

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
ФГБОУ ВО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

СОГЛАСОВАНО

Ректор ФГБОУ ВО БГМУ
Член. корр. РАН
профессор В.Н. Павлов

« 24 » июля 2018 г.

**ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (ПМС)
ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРИЧЕСКОЕ
РАССТРОЙСТВО (ПМДР)**

Методические рекомендации

Уфа – 2018

УДК 618.17-008.8

ББК 57.125.6

П 71

Рецензент: доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Б.И. Медведев

Составители: доктор мед. наук, профессор В.А. Кулавский, канд. мед. наук Е.В. Кулавский, канд. мед. наук В.И. Беглов, канд. мед. наук А.М. Зиганшин, канд. мед. наук А. Л. Фролов.

Предменструальный синдром (ПМС), предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР): Методические рекомендации / сост. В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский, В.И. Беглов, А.М. Зиганшин, А. Л. Фролов. – Уфа: Башгосмедуниверситет, 2018. – 71 с.

В методических рекомендациях рассмотрены аспекты регуляции репродуктивной системы, этиопатогенез, клиника ПМС, ПМДР, современные принципы диагностики и обоснования системы лечебно-профилактических мероприятий.

Рекомендации предназначены для врачей акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, слушателей ИДПО, представляют интерес для врачей других специальностей.

УДК 618.17-008.8

ББК 57.125.6

П 71

© В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский,
В.И. Беглов, А.М. Зиганшин, А. Л.
Фролов, 2018

© Башкирский государственный
медицинский университет, 2018

Оглавление

Введение	4
Портрет молодой женщины в России XXI века	6
Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система	8
Функция гонадной оси	14
Биосинтез гормонов яичников.....	23
Предменструальный синдром (ПМС), предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР)	
Этиология и патогенез	30
Клиника и диагностика	32
Лечебные мероприятия	48
Стрессозависимые психовегетативные расстройства	58
Депрессивные расстройства у женщин	62
Рекомендуемая литература	70

Введение

Предменструальный синдром (ПМС) – циклический симптомокомплекс, возникающий в предменструальном периоде (за 10-12 дней до наступления менструации) и характеризующийся соматическими, нейропсихическими, вегетососудистыми, обменно-эндокринными нарушениями, отрицательно сказывающийся на привычном образе жизни и чередующийся с периодами ремиссии (продолжающимся не менее 7-12 суток), связанной с наступлением менструации. Синдром предменструального напряжения – наиболее тяжелая форма ПМС, проявляющаяся приступами гнева, раздражительности и сопровождающаяся внутренней напряженностью.

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) – тяжелая форма предменструального синдрома с преобладанием в клинической картине аффективной симптоматики.

Почти 30% фертильных женщин предъявляют жалобы на боли внизу живота и в молочных железах, отечность, депрессивное состояние, повышенную раздражительность, проявляющиеся в полной мере во вторую фазу менструального цикла и исчезающие в течение менструации. Данный синдром наблюдается у женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом. Возрастную зависимость ПМС надо трактовать осторожно. С возрастом меняется отношение женщины к самочувствию, увеличивается число посещений врача по поводу проблем, не связанных с беременностью, повышается ответственность и тревога за свое здоровье, и те симптомы которые в юности воспринимались как досадная помеха нормальной жизни становятся поводом для врачебного вмешательства. В результате получается, что ПМС встречается тем чаще, чем старше женщины и это приводит к недооценке негативной роли. Заболевания в формировании соматического, репродуктивного и психического здоровья у подростков.

Выявлена связь ПМС с высокой вероятностью развития послеродовой депрессии. Чаще возникает у женщин умственного труда, в конфликтных семьях и при злоупотреблении алкоголем. У жительниц городов, особенно мегаполисов данный синдром развивается чаще, чем у жительниц сельской местности, что подтверждает роль стресса в генезе болезни. В генезе ПМС определяющим является не уровень в организме половых гормонов, который может и быть нормальным, а неадекватная реакция женского организма на физиологические их

колебания в течение менструального цикла, однако следует отметить наиболее частые причины нейроэндокринной дисфункции, имеющее значение в развитии предменструальных расстройств.

Эстрогены и прогестерон оказывают значительное воздействие на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственных за эмоции и поведение. Эффект половых гормонов может иметь противоположный характер. Эстрогены воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы, оказывают возбуждающее действие и положительно влияют на настроение.

Прогестерон, точнее его активные метаболиты, воздействуя на ГАМК-эргические механизмы, оказывают седативный эффект, что у некоторых женщин может привести к развитию депрессии в лютеиновую фазу цикла.

ПМС может усугубиться под влиянием неблагоприятных внешних воздействий. У женщин, страдающих ПМС, появляются межличностные проблемы, возникают конфликтные ситуации в семье, на работе, с друзьями. Часто у них снижаются самооценка, самоуважение, повышается обидчивость, учащаются разводы, случаи потери работы, аварии при вожении транспорта.

Для профилактики ПМС следует регулярно заниматься физическими упражнениями, формировать устойчивость к стрессовым ситуациям, по возможности избегать резких кратковременных смен климата, аборты. Широкое использование гормональных препаратов, в частности, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) способствует снижению частоты ПМС. Следует помнить, что многообразие симптомов предменструального синдрома определяет вероятность его мимикрии под любое соматическое, эндокринное или психическое заболевание. Кроме того, ПМС может ухудшить течение хронического заболевания. Дифференциальная диагностика всегда требует участия смежных специалистов.

«Где то знание, которое затерялось в информации?»
Томас Стернз Элиот, Судьба

Портрет молодой женщины в России XXI века

В мире полном дел, женщины
нуждаются в особом внимании...

- С 60-х годов прошлого века в России нарастали темпы снижения рождаемости, достигнув максимума к началу третьего тысячелетия. В 2013 году этот угрожающий тренд, казалось, развернулся, однако «русский крест» так и был использован для старта позитивных перемен.
- В ближайшие десятилетия убыль российского населения продолжится и может быть компенсирована за счет мигрантов, если жизненные приоритеты наших соотечественниц будут идти в разрез с демографической политикой правительства, в обществе аборт считают доступным методом планирования семьи, а уровень здоровья молодых женщин прогрессивно падает.
- Понятие «женское здоровье» – традиционно ассоциируется с внешней красотой и успешным деторождением – действительно, природа создала все условия, чтобы женщина детородного возраста была привлекательна и фертильна.
- Сегодня РФ занимает 9-е место по численности населения после Китая, Индии, США, Индонезии, Бразилии, Пакистана, Бангладеш, Нигерия, а к 2050 году по прогнозу ООН, Россия опустится на 18-е место. Разработка и реализация концепции «Репродуктивное здоровье семьи» уже начата. Официальная статистика демонстрирует быстроту числа онкологических больных, распространенность злокачественных новообразований в 2016 достигла 2403,5 на 100 тыс. населения, на 39% больше, чем всего 10 лет назад. Однако показатель активного выявления раков визуализируемых локализаций на I и II стадиях остается низким – менее половины.
- В конце второго десятилетия XXI века россияне по-прежнему часто (и этот показатель не снижается или снижается крайне медленно) умирают от новообразований – второй по распространенности причины смерти наших соотечественников. При этом 10% всех злокачественных опухолей первично локализованы в репродуктивной системе.
- Несмотря на позитивную динамику выживаемости, крайне быстротечными остаются овариальные раки: при них годовая летальность составляет 22%. И хотя указанный показатель значительно ниже для

новообразований шейки матки (14,6%), эндометрия (8,6%) и молочных желез (6,4%), надо помнить, что и в этих случаях речь идет о десятках жизней.

- В целом «портрет эпохи» можно обозначить следующими штрихами:
 - уровень депопуляции сохраняется;
 - уровень репродуктивного потенциала страны низкий;
 - большинство наступивших беременностей у россиянок любого возраста – непланируемые/нежеланные;
 - гинекологические заболевания, в том числе репродуктивно значимые, требующие своевременного лечения, широко распространены;
 - частота повторных оборотов, невынашивание беременности, в том числе у молодых и не рожавших женщин, кормящих матерей высока;
 - проабортная культура, низкая осведомленность о контрацепции и гормонофобия критически перегружают «корабль репродуктивного потенциала россиянок», опуская ватерлинию кромки воды.
- Как же выглядит «портрет молодой женщины» в России XXI века:
 - страдает экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, в том числе инфекционно-воспалительными;
 - не признает авторитета и не приучена обращаться к врачам по вопросам профилактики, включая гинекологические заболеваний;
 - чрезмерно ориентированы на мнение партнера, что, впрочем, характерно для всех соотечественниц;
 - материально и социально зависима;
 - имеет вредные привычки;
 - отличается рискованной сексуальной поведением;
 - беспечно относится к аборту (как к способу регулирования рождаемости);
 - слабо информирована о методах предупреждения нежеланной беременности, боится принимать гормональные средства, заблуждается на счет осложнений, связанных с ними, надеется на презерватив, прерванный половой акт, календарный метод или (что еще хуже), вовсе не применяет контрацепцию.
 - средний возраст коитархе россиянок – 16 лет, когда происходит сексуальный дебют у 36% женщин, чуть менее трети девушек (около 30%) «аттестат половой зрелости» получают раньше;

- первенца современницы рожают в возрасте 28,8 лет, при этом половую жизнь до 17 лет начинают 2/3 подростков, с момента контакта до желанного материнства проходит более 10 лет; и все это время контрацепция может быть неадекватной или вовсе отсутствовать, итог – первая беременность в ювенальном возрасте наступает у каждой четвертой женщины (24,4%); плюс ко всему до наступления совершеннолетия четверть сексуально активных девушек успевают поменять трех и более половых партнеров, ничуть не отставая по этому показателю от 35-40 летних россиян;
- сохранение «случайной» беременности у юных женщин – риски не вынашивания, преждевременных родов, рождения маловесных детей, аномалии родовой деятельности, родовых травм;
- раннее материнство – неблагоприятное влияние на здоровье, социальный статус, перспективу женщины и ее ребенка.
- Получается своего рода «вилка»: с одной стороны, мы хотим, чтобы в нашей стране частота аборт была низкой, а рождаемость высокой, с другой этой цели невозможно достичь за счет сохранения беременности у подростков, которые сами еще вчера были детьми.

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система

- Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система функционирует по принципу обратной связи:
 - выделяют длинную и короткую петли обратной связи;
 - механизм обратной отрицательной связи проявляется тормозящим действием половых стероидных гормонов, в первую очередь эстрогенов, на секрецию гонадолиберина гипоталамусом (длинная петля);
 - снижение эстрадиола в крови ниже 100 пмоль/л в результате, например, овариэктомии или разрушения фолликулярного аппарата яичников приводит к резкому повышению гонадотропинов в крови;
 - примером короткой петли отрицательной обратной связи является снижение секреции гонадолиберина гипоталамусом под воздействием гонадотропинов;
 - наряду с этим существует ультракороткая обратная связь, когда избыток гормона тормозит его же секрецию;
 - принципиальным отличием саморегулирующей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы является функционирование

- так называемой положительной связи между яичником и гипофизом, когда повышение уровня эстрогенов не тормозит, а стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом;
- положительная и отрицательная обратные связи функционируют одновременно;
- положительная обратная связь начинает работать при повышении уровня эстрадиола в крови до 500-800 пмоль/л обычно на 12-й день менструального цикла и функционирует в течение 2 дней;
- механизм положительной обратной связи является необходимым условием роста доминантного фолликула;
- именно с ним связан овуляторный пик гонадотропинов и овуляция;
- положительная обратная связь реализуется на уровне гипофиза, отрицательная – на уровне гипоталамуса.
- Секреция гонадотропинов гипофизом:
 - имеет дискретный характер в соответствии с цирхоральным (почасовым) ритмом секреции гонадолиберина гипоталамусом;
 - каждому импульсу гонадолиберина соответствует кратковременный подъем уровня ЛГ и, в меньшей степени ФСГ в крови;
 - так формируются волны гонадотропинов порядка – цирхоральные, почасовые изменения гонадотропинов, определяющие их базальный уровень в крови.
- Выброс гонадолиберина в портальную систему гипофиза:
 - в фолликулярную фазу происходит 1 раз в 40-90 минут;
 - в лютеиновую фазу – один раз в 90-180 минут;
 - в течение нескольких минут после попадания в кровотоки гонадолиберин разрушается;
 - высвобождающий эффект гонадолиберина проявляется в течение нескольких минут посредством экзоцитоза и выделения гранул из клеток гипофиза;
 - связывание гонадолиберина с рецепторами гонадотропинов вызывает усиление синтеза и выделения в кровь гонадотропинов;
 - вследствие секреторного ответа на действие гонадолиберина содержание гонадотропинов в гонадотрофах временно снижается;
 - циркадные (суточные) изменения секреции гонадотропинов (волны второго порядка) выражены лишь в пубертатном периоде, когда ночные подъемы их уровня в крови приходится на парадоксальную фазу сна.

- Колебания уровня ФСГ и ЛГ в крови в течение менструального цикла:
 - колебания уровня ФСГ и ЛГ представляют собой волны третьего порядка;
 - базальное содержание ЛГ в крови колеблется от 3 МЕ/л до 15 МЕ/л, возрастает в предовуляторный период;
 - овуляторный пик достигает значений 20-80 МЕ/л;
 - продолжительность овуляторного пика составляет 48 часов, причем овуляция происходит через 24-36 часов от начала подъема ЛГ в крови;
 - базальный уровень ФСГ варьирует у здоровых женщин от 1,5 МЕ/л до 10 МЕ/л;
 - его овуляторный подъем менее выражен и составляет 10-15 МЕ/л.
- Уровень половых стероидных гормонов в крови в течение менструального цикла:
 - колебания уровня гормонов в соответствии с фазой менструального цикла;
 - в первые дни цикла содержание эстрадиола (наиболее биологически активного эстрогена) в крови низкое (120-150 п/моль/л);
 - в дальнейшем с ростом доминантного фолликула его уровень в крови постепенно повышается и с 10-11-го дня менструального цикла начинается его предовуляторный подъем, достигающий 900-1500 п/моль/л;
 - в лютеиновую фазу содержание эстрадиола в крови приблизительно соответствует середине фолликулярной фазы (300-400 п/моль/л) и резко снижается за день до менструации (в результате деструктивных изменений в желтом теле);
 - уровень прогестерона в фолликулярную фазу относительно низкий (1-4 нмоль/л);
 - после овуляции в связи с формированием желтого тела его уровень в крови быстро повышается, достигая 20-80 нмоль/л, а также резко снижается перед менструацией (до 1,5-2 нмоль/л);
 - предовуляторный подъем уровня эстрадиола в крови и повышение прогестерона в лютеиновую фазу цикла обусловлены секреторной активностью гормонопродуцирующих клеток только доминантного фолликула и возникающего из этих клеток желтого тела;
 - овуляторный тип гонадотропинов обусловлен повышением уровня эстрадиола в крови в соответствии с механизмом положительной обратной связи.

