г. двух документов, посвященных диагностике и ведению пациенток с АМК (в том числе с обильными менструальными кровотечениями), была оптимизирована схема диагностики и алгоритм клинического поиска, который в обязательном порядке должен включать сбор анамнеза и объективизацию чрезмерной менструальной кровопотери для исключения острого АМК (Munro M.G. et al., 2018):

1. Установить факт кровотечения из матки (а не из влагалища, вульвы, промежности или перианальной области).
2. Исключить беременность (анализ мочи или сыворотки крови на наличие β -субъединицы ХГЧ).
3. У женщин с острым и хроническим АМК следует оценить дефицит железа; если возможно, также определяют уровни ферритина, гемоглобина и/или гематокрита (предпочтителен полный анализ крови, включая содержание тромбоцитов).
4. После выявления кровотечения из матки (цервикального канала) клиницист оценивает каждый из компонентов системы PALM-COEIN.
5. Овуляторный статус. Оценка может включать (в некоторых ситуациях) измерение уровня прогестерона в сыворотке крови в лютеиновую фазу. Биопсия эндометрия в качестве метода определения овуляторного статуса не рекомендуется.
6. Оценка функции щитовидной железы (при наличии клинических симптомов).
7. Показания к биопсии эндометрия (NICE, 2018): постоянное межменструальное кровотечение; возраст женщины 45 лет и старше; неудачное или неэффективное лечение.
8. УЗИ – это диагностический инструмент первой линии для выявления структурных нарушений. Если результаты УЗИ неубедительны, в качестве диагностического инструмента следует использовать гистероскопию (например, для уточнения локализации миоматозного узла или характера аномалии).
9. МРТ не должна использоваться в качестве диагностического инструмента первой линии; МРТ является альтернативой при невозможности проведения УЗИ/гистероскопии (при врожденных аномалиях).

10. Дилатация и кюретаж (раздельное диагностическое выскабливание) не должны использоваться в качестве диагностической процедуры.

Не стоит забывать о факторах риска патологии эндометрия (в том числе рака эндометрия), которые могут расширить спектр диагностического поиска:

- ожирение;
- возраст >45 лет;
- отягощенный семейный анамнез по синдрому наследственного неполипозного колоректального рака (синдром Линча).

Определяя тактику ведения пациентки с обильными менструальными кровотечениями, следует придерживаться следующих принципов:

- компенсация основного заболевания, которое может провоцировать появление обильных менструальных кровотечений (например, гипотиреоз), должна быть начата до применения любого из лекарственных средств, которые могут использоваться при обильных менструальных кровотечениях;
- у женщин с анемией вследствие обильных менструальных кровотечений должна быть немедленно начата терапия препаратами железа;
- выбор терапевтической тактики в отношении обильных менструальных кровотечений основывается на данных клинического обследования и анамнеза женщины: эффективность компенсации симптомов; переносимость побочных эффектов; соматический и/или гинекологический анамнез; возможный риск осложнений; длительность терапии; желание сохранить фертильность; приемлемость метода.

Независимо от типа обильных менструальных кровотечений, подход к выбору определенной лекарственной терапии должен зависеть от предпочтений пациентки и соответствовать концепции персонифицированной медицины.

В случае безуспешности адекватной медикаментозной терапии следует рассмотреть варианты хирургического лечения.

Гормональные и негормональные методы терапии обильных менструальных кровотечений:

- Негормональные:
 - нестероидные противовоспалительные средства;
 - транексамовая кислота.
- Гормональные:
 - прогестагены:
 - внутриматочные,
 - пероральные;

- КОК;
- агонисты ГнРГ.
- Хирургические:
 - абляция эндометрия;
 - эмболизация маточных артерий;
 - гистерэктомия;
 - миомэктомия,
 - гистероскопия с полипэктомией.

Консервативное лечение

Согласно российским клиническим рекомендациям, следует использовать у пациенток с АМК в качестве первой линии негормональной терапии транексамовую кислоту для снижения объема кровопотери. Применение транексамовой кислоты в дозе 3 г/сут. (в тяжелых случаях до 4 г/сут.) в течение 4 дней блокирует локальные фибринолитические процессы в эндометрии, снижает кровопотерю на 40–60%. Также рекомендуется использовать у пациенток с АМК в качестве негормональной терапии нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для снижения объема кровопотери. НПВС снижают уровень простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы, что способствует сужению сосудов. Снижение кровопотери на НПВС составляет 30–40%. Лечение начинают с 1-го дня менструации или за несколько дней до, продолжают до остановки кровотечения согласно инструкции по применению, при отсутствии противопоказаний. Также стоит помнить, что может быть рекомендована терапия препаратами железа у пациенток с АМК и анемией или латентным железodefицитом, согласно клиническим рекомендациям по анемии.

