



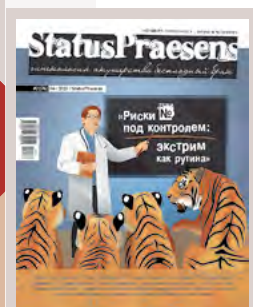
Ю.А. Колода, О.А. Раевская, Д.В. Яцышина

Найти иголку в стоге сена

Дифференциальная диагностика
дисфункции яичников

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского



Приложение к журналу

StatusPraesens 2021
profmedia

Ю.А. Колода, О.А. Раевская, Д.В. Яцышина

Найти иголку в стоге сена

Дифференциальная диагностика
дисфункции яичников

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
profmedia

2021

УДК 618.1
ББК 57.15
К61

Авторы:

Юлия Алексеевна Колода, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РМАПО;

Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН;

Дарья Владимировна Яцышина, StatusPraesens (Москва)

К61 Найти иголку в стоге сена. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников : Информационный бюллетень / Ю.А. Колода, О.А. Раевская, Д.В. Яцышина; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 20 с.

ISBN 978-5-907218-39-0

Расстройства ритма менструаций — одна из тех клинических задач, которая по-прежнему вызывает сложности у практикующих врачей. Между тем распространённость проблемы продолжает расти, а вместе с ней увеличивается и «груз» неблагоприятных последствий. Олигоменорея и аменорея служат причинами нарушений репродуктивной функции и факторами риска множества патологических процессов в организме, обуславливая в конечном итоге преждевременную смерть женщин.

Подавляющее большинство расстройств менструального цикла связаны с гормональным дисбалансом, поэтому эндокринная гинекология должна быть неотъемлемой частью знаний акушера-гинеколога. На страницах этого информационного бюллетеня освещены классификации олигоменореи и аменореи, а также приведены алгоритмы диагностического поиска первопричины нарушений. Доступная форма повествования, схемы и клинические примеры упрощают восприятие прочитанного.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов женских консультаций, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**УДК 618.1
ББК 57.15**

ISBN 978-5-907218-39-0

© Колода Ю.А., Раевская О.А., 2021
© ООО «Медиабюро Статус преемств», 2021

Существует множество причин нарушений менструального цикла, и необходимо **выделить истинную**, прежде чем рекомендовать пациентке ту или иную терапию. При этом клиницист должен понимать, что и зачем он ищет, а не хаотично прибегать к большому количеству диагностических тестов. Для установления окончательного заключения важно использовать **поэтапный** подход. Он включает тщательный сбор анамнеза, объективное обследование (не только гинекологическое!), использование **необходимых** лабораторных и инструментальных методов. Эта тактика, наложенная на знание основ регуляции менструального цикла, поможет предупредить череду лекарственных назначений по принципу «авось поможет».

Сам факт регулярных менструальных кровотечений не всегда свидетельствует о полноценном функционировании женской половой системы, однако выражаемое изменение их ритма и тем более отсутствие менструаций без физиологических причин (беременность, лактация, препубертат, постменопауза) **непрерывно указывает на наличие какого-либо заболевания**: гинекологического, эндокринного, неврологического или иных экстрагенитальных нарушений¹.

Нерегулярный менструальный цикл должен стать поводом для беспокойства женщин и визита к акушеру-гинекологу. Однако, не считая олигоменорею или аменорею чем-то «из ряда вон выходящим» или ожидая самостоятельного «разрешения» отклонений, пациентки могут так и не обратиться за медицинской помощью. Стереотипы «у меня всегда так было», «само пройдёт», «у всех бывает» распространены. Между тем опубликованные в 2020 году результаты крупного проспективного когортного исследования здоровья медсестёр II (Nurses' health study II) (n=79 505) демонстрируют: вероятность преждевременного ухода из жизни (до 70 лет) увеличена на 34–40% у тех, кто **всегда** отмечал **удлиненный менструальный цикл** (более 40 дней) или его **нерегулярность**².

Наличие нерегулярного менструального цикла не должно ускользать от внимания врача. Лежащее в его основе заболевание прогрессирует, а эндокринные нарушения медленно и систематически подтачивают женское здоровье, приводя в конечном итоге к **преждевременной смерти**. Другой печальный результат пущенной на самотёк проблемы — репродуктивные неудачи. В этом контексте следует отметить тревожную тенденцию: количество пациенток, которым сложно забеременеть, значительно увеличилось³. Так, в нашей стране показатель заболеваемости бесплодием стремительно вырос с 790 до 853,7 на 100 тыс. женщин за 5-летний период⁴.

Когда вмешаться?

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, нарушениям менструального цикла присваивают следующие коды.

- N91.0. Первичная аменорея.
- N91.1. Вторичная аменорея.

- N91.2. Аменорея неуточнённая.
- N91.3. Первичная олигоменорея.
- N91.4. Вторичная олигоменорея.
- N91.5. Олигоменорея неуточнённая.
- E28.9. Дисфункция яичников неуточнённая.

Клиницисту следует иметь в виду, что заключения по типу «аменорея неуточнённая» или «дисфункция яичников неуточнённая» могут быть **только временным решением**. В качестве окончательного диагноза их использовать недопустимо, так же как и назначать лечение, **не поняв истинных причин нарушений**.

Для успешной дифференциальной диагностики заболеваний, которые могли послужить причиной нарушений, врачу необходимо обладать соответствующими знаниями в смежных областях медицины, а для квалифицированного лечения пациенток — уметь применять регламентирующие документы по множеству болезней. В настоящее время идёт активная подготовка отечественного клинического протокола «Аменорея и олигоменорея»⁵. Этот гайдлайн, безусловно, поможет определиться с этиологическим поиском и тем самым облегчит решение диагностических и терапевтических задач для акушеров-гинекологов.

Даже сегодня дать точное определение **нормальной менструальной функции** не так уж и просто: подходы научных обществ отличаются в деталях. В уже упомянутом проекте отечественных клинических рекомендаций продолжительность менструального цикла **более 35** сут включили в критерии олигоменорей⁵. Эксперты Международной федерации акушеров-гинекологов (International federation of gynecology and obstetrics, FIGO) считают менструальный цикл длительностью **24–38** сут и менструальное кровотечение в пределах 8 сут признаком благополучия в женском организме⁶. Многие российские специалисты также говорят о необходимости сдвинуть верхнюю границу до отметки 38 сут¹.