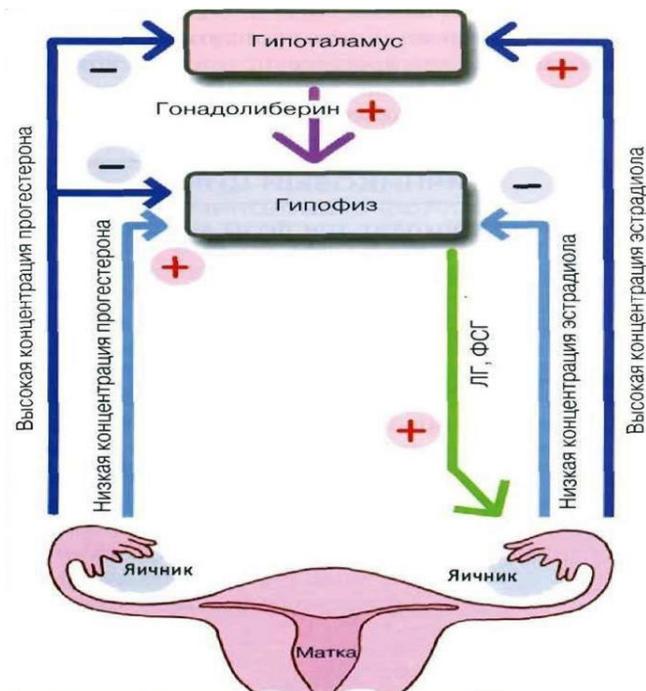


Рис. 1. Регуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

- Овуляция:
 - разрыв зрелого третичного фолликула с выбросом из него ооцита, окруженного лучистым венцом;
 - овуляция, как правило, происходит на 14-й день 28 дневного менструального цикла спустя 24-36 часов после начала овуляторного выброса ЛГ;
 - непосредственно перед овуляцией начинается фаза созревания первичного ооцита, сопровождающаяся возобновлением деления;
 - при первом делении созревания образуется вторичный ооцит с диплоидным содержанием ДНК;
 - вторичный ооцит сразу вступает во второе деление созревания, которое блокируется в метафазе, и выходит из фолликула.
- Развитие желтого тела:
 - вследствие дифференцировки клеток гранулезы и теки овулировавшего фолликула формируется желтое тело;

- стенки фолликула спадаются, образуя складки, а в просвете организуется сгусток крови, замещающийся в дальнейшем соединительной тканью;
- стадия пролиферации и васкуляризации желтого тела (активное размножение клеток гранулезы и теки с вращением капилляров);
- стадия железистого метаморфоза (образование зернистых лютеоцитов из гранулезных клеток и тека-лютеоцитов из внутренней теки);
- стадия расцвета желтого тела (активная функция желтого тела);
- стадия обратного развития (дегенеративные изменения лютеоцитов с замещением плотным соединительно-тканым рубцом).
- Процесс атрезии фолликулов:
 - в процессе атрезии всех стадий развития большое значение имеет апоптоз – программированная клеточная гибель под воздействием собственного лизосомального аппарата;
 - в клетках гранулезы и теки атретических фолликулов наблюдается экспрессия FAS – антигена, который связывает на поверхности клетки лиганд, запускающий механизм клеточной гибели;
 - мелкие (примордиальные, первичные преантральные) фолликулы, подвергаясь атрезии, полностью разрушаются и бесследно замещаются соединительной тканью;
 - при атрезии крупных (вторичных и третичных) фолликулов гибнут гранулезные клетки и ооцит, а клетки внутренней теки разрастаются, образуя эпителиоидные тяжи, похожие на тека-лютеоциты, активно синтезирующие стероидные гормоны.
- В отличие от ряда животных сезонные колебания гонадотропинов в крови (волна четвертого порядка) у человека не выражены.
- Волны пятого порядка охватывают изменения гонадотропинов в крови в течение жизни:
 - у новорожденных уровень гонадотропинов в крови несколько выше, чем у детей более старшего возраста;
 - затем вследствие высокой чувствительности гипоталамуса к подавляющему действию половых стероидных гормонов, уровень гонадотропинов в крови снижается и не превышает 1 МЕ/л вплоть до пубертатного периода;
 - в допубертатном периоде функционирует только механизм отрицательной обратной связи;
- в период полового созревания в связи с увеличением объема жировой ткани, в которых происходит ароматизация

надпочечниковых андрогенов в эстрогены, значительно увеличивается содержание эстрогена в крови;

- под воздействием эстрогена повышается порог чувствительности гипоталамуса к подавляющему действию эстрогенов, уровень гонадотропинов повышается;
 - увеличение гонадотропинов в крови связано также со свойством продуцируемого жировыми клетками (адипоцитами) лептина стимулировать секрецию гонадолиберина гипоталамусом;
 - следствием повышения уровня гонадотропинов в крови является рост фолликулов в яичниках, чувствительных к гонадотропной стимуляции;
 - эффект эстрогена увеличивается яичниковыми эстрогенами, происходит так называемая сенситизация гонадотрофов гипофиза к эстрогенам, т.е. становление положительной обратной связи между яичниками и гипофизом.
- Под влиянием периферических и яичниковых эстрогенов матка увеличивается в размерах, происходит пролиферация эндометрия. В 11-13-летнем возрасте наступает первая менструация (менархе). Критическая масса тела, необходимая для инициации этих процессов, составляет 45-47 кг.
 - Через год после менархе обычно устанавливается овуляторный менструальный цикл. В течение репродуктивного периода, так же, как и в предыдущие (внутриутробный, до пубертатного периода), в яичниках продолжается процесс атрезии фолликулов с постоянной скоростью. Когда, приблизительно к 50 годам, число фолликулов снижается ниже критического уровня (1000-1500), уровень эстрогенов падает и менструальный цикл прекращается.
 - Снижение содержания половых стероидных гормонов в крови в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи вызывает повышение уровня гонадотропинов в крови, причем в большей степени ФСГ, чем ЛГ.
 - Преимущественное увеличение ФСГ в крови связано со снижением секреции яичниками ингибина, избирательно тормозящего секрецию ФСГ, и с тем, что ФСГ имеет продолжительный период полужизни в циркуляции (80-120 минут), чем ЛГ (12-15 минут).

Функция гонадной оси

- У взрослых женщин функция половых желез регулируется механизмом обратной связи. Женская ось отличается, по крайней мере, тремя особенностями:
 - сложное соотношение механизмов положительной и отрицательной обратной связи приводит к возникновению менструального цикла;
 - продукция гонадотропина плацентой во время беременности контролирует функцию половых желез;
 - запрограммированное угасание функции конечного органа, яичника, приводит к возникновению менопаузы и синдрома гормональной недостаточности.
- Стероидные гормоны всех классов – глюкокортикоиды, минералкортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестины – образуются в последовательных ферментативных цитоплазматических реакциях:
 - начиная с холестерина, или, в некоторых случаях, с ацетата, формируется основная стероидная молекула;
 - результатом нескольких молекулярных превращений – отщепления боковой цепи, гидроксирования, дегидрогенизации и ароматизации – является образование различных стероидных гормонов;
 - молекулы стероидных гормонов вырабатываются исключительно в половых железах, коре надпочечников или в ткани плаценты, поэтому ткани этих органов имеют одинаковые ферментные системы;
 - основной каскад биосинтеза стероидных гормонов дополнен включением путей выработки тестостерона и эстрогена;
 - в периферических тканях, особенно в печени и жировой ткани, могут происходить минимальные, но важные модификации стероидных гормонов;
 - у некоторых людей эти периферические изменения вызывают относительно неконтролируемые повышения содержания андрогенов и эстрогенов.
- Менструальный цикл:
 - овуляторный менструальный цикл представляет собой результат сложной серии процессов, происходящих в эндокринной железе и ткани – мишени;
 - в определенном смысле период менструального кровотечения является частью предыдущего цикла, но гормонально связан с началом нового цикла;

- отсчет менструального цикла основывается на четком клиническом критерии – начале менструального кровотечения;
- первый день кровотечения считается первым днем менструального цикла;
- менструальный цикл состоит из нескольких важных этапов (день 0 – первый день менструации; в течение первой половины цикла или фолликулярной фазы фолликулы яичника начинают развиваться, и появляется доминантный фолликул, вырабатывающий эстроген (растущая концентрация эстрогена стимулирует утолщение эндометрия; примерно на 14-й день под влиянием увеличенного содержания происходит выброс ЛГ, который вызывает овуляцию);
- после овуляции оставшийся фолликул превращается в секретирующее эстроген и прогестерон желтое тело; во второй фазе цикла прогестерон вырабатывается вместе с эстрогеном; эндометриальная выстилка становится более васкуляризованной и секретирующей и готова для имплантации оплодотворенной яйцеклетки; в отсутствии поддержки ЧХГ плаценты, желтое тело перестает функционировать, содержание эстрогена и прогестерона падает и, начинается менструация; повышение базальной температуры тела во время овуляции вызвано увеличением содержания прогестерона.
- С младенчества до наступления менопаузы отдельные группы фолликулов постоянно начинают процесс созревания:
 - многие из развивающихся фолликулов яичников не созревают и подвергаются атрофии или инволюции;
 - отдельные фолликулы достигают определенной фазы созревания к моменту, когда содержание ФСГ и ЛГ достаточно для их дальнейшего роста;
 - для избежания атрофии один или два фолликула становятся доминантными;
 - доминирование фолликула – это результат сложных процессов, происходящих внутри фолликула и оси половых желез;
 - активация рецепторов к ЛГ на мембране поверхностных клеток яичника стимулирует выработку стероидных гормонов;
 - поверхностные клетки сами не способны секретировать эстроген, но они вырабатывают предшественники андрогенов, андростендион и тестостерон, необходимые для синтеза эстрогена;
 - эти андрогены превращаются в эстрон и эстрадиол в соседних гранулезных клетках в процессе, который связан с присутствием ФСГ;

- стимуляция гранулезных клеток ФСГ увеличивает число рецепторов к нему на поверхности этих клеток;
- синтез эстрогена в развивающихся фолликулах снижает секрецию ФСГ гипофизом по механизму отрицательной обратной связи;
- фолликул или фолликулы, в которых процесс синтеза эстрогена и индукции рецепторов к ФСГ идет наиболее успешно, выживают и способны функционировать в условиях снижающейся концентрации ФСГ;
- фолликул без достаточного количества индуцированных рецепторов к ФСГ подвергается на фоне падения его концентрации инволюции и атрофии (этот процесс обычно заканчивается селекцией одного или двух доминантных фолликулов);
- развивающиеся фолликулы служат источником повышения содержания эстрогена, которое наблюдается в течение первой половины, или фолликулярной фазы, менструального цикла;
- эстроген, вырабатываемый развивающимся доминантным фолликулом, существенно влияет на синтез и секрецию ЛГ гипофизом;
- во время фолликулярной фазы менструального цикла эстрадиол стимулирует синтез ЛГ гонадотропинами, но, в тоже время присутствие эстрогена подавляет выделение ЛГ;
- стимуляция синтеза и одновременное блокирование секреции приводит к появлению большого запаса ЛГ в гонадотропах передней доли гипофиза;
- в конечном итоге депо переполняются, и ЛГ начинает обильно выделяться на протяжении 24-36 часов (этот выброс ЛГ обычно происходит в середине менструального цикла, около 14-го дня, и вызывает овуляцию);
- овуляция означает конец фолликулярной фазы и начало фазы желтого тела, или второй половины менструального цикла;
- Выброс ЛГ вызывает овуляцию путем индукции простагландинов, протеаз, коллагеназ и активаторов тканевого плазминогена, которые переваривают капсулу яичника и освобождают ооцит:
 - группа окружающих гранулезных клеток обеспечивает механическую поддержку и защиту ооцита;
 - в ооците мейотическое деление происходит до метафазы II и останавливается до момента оплодотворения;
 - кроме овуляции, выброс ЛГ влияет на продукцию стероидных гормонов яичниками;

- ЛГ вызывает частичный блок 17-гидроксилазы, что ведет к сдвигу выработки стероидных гормонов от эстрогена к прогестерону;
- после овуляции доминантный фолликул превращается в желтое тело;
- фолликул становится желтым вследствие изменений биосинтеза стероидов, которые происходят после овуляции и приводят к повышению синтеза прогестерона;
- длительность существования желтого тела ограничена, и в течение последних 7 дней цикла оно становится менее чувствительно к влияниям ЛГ, в итоге снижается синтез и секреция эстрогена и прогестерона;
- в случае возникновения беременности, ЧХГ, плацентарный гонадотропин, стимулирует желтое тело к продолжению функции, направленной на поддержание гормонального и эндометриального окружения, необходимого для развития эмбриона;
- в отсутствие беременности желтое тело атрофируется, содержание эстрогена и прогестерона падает ниже уровня, необходимого для поддержания функционирования эндометрия, и начинается менструация;
- низкая концентрация эстрогена — это сигнал к повышению содержания ФСГ и началу нового цикла.
- Во время менструального цикла эндометрий претерпевает ряд изменений:
 - эстроген стимулирует утолщение и пролиферацию эндометриальной выстилки в фолликулярную фазу;
 - дальнейшие изменения эндометрия происходят при дополнительном участии прогестерона в постовуляторной фазе желтого тела менструального цикла;
 - под влиянием прогестерона эндометрий вступает в секреторную фазу, когда происходит дальнейшее развитие кровеносных сосудов и образование желез;
 - после своего развития эндометрий нуждается в постоянном присутствии адекватных количеств эстрогена и прогестерона;
 - уменьшение содержания этих гормонов вызывает отторжение эндометриального слоя и начало менструации;
 - при адекватной выработке ЧХГ плаценты для поддержания функции желтого тела, продолжающийся синтез эстрогена и прогестерона сохраняет эндометрий для имплантации эмбриона и развития беременности.

- В менструальном цикле наиболее уязвимы желтое тело и процесс овуляции, какой именно синдром нарушения репродуктивной системы сформируется, какими будут клинические проявления дисфункции у конкретной женщины (кровотечение, гипоменструальный синдром, аменорея, недостаточность лютеиновой фазы), зависит от совокупности факторов. К наиболее важным из них следует отнести:
 - основной фактор патогенеза (гиперпролактинемия, гиперандрогения, недостаточность прогестерона и др., интенсивность его действия);
 - возраст больной, а также возраст, в котором началось заболевание, его продолжительность;
 - состояние органов – мишеней, их чувствительность к гормональным воздействиям;
 - общее состояние организма (масса тела, нарушение обмена, стресс и др.);
 - наличие сопутствующих заболеваний;
 - наследственные факторы.

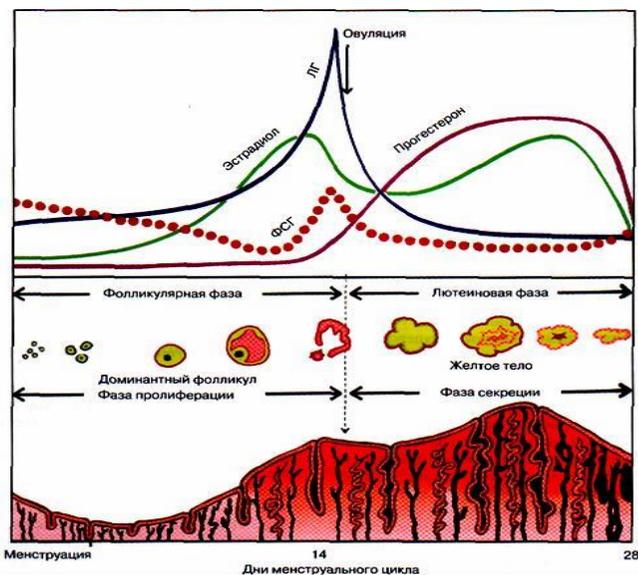


Рис. 2. Изменения во время менструального цикла

- Гармоничность процессов, происходящих в менструальном цикле, определяется:
 - полноценностью гонадотропной стимуляции;
 - нормальным функционированием яичников, особенно правильным протеканием процессов в граафовом пузырьке и формирующемся затем на его месте желтом теле;
 - правильным воздействием периферического и центрального звеньев – обратной афферентацией.