Назначение левоноргестрела в форме внутриматочной терапевтической системы рекомендовано для снижения величины менструальной кровопотери у пациенток с обильными менструальными кровотечениями, не заинтересованных в беременности. Левоноргестрел в форме внутриматочной терапевтической системы – наиболее эффективное лекарственное средство для уменьшения менструальной кровопотери, эффективность которого достигает 90% и может применяться в течение длительного времени.

Назначение КОК может быть рекомендовано для снижения величины менструальной кровопотери у пациенток с обильными менструальными кровотечениями, нуждающихся в контрацепции. Монофазные КОК снижают объем менструальной кровопотери на 40–50%, тогда как КОК, в состав которого входят эстрадиола валерат и диеногест с динамическим режимом дозирования, – до 88%.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патологический процесс, затрагивающий слизистую оболочку матки, характеризующийся пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения.

В структуре гинекологической заболеваемости ГЭ составляет от 10 до 50%, и ее частота неуклонно растет. Заболеваемость ГЭ увеличивается с возрастом, достигая пика у женщин в возрасте 50–54 лет, при этом до 30 лет ГЭ встречается редко.

В России диагноз ГЭ ставится на основании результатов гистологического исследования соскоба эндометрия с использованием диагностических критериев, предложенных ВОЗ (1994), в основе которых лежит оценка баланса железистого и стромального компонентов эндометрия. Однако в 2014 г. ВОЗ изменила классификацию 1994 г., включив в нее только 2 категории: 1) гиперплазия без атипии (простая ГЭ без атипии, сложная ГЭ без атипии) и 2) гиперплазия с атипией: атипичная гиперплазия (простая ГЭ с атипией, сложная ГЭ с атипией), или интраэпителиальная неоплазия эндометрия. Считается, что атипичная ГЭ является предшественником рака эндометрия I типа, поскольку оба заболевания имеют сходный профиль генетических изменений и моноклонального роста. Фактически примерно у 60% пациенток с интраэпителиальной неоплазией эндометрия уже развился или разовьется инвазивный рак эндометрия. Гиперплазия без атипии редко прогрессирует до рака эндометрия (1–3%) и не имеет тех же генетических мутаций, как при атипичной гиперплазии.

Факторы риска развития ГЭ включают возраст >35 лет, отсутствие беременности в анамнезе, нерегулярный МЦ, связанный с ановуляторным бесплодием и СПЯ, раннее наступление менархе, позднее наступление менопаузы, метаболический синдром, СД, ожирение, синдром

Линча (наследственный колоректальный рак), нарушение функции щитовидной железы, а также курение, отягощенный семейный анамнез по раку яичников, матки или кишечника, неадекватное применение эстрогенов (ятрогенная причина), терапия тамоксифеном. Факторы риска, сопровождающие атипичную ГЭ, аналогичны факторам риска, связанным с эндометриоидной карциномой эндометрия, и приводят к неконтролируемому воздействию эстрогена эндогенного или экзогенного происхождения на эндометрий.

Пациентки с СПЯ находятся в особой группе риска, так как хроническая ановуляция повышает риск развития рака эндометрия в 3 раза. Это обусловлено патологической гиперэстрогенией без сопутствующего повышения уровня прогестерона, особой эндометриальной функцией у женщин с СПЯ (эндометрий у таких больных отличается от нормальной слизистой оболочки матки и имеет предрасположенность к ГЭ и раку эндометрия), а также высоким уровнем андростендиона в эндометрии, который связывает и активирует рецепторы к эстрогену. При этом ГЭ при СПЯ и аменорее может развиться уже в возрасте 20–30 лет.

В группе риска по развитию ГЭ женщины с СД: у них риск рака эндометрия увеличивается в 2 раза. В данном случае основными патогенетическими механизмами будут выступать инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, стимулирующая пролиферацию клеток.