[Заключение по типу «дисфункция яичников неуточнённая» может быть только временным решением. В качестве окончательного диагноза его использовать недопустимо, так же как и назначать лечение, не поняв истинных причин нарушения менструального цикла.]

Какие колебания менструального цикла считать вариантом нормы у юных пациенток? В международном гайдлайне по синдрому поликистоза яичников (СПКЯ) (2018) отмечено: в течение года после менархе менструальный цикл, как правило, нерегулярный даже у здоровых девушек, ещё 2 года его продолжительность может варьировать от 21 до 45 сут⁷.

Кто ищет, тот найдёт

Олигоменорею и аменорею разделяют по времени возникновения на первичную и вторичную. Пациенток с отсутствием менструаций систематизируют также согласно схеме ВОЗ⁵, создатели которой — израильские исследователи Вацлав

Из первых рук

Любопытны итоги зарубежного исследования (2019), в котором авторы оценили **реальные колебания менструального цикла** по данным мобильного приложения. На протяжении нескольких месяцев женщины самостоятельно вносили показатели базальной температуры тела и отмечали дни менструаций в программе, установленной на планшетах или смартфонах. Затем эти многочисленные сведения (**более 600 тыс. менструальных циклов**) проанализировали учёные⁸.

- Средняя продолжительность цикла составила 29,3 сут, при этом длительность **фолликулиновой фазы** не совпала с давно принятой «классической» отметкой в 14 сут, а оказалась **16,9**; лютеиновая фаза — 12,4.

- С увеличением возраста пользовательниц (от 18 до 45 лет) менструальный цикл укоротился на 3,2 дня преимущественно за счёт изменения продолжительности фолликулиновой фазы, динамика лютеиновой фазы не была статистически значимой.

- Наибольшую вариабельность длительности менструального цикла наблюдали у пациенток младше 25 и старше 40 лет, а также у женщин с ожирением II степени и более.

Инслер (Vaclav Insler) и Бруно Люненфельд (Bruno Lunenfeld)⁹ — первоначально использовали её для ранжирования женщин с ановуляторными состояниями, а позже рекомендовали и для категоризации аменорей*.

- I — **гипогонадотропная** аменорея. К этой группе причисляют женщин с низкими уровнями эндогенных гонадотропинов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) — и крайне низкой эстрогенной активностью.
- II — **нормогонадотропная** аменорея. При этом состоянии у пациенток сохраняется эстрогенная активность, а уровни гонадотропинов соответствуют **референсным параметрам** (преимущественно СПКЯ, врождённая дисфункция коры надпочечников [ВДКН]).
- III — **гипергонадотропная аменорея**. В эту группу включены пациентки с недостаточностью функции яичников, для которых характерны низкая эстрогенная активность и **высокие показатели гонадотропинов**.

Появление на приёме пациентки с жалобами на нерегулярные менструации или их полное отсутствие — повод для **тщательной дифференциальной диагностики**. Начинать следует со сбора акушерско-гинекологического анамнеза:

- возраст менархе, особенности становления менструальной функции, а также время появления вторичных половых признаков;
- продолжительность кровотечений и межменструального интервала;

* Некоторые специалисты, в том числе эксперты Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), считают целесообразным выделить гиперпролактинемию в отдельную группу овариальной дисфункции.

Калейдоскоп классификаций

При определении типа аменореи фокус внимания должен быть направлен на наличие или отсутствие **самостоятельных менструаций*** в анамнезе.

- **Первичная аменорея** — отсутствие менструаций* в возрасте 15 лет при наличии вторичных половых признаков (или через 3 года после телархе), а также если в 13 лет у пациентки нет вторичных половых признаков и менструаций.

- **Вторичная аменорея** — отсутствие менструаций в течение 6 мес при ранее нерегулярном менструальном цикле или 3 мес у пациенток с указанием в анамнезе на регулярный ритм менструаций. Следует отметить, что наиболее часто акушер-гинеколог сталкивается именно с этим вариантом аменореи (в структуре нарушений репродуктивной функции — 10–15%)¹.

Аменорею классифицируют также по уровню поражения:

- центральная (нарушения на уровне гипоталамуса и экстрагипоталамических структур);
- гипофизарная;
- яичниковая;
- маточная.

* В эту группу нельзя включать пациенток, у которых ранее была хотя бы одна скудная самостоятельная менструация.

- выраженность кровопотери (умеренная, сильная, «мажущие» выделения);
- количество беременностей, их течение и исход;
- перенесённые или текущие заболевания органов малого таза;
- операции на половых органах (причины, объём вмешательств и отдалённые результаты).

Не менее важно на старте диагностических мероприятий активно искать и находить **иные симптомы**. Врач может сделать обоснованные выводы о наиболее вероятной причине нарушений ритма менструаций, исходя из совокупности данных: наличия олигоменореи или аменореи и клинических признаков каких-либо заболеваний. Вместе взятые, они позволяют установить предварительный диагноз, назначить необходимые исследования и предупредить выполнение лишних диагностических тестов. Отметим наиболее яркие маркёры патологических состояний.

- Гирсутизм — довольно типичное проявление **гиперандрогении** (СПКЯ, ВДКН), часто сочетающееся с акне, несколько реже — с алопецией и себореей. Помимо внешних проявлений, пациентки могут предъявлять жалобы на бесплодие или привычное невынашивание беременности. При чрезмерно быстром появлении клинических симптомов **андрогенной дермопатии** и их выраженности, развитии аменореи у женщин с ранее нормальным менструальным циклом необходимо **исключить андрогенпродуцирующую опухоль** надпочечников или яичников. Однако следует помнить, что избыточный рост волос

может быть также при нормальном уровне андрогенов вследствие повышенной чувствительности волосяных луковиц к этим гормонам (идиопатический гирсутизм).

- Причиной нарушения менструального цикла может быть **гиперпролактинемия**, а галакторея — возможный, но далеко не обязательный симптом этой эндокринной проблемы. Всем пациенткам с доказанной гиперпролактинемией выполняют МРТ головного мозга с шагом томографа 2—3 мм или КТ с высоким разрешением, чтобы исключить пролактиному¹. Стимулировать выработку гормона могут также препараты, влияющие на обмен дофамина (нейролептики, трициклические антидепрессанты и др.), вот почему важно уделить внимание и «лекарственному анамнезу».