**ФАКТОРЫ, ИНИЦИИРУЮЩИЕ ОТТОРЖЕНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СЛОЯ ЭНДОМЕТРИЯ И ФАКТОРЫ,
ЛИМИТИРУЮЩИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
МАТОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Табл. № 1

Факторы	Действие фактора, направленное на инициацию отторжения функционального слоя эндометрия	Механизм гемостатического действия факторов при отторжении функционального слоя эндометрия
Сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> • Ритмичные спастические сокращения артериальных сосудов. • Нарушение венозного оттока 	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжительная вазоконстрикция
Гемостатические	<ul style="list-style-type: none"> • Стаз. • Образование первичных тромбов в сосудах 	<ul style="list-style-type: none"> • Стаз. • Образование вторичных тромбов в сосудах
Клеточные	<ul style="list-style-type: none"> • Апоптоз и некроз клеток вследствие кислородного голодания 	<ul style="list-style-type: none"> • Эстрогензависимая пролиферация клеток
Тканевые	<ul style="list-style-type: none"> • Дезорганизация ткани функционального слоя, ее геморрагическое пропитывание вследствие диapedеза. • Уменьшение толщины эндометрия вследствие уменьшения физиологического отека 	<ul style="list-style-type: none"> • Отторжение функционального слоя на всей поверхности полости матки. • Уплотнение ткани вследствие уменьшения физиологического отека

- Общие закономерности течения патологических процессов в репродуктивной системе:
 - различные синдромы нарушения менструального цикла могут иметь одну и ту же причину;
 - различные этиологические факторы могут приводить к формированию одних и тех же синдромов нарушения менструального цикла;
 - при длительном существовании патологического процесса в него поэтапно вовлекаются все звенья регуляции вплоть до изменения доминирующего фактора патогенеза, а клиническая картина может видоизменяться.
- Менопауза:
 - после завершения формирования яичников количество фолликулов определено, и новые фолликулы не образуются;
 - только часть фолликулов созревает до овуляции, и еще меньшее число поддерживается в течение длительного времени развивающейся беременностью;
 - большинство фолликулов регрессирует (этот процесс завершается менопаузой, прекращением менструаций);
 - менопаузальный процесс у многих женщин связан с изменением характера менструаций за 3-5 лет до их полного прекращения;
 - в течение этого перименопаузального периода многие циклы становятся ановуляторными;
 - выработка эстрогена обычно сохраняется, но сниженная частота овуляции уменьшает фертильность и сопровождается хаотичной секрецией прогестерона;
 - изменение секреции прогестерона, наблюдаемое в этот период, способно по-разному влиять на характер менструаций (у некоторых женщин присутствие только эстрогена вызывает гиперплазию эндометрия с обильными, нерегулярными кровотечениями, у других – менструальные кровотечения могут быть скудными и непредсказуемыми по срокам);
 - вовремя перименопаузы овуляторные циклы возникают от случая к случаю;
 - ближе к менопаузе содержание эстрогена падает;
 - «горячие приливы» – скоротечные эпизоды внезапного ощущения жара и, часто, потоотделение – являются отражением снижения содержания эстрогена;

- такие эпизоды, когда температура поверхности тела повышается на $2-3^{\circ}\text{C}$, а центральная температура снижается на $0,2-0,3^{\circ}\text{C}$, представляют собой феномен отмены эстрогенов;
- «горячие приливы» обусловлены не только недостатком эстрогена, но и снижением его концентрации;
- во время менопаузы наблюдаются и другие, более постоянные сдвиги, связанные с недостатком эстрогена;
- слизистая оболочка влагалища постепенно атрофируется, приводя к неприятным ощущениям во время полового акта и учащению инфекций мочевыводящих путей;
- в течение 5 лет менопаузы усиливаются потери минеральных компонентов кости, что повышает риск развития остеопороза и связанных с ним переломов бедра и позвонков;
- с наступлением менопаузы исчезает относительная защита женщины от развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний;
- уменьшается благоприятное воздействие эстрогена на липидный обмен и функцию кровеносных сосудов;
- заместительная гормональная терапия избавляет многих женщин от «приливов», останавливает процесс атрофии слизистой оболочки влагалища, тормозит деминерализацию костей и снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Менструальный цикл считают нормальным, если длительность составляет 25-35 дней.
- Для характеристики нарушений менструальной функции применяют следующие термины:
 - первичная аменорея – отсутствие самостоятельных менструаций за весь период жизни женщины;
 - вторичная аменорея – отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более;
 - олигоменорея – менструации с интервалом от 36 дней до 6 месяцев; в таких случаях с одинаковой частотой выявляют ановуляцию и неполноценную функцию желтого тела – недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ);
 - полименорея – интервал между менструациями менее 25 дней;
 - гипоменорея – скудные менструации, обусловленные рецепторными нарушениями эндометрия (хроническим эндометритом, рубцовым изменениям после выскабливания с удалением части базального слоя эндометрия, что нарушает его чувствительность к половым гормонам); при снижении функции яичников

гипоменорею расценивают как переходное состояние к аменорее;

- дисменорея – боли во время менструации;
- меноррагия – длительные (свыше 7 дней) менструации; чаще всего это состояние связано с анатомическими изменениями матки (внутренний эндометриоз, миома матки, полипы эндометрия);
- метроррагия – беспорядочные кровянистые выделения различной интенсивности и продолжительности, указывающие на отсутствие циклических изменений в эндометрии, что обусловлено дисфункцией яичников, в результате чего происходит неритмичное отторжение эндометрия на отдельных участках.

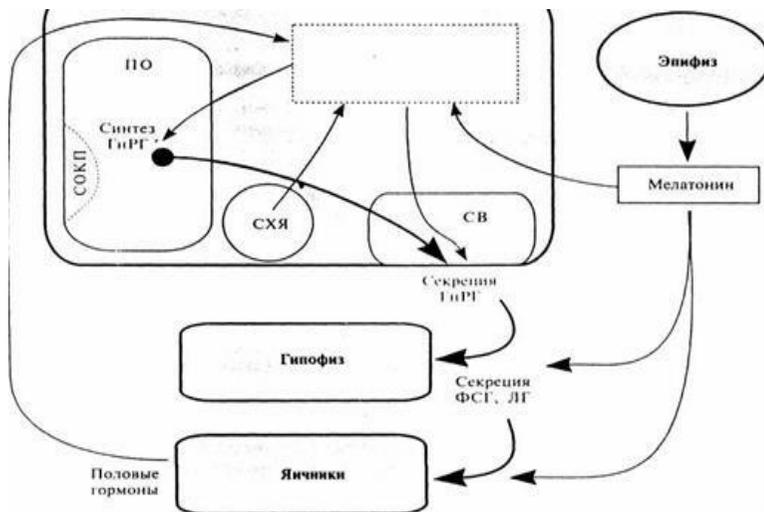


Рис. 3. Схема регуляции репродуктивной системы женского организма

ПО – преоптическая область,
СОКП – сосудистый орган концевой пластинки,
СВ – срединное возвышение,
СХЯ – супрахиазматические ядра,
ГнРГ – гонадотропин – рилизинг гормон (гонадолиберин)

- Пред- и постменструальные кровянистые выделения длительностью 1-3 дня обычно связано с нарушением регенерации или отторжения эндометрия (чаще всего их отмечают при хроническом эндометрите).
- Срединные (межменструальные) кровянистые выделения при регулярном ритме менструаций обусловлены резким снижением содержания в крови E_2 после овуляторного пика. Что считают косвенным признаком овуляции.
- Основное клиническое проявление аменореи – хроническая ановуляция.
- Двухфазные циклы у пациенток с первичной аменореей указывают на пороки развития матки и влагалища.
- При вторичной аменорее двухфазные циклы свидетельствуют о приобретенной атрезии канала шейки матки или внутриматочных синениях с облитерацией полости матки после повторных выскабливаний, инфицированных искусственных и самопроизвольных абортов и родов (синдром Ашермана, или маточная форма аменореи).

Биосинтез гормонов яичников

- Биосинтез стероидных гормонов яичников представляет собой достаточно сложный процесс, осуществляемый многими клеточными группами, выполняющими различные функции в течение менструального цикла:
 - стероидпродуцирующими клетками яичника являются гранулезные клетки, выстилающие полость фолликула, клетки внутренней теки, лютеоциты желтого тела (подвергшиеся лютеинизации клетки гранулезы и теки);
 - стромальные и интерстициальные тека-клетки;
 - гилюзные клетки;
 - в течение одного менструального цикла под меняющимся воздействием гонадотропинов гипофиза эти клетки способны секретировать эстрогены, андрогены, прогестерон и различные промежуточные продукты биосинтеза стероидов;
 - процесс биосинтеза половых стероидных гормонов в яичниках завершается образованием эстрадиола, менее биологически активных фракций эстрогенов – эстрона и эстриола, тестостерона и прогестерона;

- клетки гранулезы и тека-клетки синергично участвуют в синтезе эстрогенов;
- тека-клетки обладают большей способностью к биосинтезу стероидов, чем гранулезные клетки, в которых происходит преимущественно ароматизация С19-стероидов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены под воздействием ФСГ;
- тека-клетки являются мишенью для ЛГ и основным источником С19-стероидов;
- в начале фолликулярной фазы эстрадиол и эстрон секретируются примерно в равных количествах;
- как только доминантный фолликул увеличивается, он становится основным источником эстрогенов;
- в лютеиновую фазу эстрадиол синтезируется желтым телом, преимущественно в лютеинизированных тека-клетках (клетках-лютеоцитах);
- эстрон, секретируемый в течение всего менструального цикла, попадает в кровь из нескольких источников;
- эстрадиол и эстрон являются взаимнопревращающимися веществами и 15% эстрадиола преобразуется в эстрон;
- другим источником эстронов является андростендион, трансформирующийся в эстрон под влиянием фермента ароматазы в жировой ткани;
- эстриол является производным эстронов и эстрадиола;
- прогестерон, присутствующий в крови в течение всего менструального цикла, секретируется яичниками и корой надпочечников, причем в фолликулярную фазу каждая железа обеспечивает 50% секреции прогестерона;
- после овуляции лютеинизированные гранулезные клетки становятся основным источником прогестерона;
- синтез андрогенов осуществляется тека-клетками фолликула и стромальными тека-клетками, причем стромальные клетки синтезируют преимущественно тестостерон, а фолликулярные – андростендион;
- хилусные клетки, расположенные в мозговом слое в области ворот яичника, также секретируют андрогены;
- биосинтез стероидных гормонов в яичниках осуществляется из общего предшественника – холестерина;
- из холестерина образуется прегненолон, занимающий центральное место в биосинтезе всех стероидных гормонов;

- начиная с прегненолона возможны два биосинтетических пути – это $\Delta 5$ - и $\Delta 4$ - пути;
- первый включает в себя последовательное образование прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, дегидроэпиандростерона, андростендиона;
- второй протекает через синтез прогестерона;
- в фолликуле преобладает $\Delta 5$ -путь (синтез эстрогенов), в желтом теле – и $\Delta 4$ -путь (синтез прогестерона и эстрадиола);
- ароматизация C19-стероидов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон соответственно) происходит через 19-гидроксирование и дегидрирование под воздействием ФСГ – зависимой ароматазы в гранулезных клетках фолликулов.

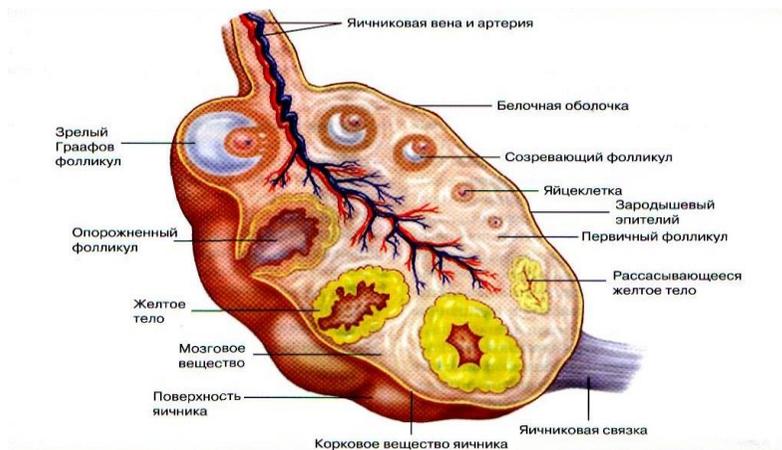


Рис. 4. Структура яичника

- Биологическое действие половых стероидных гормонов:
 - стероидные гормоны поступают в клетки путем простой диффузии, интенсивность которой зависит от концентрации не связанных с белками гормонов в крови;
 - в цитоплазме гормонально-чувствительной клетки стероидный гормон связывается с белком (цитозольным рецептором), обладающим к нему аффинностью (сродством);
 - концентрация рецепторов в ткани определяет ее чувствительность к гормону;

- стероидные рецепторы относятся к белкам с молекулярной массой около $2 \cdot 10^6$ дальтон;
- связывание стероидного гормона с рецептором вызывает конформационные изменения последнего;
- образовавшийся гормон рецепторный комплекс связывается с негистонными белками хроматина (это ведет к стимуляции специфической ОРН – полимеразы, образованию информационной РНК и последующему синтезу рибосомами белков, необходимых для роста и функционирования клетки).
- Рецепторы к половым стероидным гормонам обнаружены во всех структурах репродуктивной системы, уретре, мочевом пузыре, клетках мышц тазового дна, сердца и артерий, в коже и ее производных, костной и жировой ткани, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы, в молочных железах.
- Содержание рецепторов эстрадиола в гипофизе определяет чувствительность клеток аденогипофиза к эстрогенам, т.е. способность отвечать торможением или стимуляцией выделения ФСГ и ЛГ. В яичниках эстрадиол стимулирует деление и дифференцировку гранулезных клеток, вызывая быстрый рост доминантного фолликула.
- Выраженные изменения под воздействием половых стероидных гормонов происходят в строении и функции эндометрия:
 - в течение менструального цикла в эндометрии наблюдается последовательная смена четырех фаз (пролиферации, секреции, десквамации, регенерации).
- Эстрогены и прогестерон вместе с пролактином осуществляют регуляцию роста, развития и функционирования молочных желез:
 - в первой фазе пубертатного развития (до менархе) на развитие молочных желез влияют в основном эстрогены;
 - они ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани;
 - во второй фазе пубертатного периода прогестерон отвечает за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек;
 - циклические изменения в репродуктивной системе на протяжении менструального цикла отражаются на состоянии молочных желез;
 - в фолликулярной фазе под воздействием эстрогенов происходит клеточная пролиферация в конечной протоково-дольчатой структуре молочных желез;

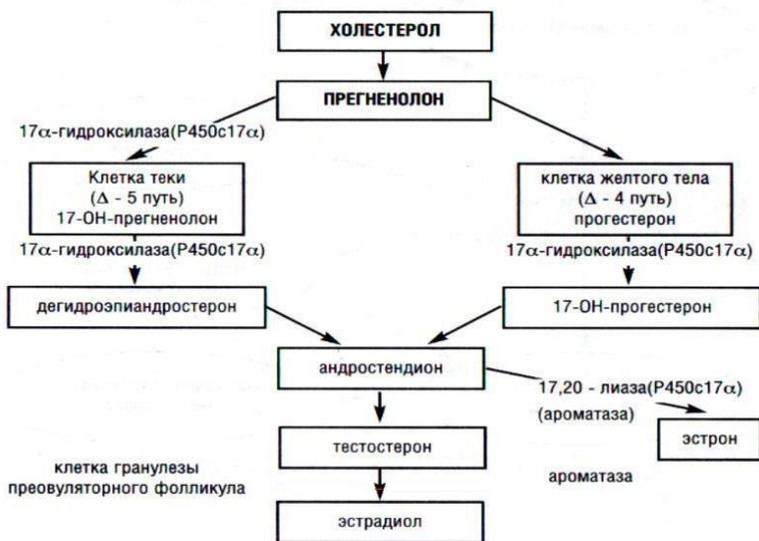


Рис. 5. Стероидогенез в яичниках

- прогестерон играет основную роль в стимуляции дольчатого альвеолярного развития;
- в лютеиновую фазу цикла отмечается максимальная пролиферация эпителиальных клеток с усилением митотической активности, отечность стромы, увеличение кровенаполнения и объема молочных желез (в конце лютеиновой фазы пик митозов сменяется апоптозом).
- Действие эстрогенов на костную ткань опосредовано рецепторами к эстрогенам остеобластов, связываясь с которыми эстрогены усиливают их образование, одновременно эстрогены усиливают абсорбцию кальция костной тканью. Прогестерон оказывает антирезорбтивное действие, стимулируя рецепторы остеобластов и блокируя рецепторы этих клеток к глюкокортикоидам.
- Воздействие эстрогенов на слизистые оболочки влагалища, уретры и др. проявляется так называемым созреванием многослойного плоского эпителия, характеризующимся увеличением количества поверхностных клеток, накоплением гликогена (эстрогенная недостаточность приводит к развитию атрофических изменений в слизистых).