ГЭ характеризуется пролиферацией железистой ткани, в результате чего повышается соотношение железá/stroma по сравнению с нормальным эндометрием. Главными патогенетическими причинами развития заболевания являются ановуляция и дефицит прогестерона, нарушение процессов пролиферации, подавление апоптоза, нарушение функции рецепторного аппарата эндометрия. Механизмы развития ГЭ включают в себя чрезмерное влияние эстрогенов без противодействующих эффектов прогестерона, аномальный ответ железистых структур эндометрия на нормальные уровни эстрогенов, высокую активность ИФР при инсулинорезистентности (СД-2, метаболический синдром, СПЯ).

В норме наиболее высокое число эстрогеновых и прогестероновых рецепторов обнаруживается в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия в раннюю пролиферативную фазу МЦ; в секреторную фазу количество этих рецепторов снижается. В эндометрии у пациенток с СПЯ повышается экспрессия эстрогеновых рецепторов α , которая напрямую зависит от локального содержания эстрогенов, что может служить одним из объяснений повышения риска гиперплазии и рака эндометрия при этой патологии.

Апоптоз играет ключевую роль в нормальном функционировании эндометрия, так как с его помощью происходит удаление «старых» клеток функционального слоя эндометрия во время поздней секреторной фазы цикла и менструации. У пациенток с ГЭ нарушается баланс активности антиапоптотических (*Bcl-2*) и проапоптотических генов (*Fas/FasL*).

ГЭ без атипии развивается на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении. Атипичная ГЭ представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках с локальным ростом, независимым от системного гормонального влияния.

ГЭ чаще всего манифестирует в виде аномальных маточных кровотечений (АМК): нарушения регулярности, частоты, продолжительности и объема менструального кровотечения. В случае продолжительного кровотечения и умеренной или значительной кровопотери нередко развиваются симптомы, связанные с анемией: слабость, утомляемость, потеря аппетита. Бесплодие часто сопутствует ГЭ и становится поводом для обращения к врачу.

Женщины с избыточной массой тела или ожирением, имеющие длительные ановуляторные МЦ, находятся в группе риска развития ГЭ. Хроническая ановуляция (длительное воздействие эстрогенов без противодействующего влияния прогестерона) служит общеизвестным пусковым механизмом в патогенезе ГЭ, что хорошо видно на примере пациенток с СПЯ, для которых характерны низкие уровни ГСПГ и более высокие концентрации свободных эстрогенов. Кроме того, у таких больных повышается образование эстрогенов на периферии из андрогенных предшественников, что увеличивает риск развития не только гиперплазии, но и рака эндометрия.

На первом этапе обследования необходимо провести антропометрические исследования (измерение роста и массы тела с подсчетом ИМТ) и оценить наличие факторов риска (сопутствующие состояния – СД, СПЯ, ожирение, прием тамоксифена). ИМТ позволяет спрогнозировать риск ГЭ и рака эндометрия у молодых женщин: при ИМТ >30 кг/м² риск значительно возрастает по сравнению с больными, у которых ИМТ составляет <25 кг/м². Лабораторные исследования помогут выявить сопутствующие заболевания: анемию и латентный железодефицит на фоне АМК, метаболические (дислипидемия, печеночная ферментопатия) и гормональные нарушения (гиперандрогения, патология щитовидной железы, надпочечников, акромегалия). Для оценки состояния влагалищной микробиоты проводится исследование влагалищных мазков, полимеразная цепная реакция на инфекции, передающиеся половым путем.

На втором этапе применяют инструментально-диагностические методы: УЗИ, мазок по Папаниколау и пайпель-биопсию эндометрия.

Наиболее простым и неинвазивным методом диагностики ГЭ является УЗИ – оно позволяет оценить толщину эндометрия и выявить другую патологию, включая аденомиоз и миому матки, при этом качество исследования будет зависеть от квалификации врача лучевой диагностики и характеристик используемого аппарата УЗИ. Важно помнить, что толщина эндометрия повышается на фоне лечения тамоксифеном или неправильного использования терапии эстрогенами (без гестагенной поддержки в случае сохранной матки).