Обратная сторона медали

В основе **функциональной гипоталамической аменореи** — разновидности ановуляторного менструального цикла — лежит нарушение импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В качестве одной из наиболее распространённых причин выступает воздействие психологических стрессоров. В этот период чрезмерный выброс адренокортикотропного гормона усиливает синтез кортизола корой надпочечников, что по механизму обратной связи **угнетает выработку ГнРГ** и, соответственно, ЛГ и ФСГ.

Даже недолгое воздействие психологического стресса накладывает отпечаток на регулярность менструаций. Так, в период учебной сессии нередко девушки отмечают отсроченное начало менструального цикла. Классический пример продолжительного влияния отрицательных эмоций — аменорея военного времени.

Функциональная гипоталамическая аменорея — один из компонентов **женской атлетической триады**, другими её составляющими служат нарушения пищевого поведения (нервная анорексия, булимия) и потеря костной массы. Этот комплекс симптомов характерен для тех, кто поддерживает определённые физические параметры для достижения профессиональных успехов (спортсменки, балерины).

Выжидательная тактика при ведении таких пациенток **недопустима**. Женщины с длительно текущей функциональной гипоталамической аменореей имеют достоверно более низкую минеральную плотность костной ткани, чем у здоровых соотечественниц. Они подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и урогенитальных расстройств из-за отсутствия протективного действия эстрогенов.

Психо- и диетотерапия, коррекция массы тела, снижение интенсивности тренировок способствуют восстановлению ритма менструаций, помогают предупредить дальнейшую потерю минеральной плотности костной ткани. Тем, кто не хочет или не может отказаться от привычного образа жизни и физических нагрузок, необходимо назначить циклическую заместительную гормональную терапию (несмотря на молодой возраст) или КОК.

■ **Преждевременную недостаточность яичников** можно подозревать при симптомах эстрогендефицита у женщин до 40-летнего возраста. Приливы, снижение либидо, атрофические изменения слизистой оболочки влагалища и кожи с высокой долей вероятности говорят о раннем угасании функции яичников. Однако выраженность клинических проявлений различна, кроме того, они могут быть непостоянными, особенно в начале заболевания. Именно поэтому гормональное обследование и **окончательный диагноз** зачастую отсрочены: 23–50% пациенток отмечают, что, прежде чем получить верное заключение о причинах нарушений, им пришлось обращаться к нескольким специалистам на протяжении **более 2 лет**^{10,11}.

■ **Нигроидный акантоз** — гиперпигментация в области кожных складок, шеи, подмышечных впадин и паховой области — клинически значимый маркер инсулинорезистентности, которую нередко отмечают у пациенток с СПКЯ.

Тщательный сбор анамнеза и внимательный клинический осмотр определяют дальнейший диагностический поиск. Принципиальным моментом служит **исключение физиологических причин** нарушения ритма менструаций (подростковый возраст, беременность, послеродовой период, лактация, пери- и постменопауза). Уточнить характер нарушений возможно при помощи гормонального обследования.

Что следует оценивать?

Сроки **гормонального обследования** и его объём зависят от клинической ситуации:

■ пациенткам с аменореей забор крови проводят на любой день (при вторичной форме заболевания — после исключения овуляции и овариальных кист по результатам УЗИ*);

■ при длительности менструального цикла более 30 сут — до 7-го дня;

■ при длительности менструального цикла менее 26 сут — на 2–3-й день;

■ при индуцированном менструальном цикле — на 3–5-й день.

Установить причину нарушений обычно позволяет определение уровней ФСГ, ЛГ, тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина. У некоторых пациенток (например, позднего репродуктивного возраста или у женщин с бесплодием) целесообразно также уточнить концентрацию эстрадиола и антимюллера гормона (АМГ), чтобы оценить овариальный резерв.

При клинических признаках андрогензависимых дермопатий определяют уровни общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (для расчёта индекса свободных андрогенов), или свободного тестостерона, а также дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерона).

Подтвердить наличие овуляции возможно при помощи исследования уровня прогестерона. Для этого концентрацию гормона определяют в крови через 5–7 дней после предполагаемого выхода ооцита из фолликула или за 5–7 дней

* Если у пациенток визуализированы кисты в яичниках или подтверждена овуляция по УЗИ, необходимо дожидаться самостоятельной менструации или стимулировать менструальноподобную реакцию при помощи гестагенов. В этих случаях гормональное обследование выполняют на 3–5-й день цикла.

до ожидаемой менструации: о вероятной овуляции свидетельствует значение 10 нмоль/л и выше.

Однако необходимо учитывать, что прогестерон вырабатывается не в постоянном, а пульсирующем режиме. Эта особенность обуславливает его **высокую вариабельность** в течение суток, затрудняет диагностику недостаточности лютеиновой фазы цикла, а также делает однократное определение концентрации гормона неинформативным. О хронической ановуляторной дисфункции свидетельствует низкий уровень прогестерона в двух из трёх циклов подряд.

Отнести пациенток в **I классификационную группу В03** правомочно на основании снижения уровней ФСГ и эстрадиола.

- Первичный вариант гипогонадотропной аменореи чаще всего обусловлен функциональными нарушениями, изолированным дефицитом ГнРГ (идиопатический [до 70%], у остальных — как проявление различных генетических синдромов [Кальмана, Прадера—Вилли и др.]), гораздо реже причиной служит опухоль ЦНС. В случае первичной ановуляции, особенно при наличии стигм дизэмбриогенеза и задержки полового развития, следует обязательно выполнить **кариотипирование**.

- Вторичный может быть следствием нервной анорексии, поражения гипофиза при системных болезнях, а также его послеродового некроза (синдром Ши-хана).

Наблюдать женщин с гипогонадотропной аменореей необходимо в содружестве с другими специалистами. Ведение этой когорты больных в зависимости от клинической ситуации входит в сферу ответственности акушеров-гинекологов, эндокринологов, медицинских генетиков, нейрохирургов и психологов.