- Эстрогеновые и прогестероновые рецепторы (ЭР и ПР) в клетках соединительной ткани поперечнополосатых мышц тазового дна и круглых маточных связок обеспечивают действие стероидных гормонов на эти структуры и поддержание их нормального тонуса.
- В фибробластах кожи имеются эстрогенные и андрогенные рецепторы. Половые стероиды оказывают прямое действие на соединительную ткань кожи. Эстрогены повышают внутриклеточное содержание жидкости, образование коллагена и соединительной ткани, обеспечивают нормальный рост и трофику волос и ногтей. Андрогены плазмы и дигидротестостерон усиливают функциональную активность сальных желез и волосяных фолликулов, приводя к увеличению сальности кожи и стимулируя рост волос.
- Транспорт половых стероидных гормонов:
 - на скорость поступления половых гормонов клетки влияют специфические белки-носители, связывающие стероидные гормоны и препятствующие их диффузии в ткани;
 - такую функцию выполняют глобулин, связывающий половые стероидные гормоны, кортизол, связывающий глобулин (транскортин) и альбумин;
 - 97-98% тестостерона циркулирует в крови в связанном с глобулином состоянии;
 - только свободный тестостерон обладает биологической активностью;
 - в клетках-мишенях тестостерон восстанавливается 5 α -редуктазой цитозола с образованием дигидротестостерона; последний связывается с цитозольными рецепторами клетки;
 - тестостерон и андростендион метаболизируются до 17-кетостероидов, выделяются с мочой в виде андростерона и этиохинолона, составляющих около 40% всех экскретируемых кетостероидов;
 - тестостерон экскретируется с мочой преимущественно в виде глюкуронида;
 - дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат не имеют специфических стероидсвязывающих белков, но они способны связываться с альбумином крови (эти стероиды, в незначительном количестве, синтезируются яичниками и в большей степени надпочечниками, в основном преобразуются в тестостерон).
- Более 98% эстрадиола циркулирует в крови в связанном состоянии:

- он слабее, чем тестостерон, связывается с глобулином, 2/3 его связывается с альбумином;
- наиболее активный эстроген периферической крови, быстро трансформируется в эстрон и сульфат эстрона с меньшей биологической активностью.
- Большая часть прогестерона находится в крови в связанном состоянии с альбумином, тироксинсвязывающим глобулином и, в основном, с транскортином:
 - период биологического полувыведения прогестерона очень короткий;
 - он быстро элиминируется из циркуляции;
 - две трети прогестерона метаболизируется в печени;
 - метаболит прогестерона 20 α -дигидропрогестерон обладает низкой биологической активностью;
 - основной путь метаболизма прогестерона и дигидропрогестерона;
 - превращение в прегнандиол, который экскретируется с мочой в виде моноглюкозидуронидата;
 - 17-гидроксипрогестерон, участвующий в биосинтезе глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов, синтезируется из прогестерона корой надпочечников и яичниками.

Предменструальный синдром (ПМС), предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР)

Этиология и патогенез

- Точная этиология ПМС, ПМДР неизвестна. При возникновении данной патологии играют роль многие факторы:
 - нарушение функции гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы;
 - изменение в коре надпочечников (повышенная секреция андростендиона);
 - увеличение содержания простагландинов;
 - снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
 - изменение обмена биогенных аминов и/или расстройства каких-то там ритмов в организме;
 - гиперпролактинемия;
 - нарушение обмена кальция;
 - дефицит прогестерона и его метаболитов в лютеиновой фазе цикла;
 - нарушение водно-солевого обмена.
- Развитие ПМС можно объяснить функциональными нарушениями в ЦНС в результате воздействия неблагоприятных факторов на фоне врожденной или приобретенной лабильности гипоталамо-гипофизарной системы.
- К факторам, способствующим возникновению ПМС, относят:
 - стрессы;
 - нейроинфекции;
 - осложнённые роды и аборты;
 - различные травмы и оперативные вмешательства;
 - преморбидный фон, отягощенный различными гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями.
- Важная роль в патогенезе ПМС пролактина:
 - повышение физиологического уровня пролактина;
 - гиперчувствительность тканей-мишеней к пролактину во II фазе цикла;
 - модуляция действия многих гормонов, в частности надпочечниковых.
- Роль простагландинов:
 - простагландины – универсальные тканевые гормоны, которые синтезируются практически во всех органах и тканях;

- нарушение синтеза простагландинов приводит к развитию различных симптомов;
- нарушение синтеза и метаболизма простагландинов – появление головных болей по типу мигрени, тошноты, рвоты, вздутия живота, диареи, различных поведенческих вегетососудистых реакций.
- Определяющая роль в развитии ПМС отводится колебаниям содержания гормонов в течение менструального цикла и ответной реакции ЦНС на эти колебания.
- Стероидные гормоны оказывают значительное воздействие на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение, при этом эффект половых гормонов разнонаправлен и во многом противоположен:
 - эстрогены воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы;
 - оказывают возбуждающее действие и положительно влияют на настроение;
 - прогестерон, точнее его метаболиты, воздействуя на ГАМК-ергические механизмы, оказывают седативное действие;
 - особое значение аллопрегнолона – дефицит его основа развития эмоциональных, поведенческих и психических нарушений в предменструальном периоде;
 - андрогены улучшают когнитивные функции, повышают общий тонус организма и моделируют агрессивные поведенческие реакции;
 - относительный избыток андрогенов приводит к проявлениям агрессивности, повышенной тревожности, недостаток - к депрессивным состояниям.
- Причина физических (соматических) симптомов ПМС – нарушение баланса стероидных метаболитов с вовлечением вегетативной регуляции и широкого спектра гормонов, включая глюкокортикоиды и минералкортикоиды:
 - особая роль минералокортикоидов – задержание жидкости с нарушением водно-электролитного баланса (ключевое звено этих нарушений ренин - ангиотензин - альдостероновая система).
- ПМС возникает скорее на фоне нормальной функции яичников, чем при гормональном дисбалансе, и что этот синдром может быть результатом целой цепи психоэндокринных событий, триггером

- которых является овуляция. Суть синдрома – неадекватная реакция ЦНС и прежде всего гипоталамуса, на нормальные колебания уровня половых стероидных гормонов в течение менструального цикла, причем одной из сторон этой реакции может быть нарушение метаболизма прогестерона и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
- Что объединяет людей, обезьян, землероек и летучих мышей – немногие регулярно менструирующие выходы? Только то, что у них за необходимую для имплантации трансформацию эндометрия отвечает прогестерон. Децидуализированную маточную стенку, покрытую рыхлым секреторирующим эндометрием. У остальных животных этот процесс запускает сам эмбрион. У лошадей, коров и свиней эмбрион «сидит» на поверхности эндометрия, у собаки, кошек лишь слегка углубляется в эндометрий, тогда как у человека процесс имплантации выраженно инвазивен – вот почему к началу имплантации слизистая оболочка матки не может быть такой. И, следовательно, разросшийся эндометрий, не пригодившийся для имплантации, требует ежемесячной замены.
 - Кроме того, оказалось, что спонтанное утолщение эндометрия у человека – механизм защиты, но не от спермы, а от собственного неполноценного потомства. Разросшийся слой может быть эффективным способом недопущения до инвазии эмбриона с генетическими аномалиями. Мы немного приблизились к ответу на загадку о роли менструации в жизни женщины. Вывод достаточно однозначен: menses – одно из последствий репродуктивной программы, отработанной миллионами лет эволюции – целесообразно лишь тогда, когда речь идёт о планировании беременности.

Клиника и диагностика

- Выделяют следующие клинические формы ПМС:
 - психовегетативную форму;
 - отечную;
 - цефалгическую;
 - кризовую;
 - атипичные.
- Стадии ПМС:
 - компенсированная стадия – симптомы заболевания с возрастом не прогрессируют и с наступлением менструации прекращаются;

- субкомпенсированная стадия – тяжесть синдрома с возрастом усугубляется, симптомы исчезают только с прекращением менструации;
- декомпенсированная стадия – симптомы продолжаются в течение нескольких дней после прекращения менструации, причем промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.
- Каждая из клинических форм ПМС характеризуется определенными симптомами:
 - Психовегетативная форма:
 - повышенная раздражительность;
 - депрессия, плаксивость;
 - обидчивость, агрессивность;
 - онемение рук;
 - сонливость, забывчивость;
 - повышенная чувствительность к звукам и запахам;
 - в репродуктивном возрасте преобладание депрессии;
 - в переходном возрасте превалирование агрессивности.
 - Отечная форма:
 - отечность лица, голеней, пальцев рук;
 - вздутие живота, зуд кожи;
 - увеличение массы тела на 4-8 кг;
 - нагрубание и болезненность молочных желез;
 - увеличение размеров обуви;
 - локальные отеки (отеки передней брюшной стенки или стоп, голеней);
 - во II-ю фазу менструального цикла задержка жидкости в объеме до 700 мл;
 - у 20% пациенток несмотря на отечность лица, вздутие живота, диурез положительный.
 - Цефалгическая форма:
 - головная боль по типу мигрени – приступообразные боли пульсирующего характера, локализующиеся преимущественно в одной половине головы, в лобной и височной областях, периодически повторяющиеся и сопровождающиеся тошнотой, рвотой, светобоязнью и шумобоязнью;
 - головная боль напряжения – диффузные головные боли сжимающего, давящего характера, которые иногда создают

- ощущение «надетой на голову каски» или «обруча»; боли чаще двусторонние, длятся несколько дней;
- сосудистые головные боли – приступообразные, пульсирующие, распирающие диффузные головные боли или в областях затылка, сопровождающиеся покраснением или отеком лица, нередко сочетающиеся с повышением АД;
 - сочетанные формы головных болей (мигренозных, сосудистых и болей напряжения);
 - Кризовая форма (синдром панических атак):
 - панические атаки с подъемом АД;
 - ощущение сдавления за грудиной;
 - озноб, появление чувства страха;
 - похолодание и онемение конечностей;
 - сердцебиение при неизменной ЭКГ;
 - обильное мочеиспускание;
 - возникновение атак вечером или ночью, возможно начало атаки на фоне инфекционного заболевания, усталости и/или стресса.
 - Атипичные формы ПМС:
 - гипертермическая форма – циклические повышения температуры тела до 37,2-38°C в лютеиновую фазу цикла и снижение ее с началом менструации;
 - изменение показателей характерных для воспалительных заболеваний отсутствуют;
 - офтальмоплегическая форма мигрени – циклический гемипарез в лютеиновую фазу цикла, одностороннее закрытие глаза;
 - гиперсомническая форма – циклическая сонливость в лютеиновую фазу цикла.
 - Циклические аллергические реакции вплоть до отека Квинке:
 - язвенный гингивит и стоматит;
 - циклическая бронхиальная астма;
 - циклический иридоциклит;
 - циклическая неукротимая рвота;
 - менструальная мигрень – приступы мигрени только во время менструации.
 - В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют легкую и тяжелую степени ПМС:

- при легком течении за 2-4 суток до начала менструации появление 3-4 из перечисленных выше симптомов, причем только 1 или 2 из них значительно выражены;
- при тяжелом течении за 3-14 суток до менструации 5-12 из перечисленных выше симптомов, причем 2-5 из них резко выражены.
- Основные диагностические критерии ПМС:
 - появление симптомов во время последней недели лютеиновой фазы и прекращение или ослабление их после начала менструации;
 - наличие по крайней мере 5 из следующих симптомов при обязательном включении одного из первых 4:
 - эмоциональная лабильность (внезапная печаль, слезливость, раздражительность или злобность);
 - постоянная выраженная злобность и раздражительность;
 - резко сниженное настроение; ощущение безнадежности;
 - пониженный интерес к обычной деятельности;
 - легкая утомляемость или значительное снижение работоспособности;
 - невозможность сосредоточиться;
 - заметное изменение аппетита;
 - патологическая сонливость или бессонница;
 - соматические симптомы, характерные для определенной клинической формы ПМС.
- Диагностика ПМС включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые рекомендуют отмечать в специальном дневнике с ежедневным отражением в нем признаков заболевания в течение 2-3 циклов. Важны также тщательный сбор анамнеза, особенно связанный с характером изменений настроения и жизненными стрессами, данные физикального и психиатрического обследования и дифференциальная диагностика.
- Лабораторно-инструментальные исследования:
 - методы лабораторно-инструментального исследования зависят от формы ПМС:
 - психовегетативная форма: рентгенография черепа, ЭхоЭГ;
 - отечная форма: определение диуреза и выпитой жидкости в течении 3-4 сут в обе фазы цикла; маммография в первую фазу менструального цикла (до 8-го дня) при болезненности и

- нагрубании молочных желез; оценка выделительной функции почек (концентрация мочевины и креатинина в крови);
- цефалгическая форма: ЭхоЭГ, реоэнцефалография, глазное дно и периферические поля зрения; рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника; МРТ головного мозга (по показаниям); концентрация пролактина в крови в обе фазы цикла;
- кризовая форма: диурез и количество выпитой жидкости; измерения АД; содержания пролактина в крови в обе фазы цикла; ЭхоЭГ, реоэнцефалография; глазное дно и поля зрения; МРТ головного мозга.
- Консультация у других специалистов:
 - консультация у невролога – при подозрении на психовегетативную, цефалгическую и кризовую форму ПМС;
 - консультация у психиатра – при подозрении на психовегетативную форму ПМС;
 - консультация у терапевта – при подозрении на кризовую форму ПМС;
 - консультация невролога – при подозрении на цефалгическую форму ПМС.
- ПМДР, как отдельная клиническая нозологическая единица, имеет следующие критерии:
 - время возникновения симптомов:
 - появление симптомов в последнюю неделю лютеиновой фазы цикла, особенно в течение первых дней менструации и отсутствие в течение первой недели после ее окончания;
 - симптомы сопровождают большинство менструальных циклов (иногда не все);
 - Симптомы – наличие минимум пяти симптомов, с обязательным присутствием хотя бы одного из первых четырех симптомов:
 - подавленное настроение;
 - выраженное беспокойство;
 - постоянное и выраженное раздражение;
 - снижение интереса к повседневной деятельности;
 - апатия;
 - выраженное изменение аппетита;
 - сонливость или бессонница;
 - подавленность и потеря контроля над происходящими событиями;