«Отрезной точкой» для толщины эндометрия у женщин репродуктивного возраста является показатель 7–8 мм на 5–7-й день менструального цикла. При увеличении М-эха больше вышеуказанных цифр и неоднородной структуре с экзогенными включениями можно предположить наличие ГЭ у пациентки. В постменопаузе толщина эндометрия менее 3–4 мм свидетельствует о низкой вероятности злокачественного процесса (менее 1%). Наличие АМК в постменопаузе при любой толщине эндометрия требует дополнительных диагностических мероприятий для исключения ГЭ и рака эндометрия.

При подозрении по данным УЗИ малого таза ГЭ – проводится пайпель-биопсия эндометрия. Диагностическая чувствительность данного исследования для выявления рака эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте составляет 91%, в постменопаузе – 99,6%, а для выявления атипичной ГЭ – 81%. Этот метод считается «слепым»: обычно удается захватить <50% поверхности эндометрия, а в некоторых случаях исследование не может обеспечить получение достаточного количества материала, что затрудняет диагностику. В таких ситуациях предпочтительно использование диагностической гистероскопии с выскабливанием.

Гистероскопия – «золотой стандарт» обследования пациенток с АМК при пролиферативных заболеваниях матки. Основное показание для использования инвазивных методов обследования – необходимость в получении ткани эндометрия с целью диагностики атипичной ГЭ или рака эндометрия. Гистероскопия обеспечивает прямую визуализацию полости матки и выявляет наличие локальных поражений эндометрия. Эту процедуру можно провести амбулаторно под местной анестезией или без нее («офисная гистероскопия»). Гистероскопия позволяет провести идентификацию, биопсию и удаление локальных поражений. Простой в исполнении метод «офисной биопсии» является вполне приемлемым первоначальным, малоинвазивным методом для оценки состояния эндометрия у пациенток

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

6.1. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД И МЕНОПАУЗА

Климактерий (климакс, климактерический период) – физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром – патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

Менопауза наступает в среднем в возрасте 50–53 лет. Ранней менопаузой называют прекращение менструации до 45 лет, преждевременной менопаузой (преждевременная недостаточность яичников) – прекращение менструации до 40 лет. У 60–80% женщин в перименопаузе или ранней постменопаузе возникает климактерический синдром различной степени выраженности.

В климактерии выделяют следующие фазы:

- пременопауза – период от появления первых климактерических симптомов до последней самостоятельной менструации;
- менопауза – последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников (дату устанавливают ретроспективно, а именно после 12 мес. отсутствия менструации);
- перименопауза – период, объединяющий пременопаузу и 1-й год после менопаузы;

- постменопауза – начинается с менопаузы и заканчивается в 65–69 лет; принято выделять раннюю (до 5 лет) и позднюю (от 5 до 10 лет) постменопаузу.

Временные параметры фаз климактерия являются условными, индивидуальными, и выделение их важно для использования в клинической практике, так как они отражают морфофункциональное состояние репродуктивной системы.

В настоящее время принято выделять репродуктивные (классические) и нерепродуктивные органы-мишени для половых гормонов.

Репродуктивные:

- половой тракт;
- гипоталамус и гипофиз;
- молочные железы.

Нерепродуктивные:

- головной мозг;
- сердечно-сосудистая система;
- костно-мышечная система;
- соединительная ткань;
- мочеиспускательный канал и мочевого пузыря;
- кожа и волосы;
- толстая кишка;
- печень.

Климактерический период характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников (в первые 1–3 года постменопаузы в яичниках обнаруживают лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Вследствие этого возникает состояние гипергонадотропного гипогонадизма с поражением органов-мишеней.

В пременопаузе МЦ может варьировать от регулярных овуляторных или ановуляторных (укороченных) до длительных задержек менструаций и/или меноррагий. В перименопаузу возможны колебания содержания эстрогенов в крови, что клинически может проявляться предменструальноподобными ощущениями (нагрубание молочных желез, тяжесть внизу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами климактерического синдрома.

По характеру и времени появления выделяют 3 вида климактерических расстройств:

- ранние;
- средневременные (через 1–2 года после наступления менопаузы);

- поздние (>2–5 лет после менопаузы).