Уточнить характер нарушений при большом количестве нормогонадотропных состояний **II группы по классификации В03**, когда уровень ФСГ не претерпевает выраженных изменений, помогают другие гормоны. Например, при СПКЯ возможно повышение концентрации ЛГ*, а также уровня тестостерона. Однако при чрезмерном росте последнего (в 2—3 раза выше нормы) необходимо исключить андрогенпродуцирующее новообразование, о гиперандрогении опухолевого генеза свидетельствуют также высокие показатели ДГЭА-С.

Повышение концентрации тестостерона может быть не только при СПКЯ, но и у пациенток с неклассической формой ВДКН. Для дифференциальной диагностики этих заболеваний рекомендуют определять уровень 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови рано утром. Базальные концентрации менее 6 нмоль/л (2 нг/мл) исключают наличие ВДКН, а 30 нмоль/л (10 нг/мл) и более — подтверждают диагноз. Если результаты пограничны — 6—30 нмоль/л (2—10 нг/мл), то для подтверждения диагноза выполняют генетическое исследование на наличие мутаций в гене *CYP21*, кодирующем фермент стероидогенеза — 21-гидроксилазу, недостаточность которой ведёт к ВДКН.

Изменение уровня ТТГ обязывает направить пациентку к эндокринологу. Детальное обследование для уточнения заболеваний щитовидной железы назначает именно он, в его же компетенции — подбор необходимой терапии. Совместно с эндокринологом наблюдают и женщин с **синдромом гиперпролактинемии**, исключить который при нарушении менструального цикла нужно обязательно. При высокой

* Этот признак, как и оценка соотношения ЛГ и ФСГ, не входит в современные диагностические критерии СПКЯ.

Маточная форма аменореи

Причиной нарушений менструального цикла может быть синдром Ашермана. Нормальные результаты гормонального обследования и указания в анамнезе на **внутриматочные вмешательства** или эндометрит служат подсказкой для клинициста. Для подтверждения диагноза нужно выполнить пробы с гестагенами и эстроген-гестагенами.

- **Проба с гестагенами** позволяет понять, достаточен ли уровень собственных эстрогенов у пациентки для роста эндометрия. При положительном результате в ответ на 10-дневный приём любого гестагена женщина отмечает **менструальноподобное кровотечение**. Если в течение 14 дней после отмены препарата ожидаемой реакции нет, следует думать о гипозестрогении либо о внутриматочных/внутрицервикальных синехиях. При отрицательной пробе переходят к следующему диагностическому шагу — тесту с **эстрогенами и гестагенами**.

- Её выполняют при помощи заместительной гормональной терапии в течение 3—4 нед. О положительном результате свидетельствует менструально-подобная реакция: её появление говорит о **гипозестрогении** у пациентки. При **отрицательной пробе** прибегают к гистероскопии.

концентрации пролактина (что, кстати, может быть вторично на фоне гипотиреоза) изменяется пульсирующая секция ГнРГ, а это в свою очередь обуславливает торможение фолликулогенеза и ановуляцию.

Преждевременную недостаточность яичников (**III классификационная группа В03**) подтверждают повышенные значения ФСГ (25 МЕ/мл и более), выявленные дважды с интервалом 4 нед наряду со снижением концентрации эстрадиола. После верификации диагноза необходимо дообследовать женщину для уточнения вероятной причины заболевания (аутоиммунный вариант или генетические нарушения). В лечение таких пациенток включают заместительную гормональную терапию, а преодоление бесплодия требует программы ЭКО с донацией ооцитов.

Инструментальное обследование

В отличие от широкого набора лабораторных тестов, **инструментальные методы** диагностики, используемые при нарушении менструального цикла, немногочисленны: УЗИ, МРТ, гистероскопия. УЗИ органов малого таза пациенткам с аменореей выполняют в любой день. Оно позволяет выявить заболевания матки и яичников, уточнить состояние эндометрия и оценить **фолликулярный запас**. Подсчёт количества антральных фолликулов (КАФ) наряду с определением уровня АМГ обладает высокой специфичностью и чувствительностью для оценки овариального резерва. Снижение КАФ и АМГ характерно для истощения яичников, повышение этих параметров — для СПКЯ.

Для выявления пороков развития органов малого таза может потребоваться МРТ. К этому методу исследования прибегают также для визуализации опухолевых поражений головного мозга и структурных аномалий ЦНС. Гистероскопию назначают при подозрении на маточную форму аменореи.

Внешний облик и внутренний мир

Особой разнородностью «представителей» отличается II группа по классификации ВОЗ, а **неизменный лидер** среди всех включённых в неё патологических состояний — СПКЯ (около 80%)¹². Прежде этот синдром считали редким и малосимптомным, нарушающим исключительно менструальную и репродуктивную функции. Сейчас ситуация в корне изменилась: есть чёткое понимание, что это патологическое состояние распространено (практически **каждая десятая женщина** репродуктивного возраста) и имеет множество проявлений. Осталось прежним одно: невзирая на системность метаболических изменений, лечение СПКЯ — компетенция акушера-гинеколога.

Тем не менее у женщин с СПКЯ нередко **нет точного диагноза**, и связано это с тем, что акушеры-гинекологи зачастую формулируют его лишь при одновременном наличии всех трёх Роттердамских критериев:

- гиперандрогении (клинической или биохимической);
- олиго- или ановуляции;
- поликистозной морфологии яичников по УЗИ.

Однако для диагностики СПКЯ достаточно двух из трёх Роттердамских критериев¹³. В зависимости от комбинации признаков описаны **четыре фенотипа заболеваний**.