- психические симптомы;
- Тяжесть заболевания:
 - симптомы нарушают повседневную активность на работе или в учебном заведении, социальную активность и взаимоотношения с окружающими людьми;
- Другие нарушения:
 - исключение обострения других аффективных, панических или личностных расстройств (симптоматика ПМДР может накладываться на эти заболевания).
- Подтверждения диагноза:
 - при определении степени тяжести каждый симптом оценивается по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от наличия и выраженности;
 - по общему балльному результату выделяются следующие степени тяжести: 4-21 балл – легкая степень, 22-51 балл – средняя степень, 52 балла и более – тяжелая степень.
- Для объективизации предменструального ухудшения самочувствия рекомендуется подсчитывать баллы в течение «светлой» недели после менструации и в течение недели наиболее выраженных жалоб.
- Диагностические качественные и количественные критерии ПМС были суммированы междисциплинарной международной группой экспертов и представлены в виде клинических рекомендаций. У женщины диагностируется наличие ПМС, если все представленные ниже критерии имеют место.
 - ❖ Симптомы возникают за 2 недели до менструации в большинстве менструальных циклов.
 - ❖ Симптомы быстро исчезают после начала менструации и отсутствуют в течение большей части средней фолликулярной фазы менструального цикла.
 - ❖ Симптомы связаны с ухудшением повседневного функционирования и/или отношений с окружающими и/или являются причиной страданий, эмоционального или физического дистресса.
 - ❖ Связанная с менструациями цикличность, возникновение симптомов в лютеиновую фазу и отсутствие в течение средней части фолликулярной фазы зарегистрированы при повторном наблюдении врачом и/или ежедневном контроле самой пациенткой (у женщин после гистерэктомии наличие

- ежемесячной цикличности должно быть подтверждено клиническими исследованиями).
- ❖ Симптомы не должны являться усилением или ухудшением проявлений другого умственного или физического хронического расстройства. Однако следует учитывать, что ПМС может так же сопутствовать другим заболеваниям, ухудшая их течение.
 - Диагностика ПМС и ПМДР не требует применения лабораторно-инструментальных методов, за исключением тех случаев, когда циклическое появление симптомов наблюдается у женщины, перенесшей гистерэктомию. В подобной ситуации, для подтверждения овуляции и связи симптомов с лютеиновой фазой использование УЗИ и анализа крови на прогестерон в середине предполагаемой лютеиновой фазы цикла.

Монреальские критерии ПМДР по DSM-IV (Diagnostik and statistical manual):

1. Характер симптоматики.
 - Возникает всегда после овуляции, в последнюю неделю лютеиновой фазы цикла.
 - Ослабевает в течение первых дней менструации.
 - Отсутствует в течение первой недели после окончания менструального кровотечения.
 - Сопровождает большинство (все) менструальные циклы.
2. Для постановки диагноза необходимо наличие минимум пяти симптомов с обязательным присутствием хотя бы одного из первых четырех.
 - Подавленное настроение
 - Выраженное беспокойство
 - Значительная эмоциональная лабильность
 - Постоянное раздражение
 - Снижение интереса к повседневной деятельности
 - Апатия
 - Существенное изменение аппетита
 - Сонливость или бессонница
 - Подавленность и потеря контроля над происходящими событиями
 - Иные психические симптомы

3. Повседневная активность в учебном заведении или на работе, социальная активность и взаимоотношения с окружающими людьми должны быть нарушены.
 4. Необходимо исключить обострение других аффективных, панических или личностных расстройств, хотя ПМДР может накладываться на эти заболевания.
 5. Пункты 1, 2, 3 и 4 следует подтвердить проспективными ежедневными оценками в течение не менее двух последовательных циклов, сопровождающихся симптомами (предварительный диагноз может быть поставлен до этого подтверждения).
- Необходима дифференциальная диагностика клинических симптомов, обусловленных ПМС и ПМДР, с хроническими заболеваниями, ухудшающими свое течение во второй фазе менструального цикла:
 - психические заболевания (эмоционально-депрессивный психоз, шизофрения, эндогенная депрессия);
 - хронические заболевания почек;
 - менструальная мигрень;
 - опухоли головного мозга;
 - арахноидит;
 - гипертоническая болезнь;
 - ишемическая болезнь сердца;
 - феохромоцитома;
 - заболевания щитовидной железы;
 - другие заболевания.
 - Насчитывают около 150 разнообразных симптомов, возникающих перед менструацией. Основные симптомы заболевания принято разделять на две группы. Диагноз ПМС не может быть выявлен женщине с предменструальным ухудшением самочувствия, если у нее не наблюдается по меньшей мере одного из перечисленных симптомов.
 - Эмоционально-эффективные симптомы:
 - тревожность, беспокойство;
 - раздражительность, депрессия;
 - эмоциональная лабильность;
 - утомляемость, слабость;
 - булимия;
 - агрессивность;

- плаксивость;
- нарушение концентрации;
- снижение памяти;
- изоляция;
- повышенный аппетит.
- Физические симптомы:
 - вздутие живота;
 - отечность;
 - нагрубание и болезненность молочных желез;
 - потливость, приливы жара;
 - тошнота, рвота, диспепсия;
 - тахикардия, кардиалгия;
 - гиперчувствительность;
 - головная боль;
 - кожные высыпания, угри;
 - головокружение.
- ПМС следует отличать от менструальной мигрени. Это состояние характеризуется приступами мигрени исключительно в дни менструации (чистая менструальная мигрень) или преимущественно в дни менструации (ассоциированная менструальная мигрень).

Госпитальная шкала тревожности и депрессии Зигмонда-Снейта

Часть 1. Оцениваем уровень депрессии

1. **То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверное, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени это так
 - 3 - это совсем не так
2. **Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**
 - 0 - определенно это так
 - 1 - наверное, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени это так
 - 3 - совсем не способен
3. **Я испытываю бодрость**
 - 3 - совсем не испытываю
 - 2 - очень редко
 - 1 - иногда
 - 0 - практически все время

- 4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно**
3 - практически все время
2 - часто
1 - иногда
0 - совсем нет
- 5. Я не слежу за своей внешностью**
3 - определенно это так
2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1 - может быть, я стала меньше уделять этому времени
0 - я слежу за собой так же, как и раньше
- 6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения**
0 - точно так же, как и обычно
1 - да, но не в той степени, как раньше
2 - значительно меньше, чем обычно
3 - совсем так не считаю
- 7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы**
0 - часто
1 - иногда
2 - редко
3 - очень редко

Часть 2. Оцениваем уровень тревожности

- 1. Я испытываю напряжение, мне не по себе**
3 - все время
2 - часто
1 - время от времени, иногда
0 - совсем не испытываю
- 2. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться**
3 - определенно это так, и страх очень велик
2 - да, это так, но страх не очень велик
1 - иногда, но это меня не беспокоит
0 - совсем не испытываю
- 3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове**
3 - постоянно
2 - большую часть времени
1 - время от времени и не так часто
0 - только иногда

- 4. Я легко могу сесть и расслабиться**
0 - определенно это так
1 - наверное, это так
2 - лишь изредка это так
3 - совсем не могу
- 5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь**
0 - совсем не испытываю
1 - иногда
2 - часто
3 - очень часто
- 6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться**
3 - определенно это так
2 - наверное, это так
1 - лишь в некоторой степени это так
0 - совсем не испытываю
- 7. У меня бывает внезапное чувство паники**
3 - очень часто
2 - довольно часто
1 - не так уж часто
0 - совсем не бывает

Подсчитайте количество баллов, сравните со значениями:

- 1-7 баллов – норма
- 8-10 баллов – субклинически выраженное тревожное расстройство
- 10 баллов и выше – клинически выраженное тревожное расстройство

Исследование гормональной функции

- Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, *Follicle stimulating hormone*) ФСГ:
 - гликопротеидный гонадотропный гормон гипофиза;
 - стимулятор развития фолликулов у женщин, синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза под контролем гонадолиберина и ингибина;
 - ФСГ выбрасывается в кровь импульсами с интервалом в 1-4 часа;
 - гормон стимулирует образование фолликулов, а достижение критического уровня приводит к наступлению овуляции.

- Важно определение соотношения лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ:
 - в норме до менархе оно равно 1;
 - через год после менархе – от 1 до 1,5;
 - в период от 2-х лет после наступления менархе и до менопаузы – от 1,5 до 2.
- Показания к назначению исследования ФСГ:
 - олигоменорея и аменорея;
 - дисфункциональное маточное кровотечение;
 - невынашивание беременности;
 - преждевременное половое развитие и задержка полового развития;
 - синдром поликистозных яичников;
 - эндометриоз;
 - синдром хронического воспаления внутренних половых органов;
 - контроль эффективности гормонотерапии.
- Повышение уровня:
 - гипергонадотропный гипогонадизм:
 - синдром истощения яичников;
 - базофильная аденома гипофиза;
 - эндометриоидные кисты яичников;
 - синдром Сваера;
 - дисфункциональное маточное кровотечение (при персистенции фолликула);
 - курение;
 - воздействие рентгеновских лучей;
 - почечная недостаточность;
 - эктопическое выделение агентов, действующих аналогично гонадотропину (особенно при новообразованиях);
 - на фоне приёма лекарственных средств (ЛС): рилизинг-гормон, кетоконазол, леводопа, нафарелин, налоксон, нилутамид, окскарбазепин, фенитоин, правастатин (через 6 месяцев после лечения), тамоксифен (в пременопаузе).
- Понижение уровня:
 - вторичная (гипоталамическая) аменорея;
 - гипогонадотропный гипогонадизм (центральная форма);
 - гипофизарный нанизм;
 - синдром Шихана;
 - болезнь Симмондса;
 - синдром Денни-Марфана;
 - гиперпролактинемия;

- синдром поликистозных яичников (атипичная форма);
- голодание;
- ожирение;
- хирургические вмешательства;
- контакт со свинцом;
- на фоне приёма ЛС: анаболические стероиды, бузерелин, карбамазепин, даназол, гозерелин, мегестрол, пероральные контрацептивы, фенитоин, пимозид, правастатин (при лечении в течение 2 лет), станозолол, аналоги кортикотропин рилизинг-гормона в срединной лютеиновой фазы (но не в другие фазы менструального цикла), тамоксифен (в период менопаузы), торимифен, вальпроевая кислота, бомбезин, бромокриптин, циметидин, кломифен, гонадотропин-рилизинг-гормон, соматотропный гормон.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ, LH)

- ЛГ:
 - гликопротеидный гонадотропный гормон;
 - синтезируется клетками передней доли гипофиза под влиянием рилизинг-факторов гипоталамуса;
 - стимулирует синтез эстрогенов;
 - регулирует секрецию прогестерона и формирование желтого тела;
 - достижение критического уровня ЛГ приводит к овуляции и стимулирует синтез прогестерона в желтом теле.
- Выделение гормона носит пульсирующий характер и зависит от фазы овуляторного цикла:
 - в пубертатном периоде уровень ЛГ повышается, приближаясь к значениям, характерным для взрослых;
 - в менструальном цикле у женщин пик концентрации ЛГ приходится на овуляцию, после которой уровень гормона падает и держится всю лютеиновую фазу на более низких, чем в фолликулярной фазе, значениях;
 - во время беременности концентрация снижается;
 - в период постменопаузы – повышение концентрации;
 - концентрация ЛГ в крови максимальна в промежуток от 12 до 24 часов перед овуляцией и удерживается в течение всего дня, достигая концентрации в 10 раз большей по сравнению с неовуляционным периодом.

- Показания к назначению исследования:
 - гирсутизм;
 - олигоменорея и аменорея;
 - ановуляция;
 - бесплодие;
 - дисфункциональное маточное кровотечение;
 - невынашивание беременности;
 - преждевременное половое развитие и задержка полового развития;
 - задержка роста;
 - половой инфантилизм;
 - синдром поликистозных яичников;
 - эндометриоз;
 - контроль эффективности гормонотерапии.
- Повышение уровня ЛГ:
 - базофильная аденома гипофиза;
 - гипергонадотропный гипогонадизм:
 - синдром истощения яичников;
 - синдром поликистозных яичников;
 - эндометриоз;
 - синдром Шершевского-Тернера (46, X0);
 - голодание;
 - спортивные тренировки;
 - почечная недостаточность;
 - на фоне приёма ЛС: бомбезин, бромкриптин, финастерид, гозерелин (в первый месяц лечения), кетоконазол, местранол, налоксон, нилутамид, окскарбазепин, фенитоин, спиринолактон, тамоксифен, тролеандомицин.
- Снижение уровня ЛГ:
 - вторичная (гипоталамическая) аменорея;
 - гиперпролактинемия;
 - гипогонадотропный гипогонадизм (центральная форма);
 - гипофизарный нанизм;
 - синдром Шихана;
 - болезнь Симмондса;
 - синдром Денни-Марфана;
 - синдром поликистозных яичников (атипичная форма);
 - недостаточность лютеиновой фазы;
 - ожирение;
 - курение;
 - хирургические вмешательства;
 - стресс;

- на фоне приёма ЛС: анаболические стероиды, антиконвульсанты, карбамазепин, конъюгированные эстрогены, ципротерон, даназол, дигоксин, допамин, гозерелин, мегестрол, метандростенолон, норэтиндрон, октреотид, пероральные контрацептивы, фенотиазид, фенитоин, тимозид, правастатин, прогестерон, станозолол, тамоксифен, торимифен, тиоридазин, вальпроевая кислота.

Пролактин (Prolactin)

- Пролактин-полипептидный гормон, стимулирующий пролиферацию молочной железы и секрецию молока, вырабатывающийся в передней доле гипофиза, небольшое количество синтезируется периферическими тканями:
 - при беременности вырабатывается и в эндометрии;
 - во время беременности пролактин поддерживает существование желтого тела и выработку прогестерона, стимулирует рост и развитие молочных желез и образование молока;
 - способствует формированию полового поведения;
 - регулирует водно-солевой обмен;
 - стимулирует всасывание кальция;
 - активирует анаболические процессы;
 - оказывает модулирующее воздействие на иммунную систему.
- Суточная секреция пролактина имеет пульсирующий характер:
 - во время сна уровень растет, после пробуждения концентрация резко уменьшается, достигая минимума в поздние утренние часы;
 - после полудня уровень гормона нарастает;
 - в отсутствие стресса суточные колебания уровня находятся в пределах нормальных значений.
- Во время менструального цикла в лютеиновую фазу уровень пролактина выше, чем в фолликулярную:
 - С 8-й недели беременности уровень гормонов повышается, достигая пика к 20-25-й неделе, затем снижается непосредственно перед родами и вновь увеличивается в период лактации.
- Показания к назначению исследования:
 - галакторея;
 - циклические боли в молочной железе;
 - мастопатия;
 - ановуляция;
 - олигоменорея, аменорея;
 - дисфункциональное маточное кровотечение;
 - бесплодие;

- диагностика полового инфантилизма;
- диагностика хронического воспаления внутренних половых органов;
- комплексная оценка функционального состояния фетоплацентарного комплекса;
- дифференциальная диагностика истинного перенашивания беременности;
- нарушение лактации в послеродовом периоде;
- тяжело протекающий климакс;
- ожирение;
- гирсутизм;
- остеопороз;
- выбор тактики лечения гиперпролактинемических состояний.
- Повышение уровня (гиперпролактинемия):
 - заболевания гипоталамуса (опухоли – краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка, метастазы, инфильтративные заболевания – саркоидоз, туберкулёз, псевдоопухоль мозга, артериовенозные пороки, облучение гипоталамической области, повреждение ножки гипофиза, синдром перерезки ножки гипофиза);
 - заболевания гипофиза: пролактинома, аденомы гипофиза (синдром «пустого» турецкого седла, краниофарингиома, интраселлярная киста, киста кармана Ратке, интраселлярная гарминома, интрацеллярная менингиома);
 - гипофункция щитовидной железы – первичный гипотериоз; синдром поликистозных яичников;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - цирроз печени;
 - недостаточность коры надпочечников и врожденная дисфункция коры надпочечников;
 - опухоли, продуцирующие эстрогены;
 - повреждения грудной клетки (herpes zoster и пр.);
 - эктопическая секреция гормонов;
 - аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб);
 - гиповитаминоз В6;
 - на фоне приёма ЛС: антигистаминные (циметидин, ранитидин), антипсихотропные (нейролептики, производные фенотиазина),

- карбидопа, эстрогены, лабеталол, метоклопрамид, кальцитонин, даназол, фуросемид, перидол).
- Снижение уровня пролактина:
 - синдром Шихана;
 - истинное перенашивание беременности;
 - на фоне приёма ЛС: противосудорожные (карбамазепин, вальпроевая кислота, леводопа), дофаминергические (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), кальцитонин, эстрогены, циклоспорин А, дексаметазон, допамин, апоморфин, метоклопрамид (при пероральном приеме).