Ранние симптомы климактерического синдрома:

- вазомоторные – приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотензия или АГ, учащенное сердцебиение;
- эмоционально-психические – раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

Через 1–3 года после наступления менопаузы могут возникать следующие симптомы:

- урогенитальные расстройства;
- поражение кожи и ее придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

К поздним проявлениям климактерия относят обменные нарушения:

- постменопаузальный метаболический синдром (атеросклероз, АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность);
- неврологические: снижение когнитивной функции, памяти, зрения, слуха;
- костно-мышечные: остеопороз, остеоартрит.

6.1.1. Диагностика перименопаузы

Семейный анамнез по риску РМЖ и тромбозу, перенесенные гинекологические и другие операции, сопутствующие соматические заболевания и эндокринопатии.

Физикальное исследование: антропометрические показатели, ИМТ, измерение АД, осмотр кожного покрова, гинекологическое исследование, осмотр и пальпация молочных желез.

Лабораторные и инструментальные исследования. Климактерий характеризуется следующими гормональными критериями:

- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (<80 пмоль/л);
- высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ <1;
- индекс эстрадиол/эстрон <1;
- низкий уровень ГСПГ в сыворотке крови;
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина В.

Диагноз климактерического синдрома может быть установлен на основании симптомокомплекса, характерного для эстрогендефицитных состояний.

Необходимые методы исследования в амбулаторной практике: балльная оценка симптомов климактерического синдрома с помощью индекса Куппермана (табл. 6.1, 6.2); тяжесть остальных симптомов оценивают на

Таблица 6.1. Менопаузальный индекс Куппермана

Симптомы	Степень тяжести			
	Отсутствуют	Слабо выражены	Умеренно выражены	Тяжелые
Вазомоторные	0	1	2	3
Парестезии	0	1	2	3
Бессонница	0	1	2	3
Нервозность	0	1	2	3
Меланхолия	0	1	2	3
Головокружение	0	1	2	3
Слабость (утомляемость)	0	1	2	3
Артралгия и миалгия	0	1	2	3
Головная боль	0	1	2	3
Учащенное сердцебиение	0	1	2	3
Формикация (ощущение ползания мурашек)	0	1	2	3

Таблица 6.2. Шкала оценки менопаузального индекса Куппермана

Симптомы	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
	Баллы		
Вегетососудистые	>10–20	21–30	>30
Эндокринно-метаболические	1–7	8–14	>14
Психоземotionalные	1–7	8–14	>14
Модифицированный менопаузальный индекс	12–34	35–58	>58

основании субъективных жалоб пациентки, далее суммируют баллы по всем показателям;

- цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- определение уровней ФСГ, ТТГ;
- биохимический анализ крови (креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды);
- липидный спектр крови (ЛПВП, ЛПНП, индекс атерогенности);
- коагулограмма;
- измерение уровня АД и пульса;
- маммографическое исследование;
- трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии эндометрия в постменопаузе служит его толщина по М-эхо 6 мм);
- денситометрическое исследование.

Климактерий – физиологический период жизни женщины, не требующий проведения дифференциальной диагностики. При атипичном течении климактерического синдрома (более 5 лет, тяжелые и кризовые формы и/или возникновение ранних симптомов климактерического синдрома через 5 лет после прекращения менструальной функции) необходимо исключить заболевания щитовидной железы, надпочечников, опухоли яичников, поджелудочной и молочных желез, гиперпролактинемию, опухоль гипофиза, продуцирующую гонадотропины.

Своевременно назначенная МГТ с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни. МГТ оказывает также профилактическое влияние на такие болезни пожилого возраста, как остеопороз и переломы костей, сердечно-сосудистые заболевания, деменция, СД и другие метаболические состояния.

В течение длительного периода времени (с 1941 г.) отмечалась положительная роль МГТ. Однако доминировали наблюдательные исследования.

Крупное рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование WHI (Women's Health Initiative) (Rossouw J.E. et al., 2002) вызвало драматический период в судьбе МГТ, что способствовало резкому снижению популярности МГТ в большинстве стран мира, появлению страхов и сомнений в отношении пользы и рисков МГТ.

В течение последующих 10–12 лет проводилась переоценка результатов WHI с учетом возраста, исходного состояния здоровья включенных женщин, типа и доз препаратов.

Основные недочеты WHI: возраст женщин (от 50 до 79 лет), использовались конъюгированные эстрогены, в состав которых входит 10 метаболитов, высокая доза (0,625 мг), используемый гестаген (МПА) обладает слабым андрогенным и глюкокортикоидным эффектом и стимулирует пролиферацию эпителия молочных желез.