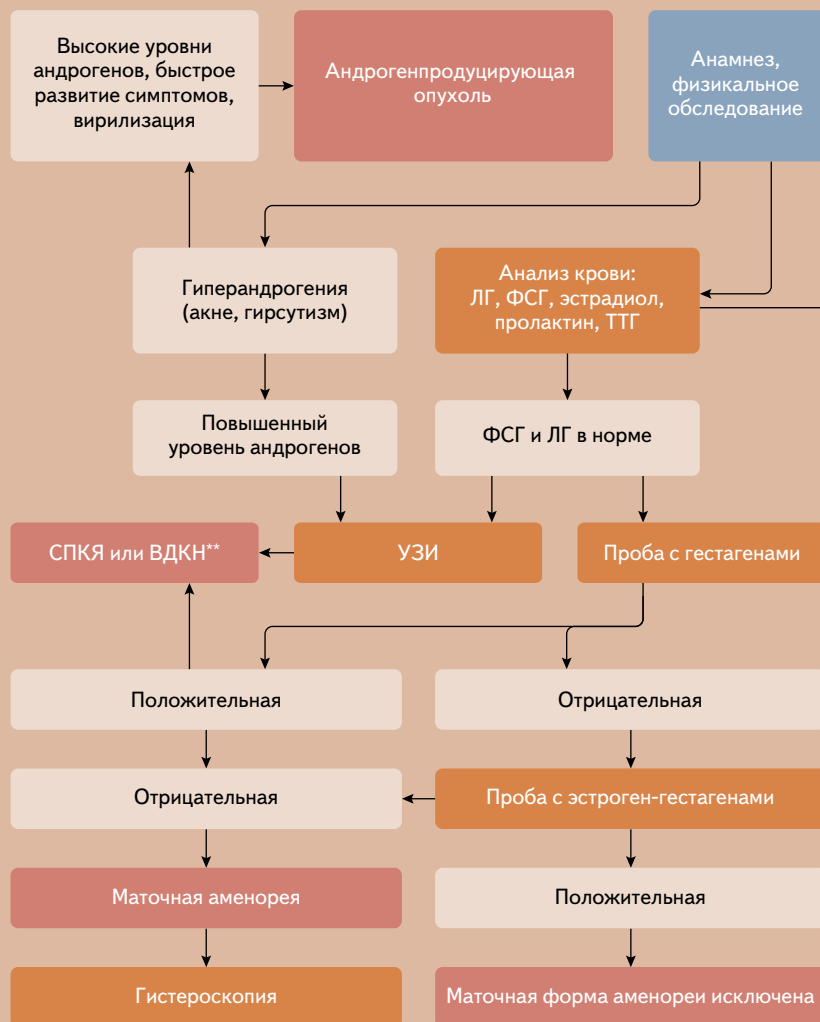
1. Пациентки с наличием всех Роттердамских критериев.
2. Женщины с клиническими симптомами и биохимическими маркерами гиперандрогении, нарушениями менструального цикла без соответствующей УЗ-картины.
3. Пациентки с УЗ-признаками СПКЯ и нарушениями менструального цикла без гиперандрогении.
4. Женщины с гиперандрогенией и поликистозной структурой яичников без нарушения менструального цикла.

Таким образом, у пациентки с овуляторной дисфункцией и поликистозными яичниками по данным УЗИ диагноз СПКЯ может быть установлен, даже если **признаков гиперандрогении нет**. Это справедливо и в отношении «овуляторного» фенотипа СПКЯ. Как правило, в этом случае наблюдают позднюю овуляцию с **удлинением менструального цикла** до 33–35 сут.

Как уже отмечено выше, связанные с СПКЯ нарушения **выходят далеко** за рамки менструальной дисфункции, андрогенной дермопатии или бесплодия. Результаты исследований красноречиво демонстрируют, что вероятность **сахарного диабета**, дислипидемии, ожирения, артериальной гипертензии, депрессии, неалкогольной жировой болезни печени, **рака эндометрия**, сердечно-сосудистых катастроф у пациенток с СПКЯ увеличена в разы¹⁴. При этом повышенная опасность сопутствующих заболеваний характерна не только в репродуктивном возрасте, она сохраняется и в постменопаузе.

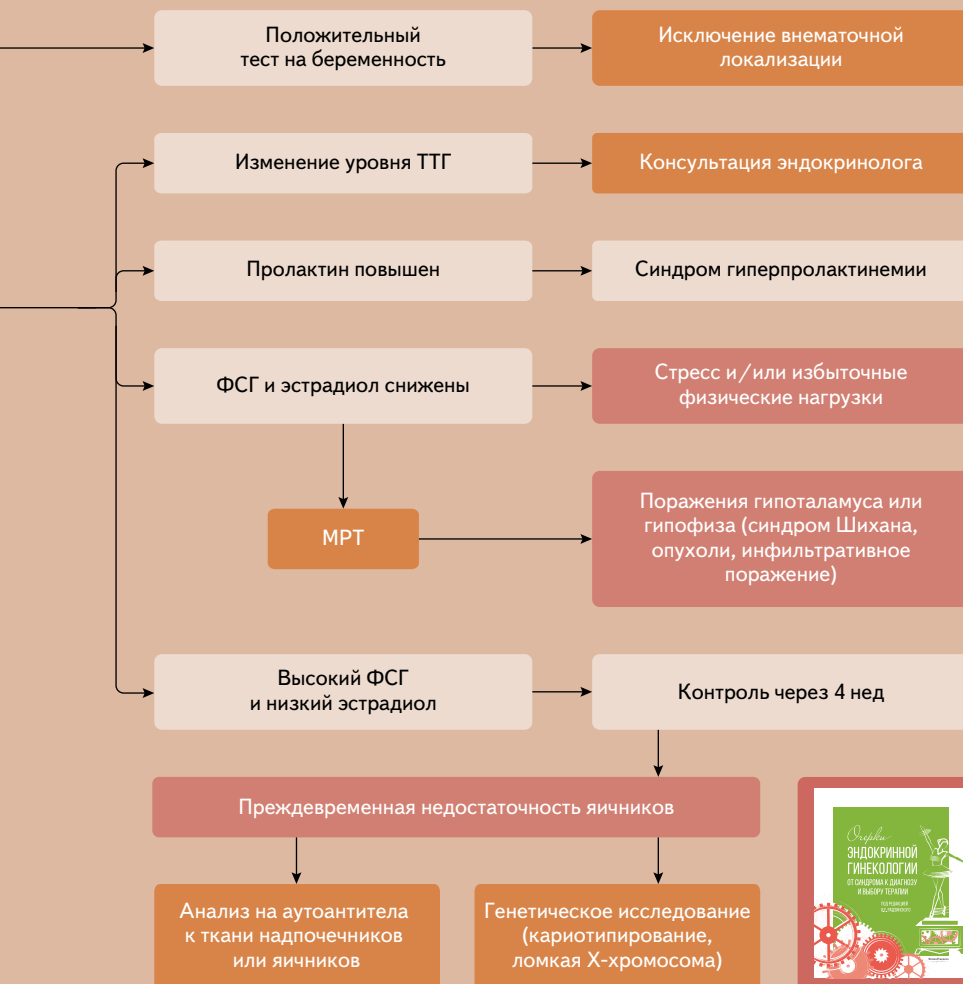
ШАГ ЗА ШАГОМ

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕ*



* Подробные алгоритмы диагностического поиска, схемы лечения пациенток с нарушениями менструального цикла приведены в книге В.Е. Радзинского, М.Б. Хамошиной, О.А. Раевской и др. «Очерки эндокринной гинекологии» (2020).