Лечебные мероприятия

- Двойственная природа ПМС (ПМДР), связанная с нарушениями на уровне головного мозга, с одной стороны, и гормональными колебаниями, с другой стороны, определяют два глобальных терапевтических подхода к ведению данной категории больных: «смягчение» реакции центральной нервной системы и устранение овуляции как триггера гормональных колебаний в пределах менструального цикла.
- Целью терапии ПМС и ПМДР следует считать ослабление (устранение) симптомов и улучшение качества жизни. Лечение ПМС подбирают в зависимости от его тяжести, и поскольку этиология многофакторная, то у большинства пациенток целесообразно сочетать медикаментозные воздействия с нелекарственными методами.
- Лечебные мероприятия при ПМС, ПМДР направлены на:
 - блокирование или торможение овуляции;
 - нормализацию циклических взаимодействий половых гормонов с центральными нейротрансмиттерами (главным образом серотонином);
 - максимальное уменьшение симптомов ПМС, улучшение качества жизни пациенток.
- Коррекция диеты – первая линия мероприятий:
 - уменьшение потребления углеводов и сахара, ограничение чая, поваренной соли, жидкости, животных жиров, молока, исключение кофе и алкоголя;
 - увеличение доли фруктов и овощей в рационе.
- Максимальное снижение психоэмоциональных нагрузок, увеличение времени сна, отдых в течение дня.

- Физические упражнения, электросон, иглорефлексотерапия, общий массаж или массаж воротниковой зоны, бальнеотерапия.
- Психотерапия: доверительная беседа с пациенткой, объяснение сущности происходящих в организме психических изменений. Психотерапия дает пациентке возможность взять на себя ответственность за собственное здоровье и контролировать собственную личность (в таких случаях больная принимает более активное участие в терапии заболевания).
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (это группа препаратов – первая линия терапии при ПМС и ПМДР).
- Антидепрессанты (селективные ингибиторы или стимуляторы обратного захвата серотонина) в циклическом режиме в лютеиновую фазу менструального цикла, либо в непрерывном режиме с увеличением дозы в лютеиновую фазу менструального цикла:
 - сертралин внутрь в дозе 50 мг/сут.;
 - пароксетин в дозе 20-30 мг/сут.;
 - флуоксетин внутрь в дозе 20-40 мг/сут.;
 - циталопрам внутрь по 10-20 мг/сут.;
 - другие серотонинергические антидепрессанты – венлафаксин внутрь по 50-200 мг/сут., дулоксетин внутрь 60 мг/сут.;
- Анксиолитики (противотревожные ЛС):
 - апразолам внутрь по 0,25-1 мг, 2-3 раза в сутки;
 - буспирон внутрь 20 мг/сут.;
 - диазепам внутрь в дозе 5-15 мг/сут.;
 - клоназепам внутрь по 0,5 мг 2-3 раза в сутки;
 - тетраметилтетраазабициклооктандион внутрь по 0,3-0,6 мг в сутки;
 - медазепам внутрь в дозе 10 мг 1-3 раза в сутки.
- Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и антигонадотропные гормоны.
- Комбинированная низкодозированная эстроген-гестагенная терапия назначается одновременно с агонистами гонадотропин-рилизинг- гормона для уменьшения выраженности психовегетативных симптомов:
 - 17в-эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг; курс 6 месяцев.
- Антиэстрогены (при циклической масталгии):
 - тамоксифен внутрь в дозе 10 мг/сут курсом 3-6 мес.;
 - спиронолактон внутрь 25-200 мг/сут. в лютеиновую фазу менструального цикла (эффективно снижает болезненность и напряжение молочных желез)

- Монофазные КОК с дроспиреном показаны для лечения ПМС, ПМДР:
 - этинилэстрадиол + дроспиренон (**Видора микро**) внутрь в дозе 20 мкг/3 мг в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла + 4 таблетки неактивные -4 дня курсом 6 месяцев;
 - этинилэстрадиол + дроспиренон (**Видора**) внутрь в дозе 30 мкг/3 мг в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла с перерывом 7 сут. курсом 6 месяцев.
- Половые стероиды, по сути, их вмешательство в стрессовые реакции можно разделить на стрессоры и адаптогены. Главный женский стероид – эстрадиол, бесспорно выполняет стрессовую функцию, физиологически направленную на рост и размножение, неосуществимую в условиях покоя, прогестагены, в то числе и сам прогестерон, относятся к антистрессовым гормонам – адаптогенам, также как и близкие к нему по характеру действия стероиды с антиминералкортикоидным эффектом (спиронолактон).
- Поскольку прогестагены относятся к антистрессовым гормонам, то и гормональная контрацепция, в основе которой лежат пргестагенные эффекты и стабилизация эстрогенных флуктуаций, может рассматриваться как антистрессовая терапия.
- Для сексуально активных женщин незаинтересованных в наступлении беременности, применение гормональных контрацепций весьма полезно ввиду множественных дополнительных эффектов профилактического и лечебного характера. Уравновешивание психовегетативного статуса является одним из таких полезных эффектов.
- Лидерство среди гормональных противозачаточных средств прочно занимают комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которыми сегодня пользуются не менее 200 млн женщин. Именно благоприятные неконтрацептивные эффекты делают КОК наиболее популярным методом предохранения от беременности, часто становясь решающим аргументом в выборе пациентки.
- С позиции антистрессового действия КОК особое внимание привлекает наличие в их составе дроспиренона, ближайшего «родственника» спиронолактона. По-видимому, адаптивные свойства характерны для всех средств, блокирующих органоповреждающую избыточную активность ренин-ангиотензин- альдостероновые системы (РААС), и в их числе стероиды, конкурентно ингибирующие рецепторы минералкортикоидов, такие

как прогестерон, спиронолактон и дроспиренон.

- Длительная активация РААС является одним из компонентов незавершенной стрессовой реакции и несет ответственность за развитие кардиоваскулярных нарушений. Конечные продукты этой системы проявляют высокую биологическую активность, и их избыточная секреция сопровождается многочисленными патофизиологическими эффектами.
- Ангиотензин II повышает уровень артериального давления и стимулируют продукцию альдостерона, избыток которого по праву считается одним из наиболее «вредоносных» факторов, действующих на сердечно-сосудистую систему.
- Альдостерон активирует минералокортикоидные рецепторы в дистальных отделах почечных канальцах, что приводит к задержке натрия и потере калия. Но рецепторы минералокортикоидов присутствуют не только в дистальных отделах почечных канальцев, а и в сердце, головном мозге, слюнных железах и кишечнике, поэтому избыток альдостерона способен вызывать множество неблагоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему в дополнение к его действию на водно-солевой обмен.
- Под влиянием альдостерона плазмы увеличивается концентрация тканевого ангиотензин-превращающего фермента, эндотелина и норадреналина (норэпинефрина), что приводит к запуску повторных порочных циклов с дополнительным ростом уровня альдостерона.
- Избыток минералокортикоидных влияний может возникнуть у молодых женщин при дополнительных стимуляциях РААС этинилэстрадиолом в отсутствие или недостаточной продукции прогестерона – естественного антипода альдостерона в женском организме, и это негативно отражается на функции сосудистой стенки артерии.
- Избыток альдостерона вызывает эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов, становится патофизиологической основой артериальных гипертензий и нарушения сердечного ритма.
- Конкурентный ингибитор рецепторов минералокортикоидов прогестин дроспиренон крайне близок как прогестерону, так и к спиронолактону, и потому он априори обладает свойствами адаптогена. Антиминералокортикоидный (уменьшение задержки натрия и воды) и антиандрогенный эффект дроспиренона очень важны и связаны со стабилизацией веса, уменьшением тяжести предменструальных симптомов, а также с улучшением состояния кожи, пораженной акне, себореей, гирсутизмом.

- Применение дроспиренон содержащих контрацептивных препаратов (**Видора**: 3 мг дроспиренон 0,03мг этинилэстрадиол, **Видора микро**: 3мг дроспиренон 0,02 мг этинилэстрадиол) эффективно в тех ситуациях, когда имеется дезадаптация репродуктивной системы, и, в частности, при ПМС-стрессозависимом состоянии, связанном со срывами адаптационных механизмов, возникающие в предменструальные дни и проявляющимися нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Тяжелое предменструальное дисфорическое расстройство встречается нечасто, только у 3-8% женской популяции, но ПМС диагностируется почти у половины женщин фертильного возраста (47,8%).
- Симптомы ПМС на фоне применения дроспиренонсодержащих контрацептивов редуцируются и полностью исчезают: устраняется напряженность молочных желез, другие соматические жалобы. Улучшается не только физическое, но и психическое состояние; снижается выраженность психовегетативных реакций, тревожных и депрессивных состояний, нормализуется пищевое поведение, повышается работоспособность, что, безусловно, положительно сказывается на общем самочувствии и качестве жизни женщин.
- Оральные контрацептивы, содержащие комбинацию дроспиренон /этинил эстрадиол/ имеют еще интересную особенность – местный эффект, связанный с контролем жировой ткани.
- Ожирение – самое распространенное нарушение питания в развитых странах, выросшее за последние десятилетия в серьезную медицинскую и социальную проблему. Оно сопровождается разнообразными эндокринными изменениями, в т.ч. с нарушением метаболизма андрогенов, эстрогенов, глобулина, связывающего половые гормоны, инсулина, глюкозы, соматотропного гормона, факторов роста, и представляется мощным стрессовым фактором.
- Частично прогрессирование накопления висцерального жира, наиболее значимо в реализации негативных эффектов избыточного веса, можно предотвратить с помощью дроспиренона, благодаря его влиянию на минералокортикоидные рецепторы жировой ткани. Анальгестероновый эффект дроспиренона превосходит аналогичный эффект прогестерона, в связи с тем, что сродство дроспиренона к минералокортикоидным рецепторам жировой ткани в 2-4 раза выше.

Управление побочными эффектами гормональных контрацептивов

Гормональный контрацептив	Побочный эффект	Управление
КОК	Прорывное кровотечение	<ul style="list-style-type: none"> - исключить беременность, органические заболевания матки и придатков - выяснить, не было ли нарушения схемы приёма КОК - исключить воспалительный процесс - если кровотечение причиняет беспокойство пациентке, увеличить дозировку КОК - сменить КОК на низкодозированный (30-35 мкг эстрогенного компонента), если принимаемая доза менее 20 мкг в день
	Снижение либидо	Объяснить, что это необязательно эффект КОК, рассмотреть другие
		причины. Можно увеличить дозу эстрогена, если она была очень низкой. Добавить по 10 мкг этинилэстрадиола в день во время безгормонального промежутка
	Ухудшение настроения	Объяснить, что настроение скорее всего улучшится со временем
	Головная боль	Объяснить подростку женщине, что головная боль скорее всего разрешится после нескольких первых циклов
	Увеличение массы тела	Предупредить о возможном повышении аппетита и необходимости контролировать пищевое поведение в первые месяцы приема КОК. При наборе лишних килограммов – рекомендовать диету и спортивные нагрузки, учесть другие факторы, этому способствующие

КОК в пролонгированном режиме	Прорывные кровотечения	Объяснить, что кровотечение, вероятно, уменьшится к 4-му месяцу. Можно попробовать с первого дня прорывного кровотечения на 3-4 дня прекратить прием КОК. Если пациентка принимает КОК с левоноргестрелом, заменить КОК с норэтиндроном
Инъекционные методы	Акне	Перейти на комбинированную гормональную контрацепцию, если возможно
	Аменорея Гирсутизм	Объяснить пациентке, что это нормально Перейти на комбинированную гормональную контрацепцию, если возможно
	Увеличение массы тела	Рекомендовать диету, физические упражнения
Экстренная контрацепция	Тошнота	За 1 ч до приема – противорвотные средства
Влагалищное кольцо с этинилэстрадиолом и этоноргестрелом, стандартное использование	Увеличение влагалищных выделений	Объяснить, что это нормально. Можно сменить контрацептив на невлагалищный
Влагалищное кольцо, пролонгированный режим	Прорывные кровотечения	В начале кровотечения удалить кольцо на 4 дня, затем вернуть на оставшуюся часть месяца
Трансдермальный пластырь с этинилэстрадиолом и норэргестромином	Болезненность молочных желез	Рассмотреть возможность перехода на КОК
Чисто прогестиновые оральные контрацептивы	Акне Прорывные кровотечения Гирсутизм	Переход на КОК, если возможно

- Предрассудки о КОК влияют на умы многих медицинских работников.

- Заблуждение 1. Увеличение массы тела.

Впервые месяцы на фоне приема КОК возможно увеличение аппетита и задержка жидкости в организме, что создает предпосылки к небольшим изменениям тела. Современные средства на основе дроспиренона нормализуют аппетит у женщин с ПМС – булимией, купирует симптомы гиперандрогении, способствуют перераспределению подкожной жировой клетчатки по женскому типу и блокируют конверсию адипоцитов.

- Заблуждение 2. Инициация андрогензависимых дерматопатий (акне и гирсутизма).

Любому акушеру-гинекологу доподлинно известен тот положительный эффект, который оказывают КОК на состояние кожи, а выбор препаратов с антиандрогенным действием практически гарантирует ликвидацию гормонально зависимых акне и предупреждает их появление. Тщательный сбор анамнеза позволит подобрать оптимальный КОК для таких пациенток. В месте с тем на фоне применения некоторых КОК может появиться угревая сыпь – в такой ситуации необходимо обследование у дерматолога. Кроме гормональных влияний причиной акне может стать демодекоз, некоторые косметические средства и другие абсолютно «негинекологические» факторы.

- Заблуждение 3. Post-pile- аменорея.

КОК могут замаскировать имеющиеся нарушения, но не способны спровоцировать полное и необратимое «выключение» овариальной функции.

- Заблуждение 4. Проблема с зачатием в будущем.

Прием КОК в прошлом не влияет на время наступления беременности.

Спорный и ныне активно изучаемый аспект применения КОК – сохранение овариального резерва при их длительном применении.