Опубликованы отдаленные результаты WHI (13 лет) в возрастной группе 50–59 лет. У женщин, получавших МГТ, отмечены низкий риск ИБС (ОР 0,59, ДИ 0,38–0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54, ДИ 0,34–0,86) и тенденция к снижению общей смертности (ОР 0,73, ДИ 0,53–1,00) по сравнению с группой плацебо.

Последние крупные исследования показали, что раннее начало МГТ (в пери- и ранней постменопаузе) не оказывает отрицательных побочных эффектов на здоровье женщин. Датское рандомизированное контролируемое исследование показало, что МГТ, начатая в перименопаузе и ранней постменопаузе (n=1006), снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний почти на 50% (Schierbeck L.L. et al., 2012). Частота РМЖ и других органов не увеличилась. Это исследование продолжалось в течение 16 лет, из них 10 лет пациентки получали МГТ и в последующие 6 лет продолжалось наблюдение без МГТ.

KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) – рандомизированное плацебо-контролируемое 4-летнее исследование по изучению влияния низкодозированного перорального и трансдермального режимов с микронизированным прогестероном. Включено 727 женщин в возрасте 42–58 лет. Результаты KEEPS показали, что на фоне обоих режимов МГТ снижались менопаузальные вегетативные симптомы. Пероральная МГТ способствовала снижению уровня холестерина ЛПНП и повышению холестерина ЛПВП и триглицеридов. Трансдермальный эстрадиол оказывал нейтральное влияние на липиды, снижал инсулинорезистентность. Исследование продолжается (Miller V.M. et al., 2019).

Исследование ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol), проводимое в течение 6 лет постменопаузы, характеризовалось снижением субклинического атеросклероза коронарных артерий.

В России доступен практически весь арсенал современных гормональных высокоэффективных препаратов для МГТ, а также для альтернативной терапии. Однако частота назначения МГТ крайне низка. Немаловажную роль в этом играет и необоснованный страх перед словом «гормон».

Клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы представлена в результатах 10-летних крупных когортных исследований (STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop) (табл. 6.3).

Таблица 6.3. Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям STRAW+10

Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	Репродуктивный период		Менопаузальный переход		Постменопауза		Постменопауза			
Фазы	Ранняя	Расцвет	Поздняя	Поздняя	Ранняя	Поздняя	Ранняя	Ранняя	Ранняя	Поздняя
Продолжительность	Различная	Различная	Различная	Различная	Различная	1-3 года	2 года (1+1)	3-6 лет	3-6 лет	Остальной период жизни
Основные критерии										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
Подтверждающие критерии										
Эндокринные ФСГ			Низкий	Различный	↑Различный	↑>25 МЕ/л	Различный		Стабильный	
Антимюллеров гормон			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий	
Ингибин В			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий	
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое		Очень низкое	
Описательные характеристики										
Симптомы						Вероятны вазомоторные симптомы	Весьма вероятны вазомоторные симптомы			Усугубление симптомов атрофии мочевого тракта

Клеточные технологии. Внутривенное или подкожное введение стволовых клеток. *Нейрональные стволовые клетки* демонстрируют активацию клеточных взаимодействий в различных структурах головного мозга при возрастных изменениях в центральной нервной системе. *Мезенхимальные стволовые клетки* вызывают активацию функции миокарда, повышение эластичности сосудов различного калибра, обменных процессов в костной и хрящевой тканях, пролиферацию различных слоев кожи.

Кратко алгоритмы ведения пациенток в менопаузе представлены на рисунках 6.1, 6.2, в таблицах 6.8–6.11.



Рис. 6.1. Контроль эндо- и миометрия перед назначением МГТ. ГРС – гистерорезектоскопия, ГС – гистероскопия, МГТ – менопаузальная гормональная терапия, РДВ – раздельное диагностическое выскабливание.