** В пользу ВДКН свидетельствует высокий уровень 17-ОН-прогестерона (30 нмоль/л и более), при пограничных значениях (6–30 нмоль/л) следует определить наличие мутаций в гене *CYP21*.



ВЫВОД: Последовательное исключение возможных причин аменореи начиная с самых распространённых позволит сократить время обследования и минимизировать затраты.

[Связанные с СПКЯ нарушения выходят далеко за рамки менструальной дисфункции и андрогенной дермопатии. Согласно результатам исследований, вероятность сахарного диабета, рака эндометрия, сердечно-сосудистых катастроф у пациенток с СПКЯ увеличена в разы.]

Что это означает для клиницистов? Пациентки с СПКЯ требуют повышенного внимания из-за высокого риска ассоциированных патологических состояний. Акушер-гинеколог — зачастую **единственный специалист**, к которому обращаются женщины с СПКЯ, поэтому именно ему следует выявлять сопутствующие симптомы, в том числе психоэмоциональные, и направлять больных к узким специалистам.

Некоторые исследователи отмечают, что **психологические «воздействия»** СПКЯ могут даже **превосходить риски** других сопутствующих состояний. Для молодых пациенток с СПКЯ вопросы начала половой жизни, поиска партнёра и создания семьи очень актуальны. Факторы, отрицательно влияющие на внешность или женственность, а также ставящие под угрозу фертильность, — источник сильного беспокойства.

Депрессия и тревожность широко распространены среди женщин с СПКЯ. В 2011 году зарубежные авторы отметили **4-кратное увеличение риска депрессии** (ОШ 4,09; 95% ДИ 2,62–6,41; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой даже после корректировки на ИМТ¹⁵. Наиболее частыми симптомами были ежедневная утомляемость и нарушение сна, изменение аппетита и потеря интереса к повседневной деятельности. Сходные итоги были получены в 2017 году: у женщин с СПКЯ вероятность депрессии и тревожных расстройств достоверно выше (ОШ 3,25; 95% ДИ 1,73–6,09 и ОШ 6,30; 95% ДИ 1,88–21,09 соответственно). Таким образом, оценка психоэмоциональных симптомов, качества жизни женщин с СПКЯ имеет важное значение при ведении этих пациенток¹⁶. Это же отмечают российские эксперты, рекомендуя проводить **скрининг тревожно-депрессивных расстройств**¹⁷.

Следует отметить, что единого мнения о лечении СПКЯ нет, поскольку этиология заболевания остаётся **до конца не ясной**. Терапию подбирают на основании клинических проявлений и задач, поставленных пациенткой. В настоящее время она направлена на облегчение симптомов (подавление чрезмерной секреции андрогенов), коррекцию менструальной дисфункции и сопутствующих нарушений, защиту эндометрия или преодоление бесплодия.

Начинать следует с **терапевтической модификации образа жизни** — соблюдения диеты, целенаправленного снижения массы тела (у пациенток с ожирением) и повышения физической активности. Первая линия медикаментозной терапии гипсутизма, акне и нарушений менструального цикла у пациенток, не планирующих беременность, — комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие гестаген с антиандрогенным эффектом, в том числе низкодозированные КОК. Эффективность этих препаратов у пациенток с СПКЯ обусловлена множеством воздействий:

- снижением секреции ЛГ;
- подавлением избыточного синтеза андрогенов;
- уменьшением риска рака эндометрия;

- антидепрессивным действием (подтверждено у КОК с хлормадинона ацетатом)¹⁸.

КОК обеспечивают коррекцию менструального цикла и **эффективно уменьшают** клинические проявления гиперандрогении при СПКЯ. Тяжёлые случаи гирсутизма и акне необходимо корригировать вместе с эндокринологом и дерматокосметологом. Таким пациенткам целесообразно также рекомендовать косметические процедуры для удаления волос (например, фототрицицию или электролиз).

При лабораторно подтверждённой инсулинорезистентности к терапии можно подключить метформин. Действующий гайдлайн допускает его использование у пациенток с СПКЯ для коррекции метаболических нарушений. Однако следует учитывать, что назначение метформина возможно только **после согласия женщины**¹⁷. Препарат применяют в составе комплексного лечения, а при наличии противопоказаний к гормонотерапии используют в качестве средства второй линии у женщин с СПКЯ и нерегулярным менструальным циклом.

К перспективным направлениям в лечении СПКЯ учёные относят приём пробиотиков и синбиотиков, витамина D, инозитола, ω -3-ПНЖК, антиоксидантов — они позволяют уменьшить выраженность гиперандрогении и метаболических изменений^{19–21}, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их эффективности.

От теории к практике

Каждый день на приёме у акушера-гинеколога оказываются женщины с жалобами на **нарушения менструального цикла**. Выяснить, что стало пусковым механизмом этих проблем — непростая задача. Для того чтобы избежать ошибок при ведении таких пациенток, нужно **тщательно оценить** сопутствующие симптомы, собрать анамнез и составить диагностический план, опираясь на клинические рекомендации и выявленные при объективном осмотре отклонения, а также грамотно интерпретировать результаты анализов. Рассмотрим несколько примеров из практики.

Клинический случай №1

Пациентка В., 22 года, обратилась с жалобами на нерегулярный менструальный цикл.

С менархе (16 лет) отмечает задержки менструаций до 60–90 дней. Со слов пациентки, ранее не обследовалась. Половая жизнь с 18 лет. В качестве контрацепции использует прерванный половой акт и барьерные методы, беременность не планирует. Экстрагенитальные заболевания отрицает, наследственность отягощена: сахарный диабет 2-го типа у бабушки.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 168 см, масса тела 53 кг, ИМТ 18,9 кг/м², АД 125/80 мм рт.ст., пульс 83 в минуту; усиленный рост стержневых волос на молочных железах, по передней линии живота.