- Заблуждение 5. Риск внематочной беременности. No ovulation-no gestation.

КОК, блокируя овуляцию, полностью исключают вероятность эктопической беременности.

- Заблуждение 6. Опасность тромботических осложнений.

КОК могут изменять коагуляционные свойства крови преимущественно в первые месяцы приема. Спустя полгода баланс свертывающей и противосвертывающей систем восстанавливается. Однако надо помнить, что риск тромбозов всегда индивидуален и повышение их

несопоставимо с таковым при наличии других предрасполагающих факторов, таких как курение, беременность, послеродовой период, дальние авиаперелеты.

➤ **Заблуждение 7. Необходимость перерывов в приеме.**

Одно из самых устойчивых вредных заблуждений. На сегодня нет ни одного доказательства пользы от «контрацептивных каникул». Временный отказ от приема КОК повышает вероятность нежелательной беременности на фоне ребаунд-эффекта, а повторный старт опасен транзиторным усилением тромбогенного риска.

- Грамотные знания о КОК дают возможность развить эти заблуждения, которые могут искусственно ограничивать выбор методов профилактики нежеланной беременности.
- Какие возможности акушеру-гинекологу предоставляют сегодня КОК? Эти препараты могут:
 - снизить смертность от всех причин в группе пользовательниц (степень доказательности А);
 - предупредить аборт и непланируемую беременность (А);
 - обеспечить гормональную реабилитацию после гинекологических заболеваний и аборта (В);
 - повысить эффективность прегравидарной подготовки (А);
 - воздействовать на основные звенья патогенеза ряда заболеваний (А);
 - купировать клинические проявления заболеваний и нарушений, связанных с дисбалансом эстрогенов и прогестерона, и предупредить осложнения на уровне органов-мишеней (А-В);
 - улучшить внешность (А);
 - повысить качество жизни пациенток (А).
- Лечебно-профилактическое действие КОК реализуют через следующие механизмы:
 - управляемое и обратимое торможение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, подавление овуляции;
 - блокаду циклических гормональных колебаний либо поддержание заданного уровня эстрадиола;
 - снижение концентрации простагландинов;
 - уменьшение менструальной кровопотери;
 - повышение вязкости цервикальной слизи;
 - различное влияние прогестагена (слабое андрогенное, антиандрогенное, антиминералкортикоидное, антипролиферативное).

- Согласно рекомендациям ВОЗ, оральные контрацептивы могут быть рекомендованы без ограничений не только рожавшим женщинам, но и нерожавшим и подросткам с момента менархе.
- Здоровых женщин репродуктивного возраста с каждым годом становится всё меньше и меньше. Наиболее часто пациенток моложе 25 лет беспокоит нарушение менструального цикла, ПМС, дисменорея, андрогензависимые дерматопатии (акне, гирсутизм, повышенная сальность волос и кожи), воспалительные заболевания.

В группе соматических болезней растёт доля эндокринопатии, нарушений питания и обмена веществ.

- Симптоматическая терапия ПМС:
- НПВС при цефалгической форме ПМС:
 - ибuproфен внутрь в дозе 200-400 мг 1-2 раза в сутки;
 - индометацин по 25-50 мг 2-3 раза в сутки;
 - напроксен в дозе 250 мг 2 раза в сутки.
- Селективный агонист серотониновых рецепторов при цефалгической форме ПМС золмитриптан в дозе 2,5 мг/сут.
- Мочегонные препараты при отеочной форме ПМС –спиронолактон внутрь в дозе 25-100 мг/сут курсом 1 месяц.
- Дофаминомиметики при кризовой форме ПМС в случае относительного повышения концентрации пролактина во 2-й фазе менструального цикла по сравнению с 1-й (назначение во 2-ю фазу цикла с 14-го по 16-й день менструального цикла:
 - бромокриптин внутрь в дозе 1,25-2,5 мг/сут в течение 3 мес.;
 - каберголин по 0,25-0,5 мг 2 раза в неделю;
 - хинаголид в дозе 75-150 мкг/сут;
- Антигистаминные лекарственные средства (при выраженных аллергических реакциях):
 - клемастин по 1 мг(1таблетка) 1-2 раза в сут.;
 - мебгидролин по 50 мг (1 таблетка) 1-2 раза в сут.;
 - хлоропирамин по 25 мг (1таблетка) 1-2 раза в сут.
- Оценка эффективности терапии по дневникам менструации ежедневной оценкой симптомов в баллах:
 - симптомов нет – 0 баллов;
 - симптомы слегка беспокоят – 1 балл;
 - симптомы беспокоят умеренно, но не нарушают повседневную жизнь – 2 балла;
 - тяжелые, беспокоящие и/или влияющие на повседневную жизнь симптомы – 3 балла

- Снижение в результате лечения интенсивности симптомов до 0-1 балла свидетельствует о правильной терапии.
- Лечение ПМС – долгосрочное, но определенного мнения по поводу его длительности не разработано, и чаще этот вопрос решают индивидуально. Следует проинформировать больную, что симптомы заболевания возобновляются с прекращением терапии, могут усиливаться с возрастом или после родов и отсутствуют в период беременности и менопаузы.

Стрессозависимые психовегетативные расстройства

- Нарушения менструального цикла играют неизвестностью причин и последствий и поэтому служат частым поводом для обращения к врачу. С другой стороны, для врача аномалия менструальной функции является симптомом огромного количества различных заболеваний – от безобидных, на первый взгляд, стрессозависимых расстройств до различных органических, в т.ч. онкологических процессов. Но отсутствие органического субстрата нарушений не должно успокаивать врача.
- Менструальная дисфункция, являясь следствием дезадаптивных стрессозависимых реакций сама становится сильным стрессом для организма, нарушая психический и вегетативный статус женщин и замыкая порочный круг усугубляющейся дезадаптации с высоким риском соматизации стресса и формированием патологии внутри репродуктивной системы и далеко за её пределами.
- Роль внегипоталамических структур головного мозга, в т.ч. коры головного мозга, в регуляции функции половой системы женщины несомненна. Исходя из этого, не сложно понять, что любой мощный стресс может вызвать нарушение менструального цикла. В гинекологии явно недооценивается как участие стресса в происхождении дисфункциональных менструальных нарушений, так и зависимость структур центральной и вегетативной нервной системы от периферических колебаний женских половых гормонов, обеспечивающих менструальный цикл.
- Центральная нервная система, регулирующая нормальный менструальный цикл, несет основную ответственность за развитие того или иного типа психовегетативных расстройств. В регуляции репродуктивной системы, ее циклическом функционировании задействовано большое количество самых разных биологически активных веществ, в числе которых нейrogормоны гипоталамуса,

регулирующие деятельность самого гипоталамуса и гипофиза (гонадолиберин и др.), нейромедиаторы (серотонин, дофамин, гистамин, эндорфины, адреналин и норадреналин и др.), гормоны гипофиза и эпифиза (гонадотропины, пролактин, гормон роста, мелатонин и др.), включенные в стрессовую реакцию, такой прямой и опосредованный контроль репродуктивной системы вполне объясним: в условиях стресса организм старается избежать осуществления функции, представляющий еще одну серьезную нагрузку – функции воспроизводства, поэтому любой стрессовый

фактор потенциально способен разрушить менструальный цикл в условиях той или иной предрасположенности или действия дополнительных факторов, соматизируясь в функциональное или структурное, острое или хроническое гинекологическое расстройство.

- Стресс – необходимый атрибут жизни, вызывающий нормальный (физиологический) ответ организма в виде каскада эндокринных изменений, проявляющихся психоvegetативными и поведенческими реакциями. В ответ на стресс из гипоталамуса выделяется кортиколиберин, стимулирующий переднюю долю гипофиза и приводящий к усилению синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизол) из коры надпочечников.
- Активация симпатической нервной системы в результате действия любой формы стресса сопровождается выделением из мозгового вещества надпочечников в кровь адреналина, активного стимулятора секреции АКТГ и других механизмов, вовлеченных в физиологический стрессовый ответ.
- В норме стрессовая реакция прекращается под регулирующим эффектом обратной связи, ключевую роль в функционировании которой играют глюкокортикоидные рецепторы передней доли гипофиза. Этот нейроэндокринный ответ, одновременно модулирующий поведение и метаболические процессы в организме, очень важен для преодоления острой физической угрозы. Но в современном обществе стресс обычно имеет психосоциальную природу, и такой ответ часто оказывается чрезмерным, нанося скорее вред, чем пользу здоровью.
- Современное общество характеризуется быстрым течением жизни, обилием информации, требованием высокой продуктивности, эффективности, постоянной конкуренцией, снижением доли тяжелого физического труда, недостатком времени и возможности для отдыха и восстановления. Недостаточный отдых и восстановление приобретают большую значимость в

срыве адаптации, чем уровень стрессового воздействия. На фоне дефицита отдыха возрастают нагрузки на нервную систему, риск психического переутомления.

- Постоянная стимуляция надпочечников истощает их функцию, не дает возможности завершить стрессовую реакцию, переводя гомеостаз в состояние нового динамического равновесия с персистенцией свойственных стрессу нейроэндокринных цепочек. Формируется устойчивое систолическое состояние, выход из которого осуществить не менее трудно, чем излечить хроническое заболевание.
- Имеется множество негативных воздействий, проявляющих в условиях стресса особую тропность к репродуктивной системе: ожирение, голодание, неправильный состав питания, физическое переутомление, злоупотребление алкоголем, курение, дефицит витаминов и микроэлементов, профессиональные вредности и экологическое неблагополучие – список можно продлить до бесконечности.
- Стрессовые факторы обычно делят на три группы – психологические, физические и метаболические стрессоры, частота и сила которых у женщин с разными нарушениями менструального цикла значительно варьирует. Психологические стрессоры ассоциированы со всеми видами функциональных нарушений от гипоталамической аменореи до предменструального синдрома (ПМС). Такой метаболический стрессор, как ожирение, вовлекает в патологическую цепь зависимые от углеводного и жирового обмена цепочки синтеза стероидных гормонов с формированием овариальной и андрогеновой дисфункции всех сортов. Потеря массы тела (метаболический стресс) или интенсивное занятие спортом (физический стресс) сопровождаются энергодефицитом, и в таких ситуациях организм направляет свои ресурсы только на обеспечение жизненно важных функций, к которым не относится деторождение и сам менструальный цикл. Поэтому стрессоры, связанные с дефицитом энергии, часто вызывают ответ в виде гипоталамической аменореи.
- Действие стрессовых факторов способствует активации центральной нервной системы, запуская ряд нейроэндокринных адаптивных реакций. Но при мощном стрессовом воздействии или декомпенсации адаптивных механизмов предшествующими стрессами возможен срыв адаптации с формированием патологического стрессового (дистрессового) ответа, который может манифестировать себя нарушениями менструального цикла.

- Варианты патологических стрессовых ответов репродуктивной системы и их клинические манифестации весьма разнообразны. Среди них гипоталамическая аменорея, гиперпролактинемия, гипоталамическая дисфункция с гиперкортизолемией, функциональная надпочечниковая гиперандрогения и функциональная яичниковая гиперандрогения. Перечисленные стрессовые ответы чаще всего сопровождаются ановуляцией.
- Не менее часто имеет место изолированный ответ на стресс только одного из звеньев репродуктивной системы, как бы «ускоряющего» в результате стресса из-под сбалансированных регулирующих нейроэндокринных воздействий, также стрессовые ответы обычно не сопровождаются нарушением овуляции, и в их числе – предменструальный синдром (ПМС), гиполютеинизм, нарушение оогенеза, приводящие к необъяснимому бесплодию, дисменорея, тяжелые менструальные кровотечения.
- При изолированных формах стрессового ответа особенно очевидным становится участие периферических реакций в патогенезе нарушений менструального цикла. Даже при ПМС одним из участников формирования множественных физических, психических, вегетативных и поведенческих симптомов выступает расстройство периферической циркуляции крови в лютеиновую фазу цикла. Особенно очевидна роль тканевого стресса в развитие дисменореи и тяжелых менструальных кровотечений.
- Вне зависимости от характеристики стрессового воздействия вегетативные, психические и поведенческие реакции всегда сопровождают срыв адаптации. Ассоциация с конкретной фазой менструального цикла или особенности симптомов позволяют называть их разными именами: предменструальный синдром, дисменорея, менструальная головная боль (мигрень), овуляторные боли, тяжелые менструальные кровотечения. Но происхождение их связано не только с психонейроэндокринной дисфункцией в рамках патологической стрессовой реакции.
- Половые гормоны (эстрогены, прогестерон, тестостерон) влияют на поведение и модулируют нейрональную активность как в физиологических, так и в патологических условиях. Причем это относится не только к понятным свойствам половых гормонов формировать половые поведения, но и способности их обеспечить когнитивные функции, влиять на эффективный статус, участвовать в реагировании на вещества, определять болевую чувствительность.

Депрессивные расстройства у женщин

- Депрессия у женщин развивается чаще, чем у мужчин и имеет особенности как клинической картины, так и течения. Представленность депрессивных расстройств в течение жизни у женщин составляет 20%, тогда как у мужчин только 10%. Большая подверженность женщин депрессивным расстройствам связана с нейробиологическими особенностями женского организма и психосоциальными факторами.
- Обнаружено, что морфологическая, нейрохимическая организация мозга у мужчин и женщин имеет некоторые различия:
 - это касается объема разных морфологических структур, количества и качества внутрислошарных связей, соотношения белого и серого вещества, особенностей межполушарного взаимодействия;
 - в мозге мужчины наблюдается более высокая плотность нейронов и большое количество нервных клеток;
 - у женщин больше нервных окончаний и более развита сеть нервных связей;
 - в головном мозге женщин содержится меньше серотонина, чем у мужчин;
 - уменьшение функциональной активности серотониновых рецепторов 5-HT₂ во фронтальной, париентальной, темпоральной и цингулярной корках у женщин (эти факторы приобретают особое значение, учитывая определяющую роль дисфункции серотонинергических систем мозга при депрессии).
- Половые гормоны играют важную роль в половом деморфизме головного мозга:
 - известна нейропротективная роль женских половых гормонов, в частности их антиоксидант и мембраностабилизирующие функции;
 - значительное влияние эстрогенов на синтез и метаболизм всех моноаминов, в наибольшей степени серотонина;
 - женские половые гормоны участвуют в созревании многих мозговых функций, включая моторный контроль, боль, когнитивные процессы;
 - эстрогены во многом определяют особенности женского характера и мотивационной сферы, специфику эмоционально-аффективных реакций, реагирование на стрессорные события;
 - важнейшее значение половых гормонов в патогенезе депрессий у женщин ярко демонстрируют депрессии, связанные с репродуктивным циклом женщин (предменструальное дисфорическое расстройство, послеродовая депрессия, депрессия беременных, синдром «грусти» рожениц, депрессии климактерического периода); именно поэтому гормональная

заместительная терапия используется при климактерических расстройствах.