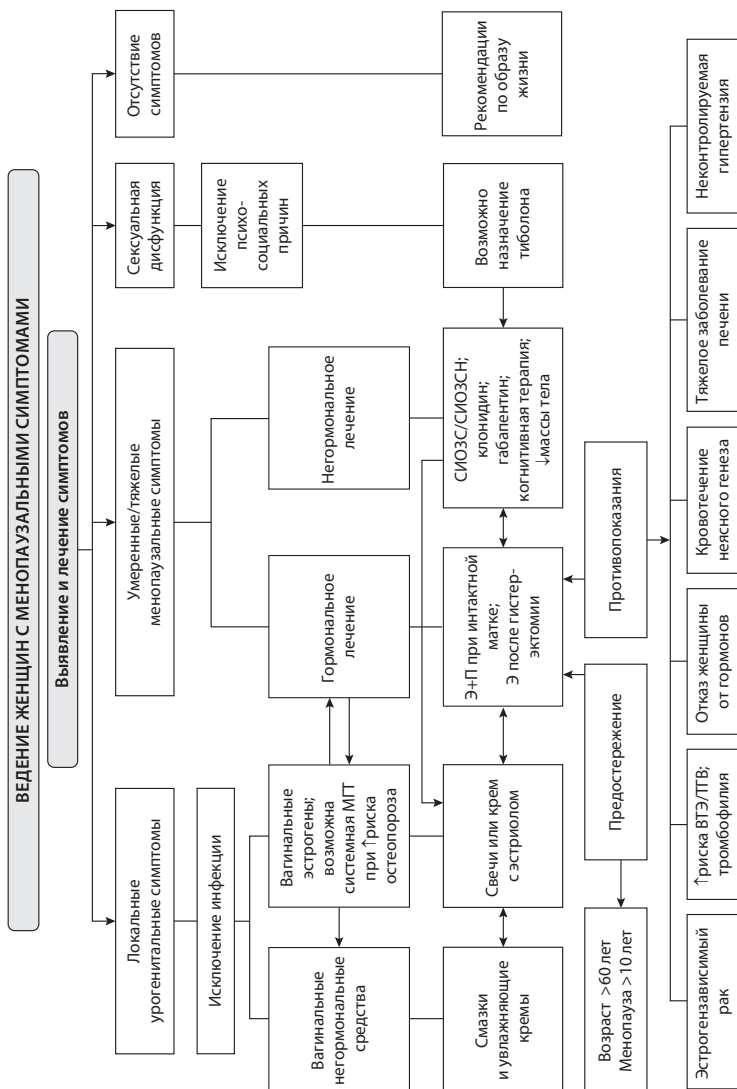


Рис. 6.2. Алгоритм ведения женщин с менопаузальными симптомами. ВТЭ – венозная тромбэмболия, МГТ – менопаузальная гормональная терапия, П – прогестерон, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ТВБ – тромбоз глубоких вен, Э – эстроген.

Литература

- Абакарова П.Р.* Возможности применения внутриматочной гормональной системы «Мирена» у больных сахарным диабетом // Гинекология. – 2001. – Т. 3, №5. – С. 168–172.
- Абакарова П.Р., Бурлев В.А.* Внутриматочная гормональная система «Мирена»: влияние на липидный спектр крови у женщин, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом // Гинекология. – 2002. – Т. 4, №5.
- Агарков В.А., Бронфман С.А., Кудалева Л.М., Уварова Е.В.* Психологические аспекты патогенеза функциональной аменореи // Психическое здоровье. – 2012. – №7(74). – С. 70–78.
- Адамян Л.В., Сухих Г.Т.* Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России / В сб.: «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2007.
- Акне вульгарные: клинические рекомендации. – М., 2020.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. – 10-й вып. (доп.). – М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802.
- Аменорея и олигоменорея: Клинические рекомендации (проект) / РОАГ – Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. – М., 2019.
- Аметов А.С. и др.* Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных СД 2-го типа и ожирением // Медицинский совет. – 2013. – №6. – С. 84–91.
- Андреева Е.Н.* Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути ее решения // Проблемы репродукции. – 2015. – №6. – С. 39–47.
- Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Мельниченко Г.А.* Влияние комбинации сибутрамин/метформина гидрохлорид на уровень антимюллера гормона в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическим синдромом // Проблемы репродукции. – 2016. – №22. – С. 35–39.
- Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В.* Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, №2. – С. 27–31.
- Андреева Е.Н., Хамошина М.Б.* Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010. – №1.
- Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р.* Гиперандрогения у женщин в клинической практике: практические рекомендации для врачей. – М., 2014. – С. 38.