Результаты **УЗИ органов малого таза:** М-эхо 4 мм, объём правого яичника 16 см³, левого — 14 см³, в каждом визуализировано более 10 фолликулов диаметром 5–6 мм.

Результаты анализов. ФСГ 5,2 МЕ/л, ЛГ 8,8 МЕ/л, эстрадиол 11 пг/мл, концентрации пролактина, ТТГ, тестостерона, ДГЭА-С, 17-ОН-прогестерона в норме.

Диагноз. СПКЯ (олигоановуляция, гирсутизм, поликистоз яичников по УЗИ).

Акушер-гинеколог назначил КОК с антиандрогенным эффектом (30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, «Белара») и рекомендовал выполнение перорального глюкозотолерантного теста.

Комментарий. Для СПКЯ характерна инсулинорезистентность, поэтому таким пациенткам в обязательном порядке выполняют пероральный глюкозотолерантный тест. Клиницист назначил препарат «Белара», руководствуясь его высокой терапевтической эффективностью, **низким риском тромбогенных нарушений**, а также метаболической «нейтральностью»: на фоне приёма КОК с хлормадинона ацетатом не отмечено негативного влияния на углеводный обмен.

Контрацептивы с высокой антиандрогенной активностью и минимальным компретирующим воздействием на свёртывающую систему крови наиболее оптимальны для пациенток с СПКЯ²². При планировании беременности нужно отметить КОК, определить наличие овуляции и при необходимости прибегнуть к её индукции.

Клинический случай №2

Пациентка В., 37 лет, обратилась с жалобами на отсутствие беременности в течение 2 лет, обильные болезненные менструации, укорочение менструального цикла до 20–23 дней в последние 6 мес.

Пациентка перенесла двустороннюю резекцию яичников по поводу эндометриоидных кист 1 год назад.

По результатам **УЗИ**: диффузно-гетерогенная эхоструктура матки, толщина М-эхо соответствует дню цикла, в правом яичнике визуализируется два фолликула и эндометриоидная киста диаметром 12 мм, в левом яичнике определяется один фолликул. Объём правого яичника 4,3 см³ (без учёта кисты), левого — 4 см³.

Результаты анализов. АМГ 0,42 нг/мл, ФСГ 12 МЕ/мл, ЛГ 6,7 МЕ/л, концентрации пролактина и ТТГ в норме. Дополнительно обследован партнёр пациентки — отклонений в спермограмме не выявлено.

Диагноз. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Аденомиоз. Эндометриоз правого яичника. Состояние после двусторонней резекции яичников по поводу эндометриоидных кист. Снижение овариального резерва. Вторичная дисменорея. Обильные и частые менструации. Поздний репродуктивный возраст.

Учитывая неэффективность оперативного лечения, поздний репродуктивный возраст, снижение овариального резерва, рекомендовано лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). После двойной стимуляции получено всего девять ооцитов. У четырёх blastocyst выполнили биопсию трофобласта. По данным преимплантационного генетического тестирования два эмбриона содержат эуплоидный набор хромосом.

В течение 3 мес пациентка получала диеногест. После переноса размороженного эуплоидного эмбриона наступила беременность, прогрессирует.

Комментарий. Согласно клиническим рекомендациям по эндометриозу (2020) и ВРТ (2019), проведение программы ВРТ при рецидиве эндометриоидной ки-

сты диаметром менее 3 см возможно^{23,24}. Выбор диеногеста обусловлен его влиянием на очаги эндометриоза: гестаген подавляет рост эндометриоидных кист и не влияет при этом на уровень АМГ²⁵.

Клинический случай №3

Пациентка Л., 28 лет, обратилась с жалобами на отсутствие менструаций в течение последних 4 мес.

В течение года увлекается спортом (тренируется 3–4 р/нед) и соблюдает диету, похудела на 9 кг. До настоящего времени нарушений менструального цикла не отмечала.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 170 см, масса тела 48 кг, ИМТ 16,6 кг/м², АД 110/85 мм рт.ст., пульс 74 в минуту; признаков акне и гирсутизма нет.

Результаты анализов. ЛГ 2,5 МЕ/л, ФСГ 3,2 МЕ/л, эстрадиол 25 пг/мл, концентрации пролактина и ТТГ в норме.

По данным **МРТ головного мозга** патологических образований не выявлено.

Диагноз. Вторичная аменорея. Гипогонадотропный гипогонадизм. Функциональная гипоталамическая аменорея.

Рекомендовано снижение интенсивности физических нагрузок, консультация психолога, диетолога (составление плана питания), увеличение массы тела, приём препаратов заместительной гормональной терапии на фоне восстановления веса. Повторный приём для оценки эффективности лечения акушер-гинеколог назначил через 5 мес.

Комментарий. Функциональная гипоталамическая аменорея потенциально обратима при восстановлении нормальной массы тела и уменьшении интенсивности физических нагрузок. При планировании беременности у таких пациенток (после достижения ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) возможна индукция овуляции при помощи препаратов гонадотропных гормонов, содержащих ФСГ и ЛГ.

Клинический случай №4

Пациентка Л., 25 лет, обратилась с жалобами на нерегулярный менструальный цикл, акне.

Задержка менструаций до 4 мес с менархе (13 лет), периодически укорочение циклов, половая жизнь с 19 лет. Беременностей не было, нуждается в контрацепции.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 165 см, масса тела 54 кг, ИМТ 19,8 кг/м², АД 122/85 мм рт.ст., пульс 77 в минуту; акне на лице.

Результаты анализов. Тестостерон 2,48 нмоль/л, 17-ОН-прогестерон 8,2 нмоль/л, других отклонений не зарегистрировано.

Результаты УЗИ органов малого таза: яичники мелкофолликулярной структуры, в каждом визуализируется более 12 фолликулов диаметром 5–6 мм.

Врач рекомендовал генетическое исследование на мутации 21-гидроксилазы для дифференциальной диагностики между СПКЯ и ВДКН. По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружена мутация в гене *CYP21*.

Диагноз. Врождённая дисфункция коры надпочечников, неклассическая форма (мутация гена *CYP21*). Вторичная аменорея.