- Среди психотических факторов риска развития депрессивных расстройств у женщин следует выделить:
 - большую подверженность эмоциональным стрессам;
 - фиксированность на переживаниях и эмоциях;
 - склонность к катастрофизации ситуации;
 - повышенную восприимчивость к боли
- Повышенная стрессодоступность женского организма рассматривается как одна из причин большой подверженности депрессии:
 - эмоциональный стресс – один из важнейших механизмов формирования депрессии;
 - при этом основную роль играет стрессиндуцированная гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
 - стойкое повышение активности кортикотропин-рилизинг-фактора приводит к снижению уровня мозгового нейротрофического фактора, изменению метаболизма фосфолипидов и нейропептидов, изменению чувствительности глутаматных NMDA-рецепторов, с усилением цитотоксического действия на нейроны глутамата, нарушению кальциевого гомеостаза, ингибции транспорта глюкозы и повышению выработки свободных радикалов;
 - нарушается взаимодействие глутаматергических, моноаминергических и нейрокининовых систем.
- Имеет значение и стрессиндуцированная дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в патогенетических механизмах депрессии:
 - недостаточный ответ тиреотропного гормона на введение тиреотропин-рилизинг-фактора;
 - повышенный уровень тиреотропин-рилизинг-фактора;
 - повышенный уровень тиреотропного гормона в крови;
 - снижение уровня тироксина при послеродовых депрессиях и эффективных расстройствах.
- Высокая частота депрессии у женщин, связанная и с особой социальной ролью женщины в обществе. Важное значение в развитии депрессии могут иметь такие социальные факторы, как материальная зависимость, низкая социальная поддержка, трудности профессиональной реализации, значительная незащищенность в семейной жизни, большая ответственность за

воспитание детей. Социальная уязвимость женщин является одной из причин их большой подверженности стрессовым влияниям.

- Депрессия у женщин наблюдается не только чаще, чем у мужчин, но и имеет свои особенности как по типу течения, так и по клинике и тяжести депрессивных расстройств:
 - депрессия у женщин начинается в более раннем возрасте, характеризуется большей длительностью депрессивных эпизодов и рекуррентным течением заболевания;
 - для женщин характерно обостренное чувство вины и большая тяжесть депрессивных эпизодов;
 - депрессия женщин имеет тесную связь с сезоном и склонность к хронизации;
 - хронические депрессии (дистимии) и сезонные аффективные расстройства (зимние депрессии) встречаются у женщин в три раза чаще, чем у мужчин;
 - для женщин характерны в большей степени, чем для мужчин, атипичные, соматизированные депрессии с преобладанием комплекса соматических и вегетативных симптомов;
 - из атипичных симптомов депрессии у женщин следует отметить гиперсомнию, гиперфагию с пристрастием к высокоуглеводной пище, повышение массы тела, хроническую усталость, ухудшение состояния в вечерние часы;
 - большая коморбидность депрессий у женщин с тревожными расстройствами, особенно с паническими и фобическими симптомами; нарушениями пищевого поведения, болевыми синдромами, наиболее часто с хронической мигренью и фибриллиацией, заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, синдром раздраженной кишки).
- Суицидальное поведение женщин также отличается от такового у мужчин:
 - для женщин характерны более частые попытки самоубийства, но при этом меньше число завершенных суицидов;
 - высокие факторы суицидального поведения: возраст более 30 лет, опасность потери интимной близости, одиночество, текущий хронический эмоциональный стресс, злоупотребления лекарственными препаратами, выраженность депрессии.
- Обязательным признаком синдрома предменструального напряжения (ПМН) являются депрессивные расстройства:
 - среди психических симптомов лидирует угнетенное, подавленное настроение;

- повышенная несдерживаемая раздражительность, ворчливость, гневливость, склонность к конфликтам;
- быстрая утомляемость и недостаток энергии;
- агрессивность и враждебность;
- обидчивость и слезливость;
- ощущение постоянного внутреннего напряжения и тревоги;
- трудности в концентрации внимания и сниженная работоспособность;
- выраженные перепады настроения с приступами слезливости;
- ощущение собственной беспомощности и ненужности;
- ощущение бесперспективности и безнадежности;
- нарушение сна: затрудненное засыпание, беспокойный сон, частые ночные пробуждения, ранние утренние пробуждения, утренняя невоспальность и дневная сонливость;
- повышение аппетита, приступы булемии с особой тягой к легкоусвояемой высокоуглеводной пище, появление необычных пищевых пристрастий.
- Не менее разнообразен и круг соматических и вегетативных жалоб:
 - увеличение и нагрубание молочных желез;
 - ощущение тяжести и боли внизу живота и в пояснице;
 - одутловатость, ощущение разбухания всего тела, увеличение массы тела;
 - боли в мышцах, суставах, головные боли;
 - несистемное головокружение, приливы, метеоризм, запоры, тахикардия, повышенная потливость.
- Сезонные аффективные расстройства (САР) –нередко составная часть синдрома предменструального напряжения:
 - главный отличительный признак САР – возникновение клинических симптомов в темное время года (в нашей климатической зоне обычно с конца октября до начала марта);
 - главный клинический симптом САР – легкая или, реже средняя степень депрессии, которая проявляется сниженным фоном настроения, недовольством собой, подавленностью, постоянным чувством усталости, сниженной работоспособности, уменьшением способности получать удовольствие;
 - не характерны выраженная социальная дезадаптация и суицидальные попытки;
 - депрессия сочетается гиперсомнией, синдромом ПМН, булимией с пристрастием к высокоуглеводной, быстроусвояемой пище и повышением массы тела (в темное время года – на 3-5 кг.);

- нарушения сна – дневная сонливость, увеличение продолжительности ночного сна (утром пациентки просыпаются не выспавшимися, разбитыми и сонливыми).
- Климактерические депрессии – это депрессии инволюционного или климактерического периода:
 - наиболее выраженные депрессии у женщин, имеющие преморбидные особенности личности со склонностью к невротическим реакциям, ведут неправильный образ жизни, злоупотребляют алкоголем, страдают хроническими соматическими заболеваниями и повышенной массой тела.
- Развитие депрессивных расстройств в климактерический период также способствует крайне негативное отношение некоторых женщин к менопаузе, страх перед переходом в новый возрастной период, страх надвигающейся старости, социальная незащищенность, бедность межличностных отношений, конфликтная ситуация в семье.
- Клинические проявления патологического климакса:
 - сниженное настроение;
 - пониженная способность получать удовольствие;
 - повышенная утомляемость;
 - сниженная работоспособность;
 - нарушение концентрации внимания;
 - обидчивость, раздражительность;
 - плохой контроль над любыми эмоциями;
 - тревожность, мнительность;
 - ранимость, чувствительность;
 - слезливость, агрессия и враждебность;
 - сниженная самооценка.
- Депрессивные расстройства чаще всего сочетаются с тревожными астеническими синдромами. Изменение в психической сфере сочетаются с многочисленными вегетативными расстройствами: сердцебиением, тахикардией, колебаниями артериального давления, повышенной потливостью, особенно ночами, нехваткой воздуха, плохой переносимостью холода и жары, ознобами, ощущением внутренней дрожи.
- Вегетативные расстройства проявляются как в перманентной, так и в пароксизмальной форме, нередко принимая характер панических атак. Часто выявляются множественные психалгии разной выраженности и локализации. Нередки нарушения ночного сна и дневная сонливость.

- Наиболее типичные проявления патологически протекающего климакса – это приливы. Чем грубее представлены нарушения в эмоционально-личностной сфере, тем чаще возникают и тяжелее протекают приливы. Приливы могут сопровождаться всеми перечисленными вегетативными симптомами, особенно в дыхательной и сердечно-сосудистой системе.
- Лечение ПМН и климактерической депрессии предполагает обязательное сочетание немедикаментозных и медикаментозных средств, прежде всего женщине необходимо объяснить суть происходящих в ее организме изменений. Обязательно надо уделить особое внимание изменению режима дня и питания: избегать бессонных ночей, не переутомляться, снизить в рационе количество жирной и сладкой пищи, крепких чая и кофе, алкоголя, увеличить потребление рыбы, овощей и фруктов, бросить курить, повысить физическую активность. Очень важную роль в лечении играют различные виды психотерапевтического лечения.
- Фармакологическое лечение включает 2 вида препаратов: гормональную терапию и психотропные средства. Однако далеко не всегда гормональная терапия может убрать многочисленные психические и психовегетативные расстройства. Для их купирования необходимо назначать психофармакологические препараты.
- Новым этапом в развитии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) стали данные о возможности эффективного использования особых групп, препаратов, как альтернативы традиционной эстрадиолсодержащей заместительной гормональной терапии (ЭГТ). Одним из таких препаратов является тиболон (**Велледиен**), относящийся к категории другие половые гормоны и препараты, применяющиеся для лечения менопаузальных нарушений.
- Тиболон (**Велледиен**) – синтетический стероид, тканеселективный регулятор эстрогенной активности. В организме человека он метаболизируется в три изомера – Зальфа-гидрокситиболон, Збета-гидрокситиболон и 4дельта-метаболит, обладающие тканеселективным средством к эстрогенным рецепторам.
- Гидроксиметаболиты циркулируют в плазме крови в связанном неактивном состоянии в виде сульфатированных форм. Попадая в ткани-мишени (кости, центральная нервная система, мочеполовые органы, сердечно-сосудистая система) метаболиты реактивируются

под влиянием сульфатазы, что обеспечивает их эстрогеноподобный эффект.

- В молочной железе и эндометрии 4дельта-изомер блокирует сульфатазу, препятствуя формированию активных метаболитов, способных взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами. Этот изомер обладает также гестагенными и слабыми андрогенными свойствами. В результате достигаются благоприятные эстрогенные эффекты в центральной нервной системе, костях, мочеполовом тракте при отсутствии нежелательных влияний в эндометрий и молочных железах.
- **Велледиен** (тиболол) 2,5 мг, который применяется один раз в сутки, желательно в одно и то же время. Препарат хорошо переносится, нет существенных влияний на массу.
- Показания к применению: лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин спустя 1 год последней менструации, профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющий высокий риск переломов.
- В итоге для кого Велледиен (тиболол)?
- Пациентки в постменопаузе, имеющие вазомоторные симптомы, у которых **Велледиен** (тиболол) может иметь особое значение:
 - женщины с низким уровнем сексуального влечения или так называемой женской сексуальной дисфункцией;
 - женщины с расстройствами настроения и женщины, получающие психоактивные препараты;
 - женщины с риском ускоренной потери костной ткани;
 - женщины с менопаузальной масталгией;
 - женщины с повышенной рентгенологической плотностью молочных желез;
 - женщины с миомой матки;
 - женщины с урогенитальными жалобами.
- Пациентки, у которых может оказаться благоприятным переход с ЭПТ/ЭТ на Тиболол:
 - женщины, у которых имеет место усиление боли в молочных железах;
 - женщины, у которых наблюдается увеличение плотности молочных желез, что приводит к частым ложным вызовам на осмотр или получению нечитаемых маммограмм;
 - женщины с низким сексуальным влечением;
 - женщины с колебаниями настроения;

- женщины с кровотечениями (при условии отсутствия гистопатологических причин для кровотечения).
- Пациентки без климактерических симптомов, которых следует иметь в виду (некоторые постменопаузальные женщины без климактерических симптомов или со слабо выраженной симптоматикой могут получить преимущество от лечения Тиболоном):
 - женщины с низким сексуальным влечением;
 - женщины с колебаниями настроения;
 - женщины с остеопенией.
- Из психофармакологических средств наиболее эффективные для лечения депрессии у женщин серотонические антидепрессанты последних поколений:
 - это селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – пароксетин, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам;
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин, милнаципран, дулоксетин;
 - селективные стимуляторы обратного захвата серотонина – тианептин;
 - мелатонинергический антидепрессант – агомелатин.
- Перечисленные антидепрессанты помимо антидепрессивного обладают дополнительными клиническими эффектами – противотревожным, противопаническим, анальгетическим, вегетостабилизирующим, нормализуют нарушение сна. Выбор конкретного антидепрессанта должен основываться на индивидуальной клинической картине.
- При доминировании тревожных расстройств предпочтительно назначение пароксетина, эсциталопрама; выраженных нарушениях пищевого поведения с гиперфагическими проявлениями и повышением массы тела – флуоксетин или флувоксамин и агомелатин; хронических болевых синдромах – дулоксетин.
- Хорошая переносимость является важнейшим преимуществом антидепрессантов нового поколения по сравнению с трициклическими антидепрессантами, так как у женщин отмечается более высокая подверженность побочным эффектам, чем у мужчин.
- Необходимо подчеркнуть, что при тяжелых депрессиях, депрессиях любой степени тяжести с психотическими симптомами или суицидальными мыслями и/или попытками, при наличии биполярного депрессивного расстройства или неэффективного первого курса терапии антидепрессантами пациентку необходимо обязательно проконсультировать у психиатра.

Рекомендуемая литература

1. Балан В.Е., Ильина Л.И. Современный взгляд на патогенез и принципы лечения предменструального синдрома // Гинекология, 2013;15:6,7-10.
2. Без иллюзий и предупреждения. Репродуктивное здоровье молодых женщин: проблемы, перспективы и пути решения: информационный бюллетень / М.Б. Хамошина, Г.Б. Дикке, Ю.А. Бриль, М.Г. Лебедева; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2017. – 24 с.
3. Вознесенская Т.Г. Особенности депрессивных расстройств у женщин и их лечение // Consilium medicum (женское здоровье). 2012;14:6,22-26.
4. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, И.Б.Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 704 с.
5. Гинекология: руководство для врачей / под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М.: Литтера, 2008. – 840 с.
6. Гинекология: Учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – LOOC, 2017. – 1000с.
7. Дубровина С.А. Комбинированные оральные контрацептивы: преимущества и риски // Акушерство и гинекология. 2017; 9: 132-137.
8. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. -4-е изд., перераб. и доп. / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.
9. Кузнецов Д.И. Расстройства сна в жизни женщины // Consilium medicum (женское здоровье), 2012;14:6,29-33.
10. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Беглов В.И. Женское бесплодие. – Уфа, 2007. – 366 с.
11. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10:4:105-113.
12. Куликов И.А., Овсянникова Т.В. Предменструальный синдром: возможности терапии // Consilium Medicum. Акушерство и гинекология, 2014,2; 18-20.
13. Курушина О.В., Мирошникова В.В., Барулин А.Е. Предменструальный синдром: неврологические аспекты // РМЖ, 2016, 13: 866-869.
14. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции // ВОЗ, 2015. – 276 с.

15. На приёме подросток: жалобы, страхи, потребности. Особенности контрацепции в пубертатном периоде: информационный бюллетень / И.В. Кузнецова, Т.С. Рябинкина; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2018. – 20 с.

16. Послеродовая контрацепция: метод. рекомендации / сост. В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский, В.И. Беглов, А.М. Зиганшин, С.Ф. Насырова. – Уфа: Баш. гос. мед. ун-т, 2018. – 108 с.

17. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с.

18. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Предменструальный синдром: эффективность лечения дроспиренонсодержащим контрацептивным препаратом // Медицинский совет, 2015, 9-49.

19. Радзинский В.Е., Пустотина О.А. Планирование семьи в XXI веке. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 256 с.

20. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. –3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. –1136 с.



Видора®
Дроспиренон 3.0 мг + Этинилэстрадиол 0.03 мг

- Контрацептивная надежность и контроль цикла
- Для женщин 25 - 40 лет
- с ПМС*
- с нестабильным весом
- со склонностью к отекам
- с повышенным артериальным давлением
- косметологическими проблемами кожи (акне, себорея)
- Европейское качество на каждом этапе производства препарата (от субстанции до упаковки)
- Цена наиболее приемлемая в сравнении с аналогами

Учебное издание

**ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (ПМС)
ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРМИЧЕСКОЕ
РАССТРОЙСТВО (ПМДР)**

Методические рекомендации

Составители:

доктор мед. наук, профессор В.А. Кулавский,
канд. мед. наук Е.В. Кулавский,
канд. мед. наук В.И. Беглов,
канд. мед. наук А.М. Зиганшин
канд. мед. наук А. Л. Фролов

Выходные данные типографии