Рекомендована консультация эндокринолога и приём КОК с антиандрогенным эффектом («Белара»).

Комментарий. Согласно клиническим рекомендациям по ВДКН (2016)²⁶, у женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности возможно назначение симптоматической терапии вместо глюкокортикоидов: КОК и/или антиандрогенов. В описываемом случае акушер-гинеколог назначил комбинированный препарат с хлормадинона ацетатом, включённый в отечественный протокол по ведению пациенток с ВДКН.

При планировании беременности необходимо отменить КОК и совместно с эндокринологом рассмотреть вопрос о назначении глюкокортикоидов (за исключением дексаметазона, который нельзя использовать во время беременности).



Лабораторная и инструментальная диагностика помогает акушеру-гинекологу выявить **истинную причину** нарушений менструального цикла в том случае, если они использованы «к месту», а их результаты интерпретированы правильно. Понимание механизмов регуляции менструального цикла, клиническая эрудиция и внимание к деталям играют ключевую роль в принятии **верного терапевтического решения**, которое способствует коррекции заболевания и предупреждает развитие осложнений. **SP**

Литература

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и др. Очерки эндокринной гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 576 с.
2. Wang Y.X., Arvizu M., Rich-Edwards J.W. et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: Prospective cohort study // *BMJ*. — 2020. — Vol. 371. — P. m3464. [PMID: 32998909]
3. Бесплодный брак. Версии и контраверсии / Под ред. В.Е. Радзинского. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 404 с.
4. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в РФ в 2019 году. — М., 2020. — С. 31.
5. Аменорея и олигоменорея: Проект клинических рекомендаций / Российское общество акушеров-гинекологов. — URL: <https://disk.yandex.ru/i/oATpZ0mtJ4l4dw> (дата обращения 14.04.2021)
6. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / FIGO menstrual disorders committee // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2018. — Vol. 143. — №3. — P. 393–408. [PMID: 30198563]
7. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* — 2018. — Vol. 33. — №9. — P. 1602–1618. [PMID: 30052961]
8. Bull J.R., Rowland S.P., Scherwitzl E.B. et al. Real-world menstrual cycle characteristics of more than 600,000 menstrual cycles // *NPJ Digit. Med.* — 2019. — Vol. 2. — P. 83. [PMID: 31482137]
9. Lunenfeld B., Insler V. Classification of amenorrhoeic states and their treatment by ovulation induction // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1974. — Vol. 3. — №2. — P. 223–237. [PMID: 4600605]
10. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause // *Fertil. Steril.* — 2016. — Vol. 106. — №7. — P. 1588–1599. [PMID: 27912889]
11. Nguyen H.H., Milat F., Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: Meeting the needs of women // *Aust. Fam. Physician.* — 2017. — Vol. 46. — №6. — P. 360–366. [PMID: 28609590]
12. Колода Ю.А., Раевская О.А., Мартынова М.А. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников с позиции клинических рекомендаций // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2020. — №4 (69). — С. 21–26.
13. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) / Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — №1. — P. 41–47. [PMID: 14688154]
14. Cooney L.G., Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health // *Fertil. Steril.* — 2018. — Vol. 110. — №5. — P. 794–809. [PMID: 30316414]
15. Dokras A., Clifton S., Futterweit W., Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 117. — №1. — P. 145–152. [PMID: 21173657]
16. Cooney L.G., Lee I., Sammel M.D., Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* — 2017. — Vol. 32. — №5. — P. 1075–1091. [PMID: 28333286]
17. Синдром поликистоза яичников: Клинические рекомендации. — М., 2016. — С. 34.
18. Huber J.C., Heskamp M.L., Schramm G.A. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: Analysis of data from four observational studies // *Clin. Drug Investig.* — 2008. — Vol. 28. — №12. — P. 783–791. [PMID: 18991472]
19. Jamilian M., Mansury S., Bahmani F. et al. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome // *J. Ovarian Res.* — 2018. — Vol. 11. — №1. — P. 80. [PMID: 30217229]
20. Shamasbi S.G., Ghanbari-Homayy S., Mirghafourvand M. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Nutr.* — 2020. — Vol. 59. — №2. — P. 433–450. [PMID: 31256251]
21. Zhang J., Bao Y., Zhou X., Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2019. — Vol. 17. — №1. — P. 67. [PMID: 31420039]
22. Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ: Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 24 с.
23. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: Клинические рекомендации. — М., 2018. — С. 170.
24. Эндометриоз: Клинические рекомендации. — М., 2020. — С. 60.
25. Muzii L., Galati G., Di Tucci C. et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: A prospec-

tive evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain // Gynecol. Endocrinol. — 2020. — Vol. 36. — № 1. — P. 81–83. [PMID: 31304853]

26. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врождённой дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте: Клинические рекомендации. — М., 2016. — С. 28.

Научно-практическое издание

Колода Юлия Алексеевна, **Раевская** Ольга Анатольевна, **Яцышина** Дарья Владимировна

НАЙТИ ИГОЛКУ В СТОГЕ СЕНА

Дифференциальная диагностика дисфункции яичников

Информационный бюллетень

Под редакцией **В.Е. Радзинского**

Медицинский директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Ольга Анатольевна Раевская

Заместитель редакционного директора:

Хильда Юрьевна Симоновская

Научный эксперт: Сергей Александрович Дьяконов

Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Васильева,

Мария Кириченко, Ольга Еремеева

Руководитель группы дизайна: Латип Латипов

Препресс-директор: Нелли Демкова

Выпускающий редактор: Варвара Лосева

Вёрстка: Елена Григорьева

Корректоры: Елена Соседова, Эльнара Фридовская

Подписано в печать 20.05.2021. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 15 500 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций

«На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

Е-mail: info@praesens.ru, сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.

Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвёздная, д. 7А, оф. 3.



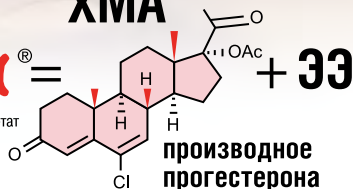
9 785907 218390



Фелара®

30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

ХМА



ПН 014429/01

**Контрацепция
с хлормадинона ацетатом –
производным прогестерона
с антиандрогенной активностью**

12[®] ЛЕТ

ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама