

Нейроэндокринны е синдромы в гинекологии

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета

Зав кафедрой кмн Сафарова ОА

Нейроэндокринные синдромы

- Заболевания, обусловленные нарушением или врожденным дефектом любого из уровней регуляции функции репродуктивной системы
- Сопровождаются симптомокомплексом психоэмоциональных, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений в различных вариантах
- Обязательно поражение центрального уровня регуляции репродуктивной системы (надгипоталамических структур, гипоталамуса и/или гипофиза)

Нейроэндокринные синдромы (классификация)

1. Синдром предменструального напряжения
2. Гипоталамический синдром
3. Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Симмондса – Шихена)
4. Гиперпролактинемия
5. СПКЯ
6. Синдром резистентных яичников
7. Синдром истощенных яичников
8. Врожденная дисфункция коры надпочечников (АГС)



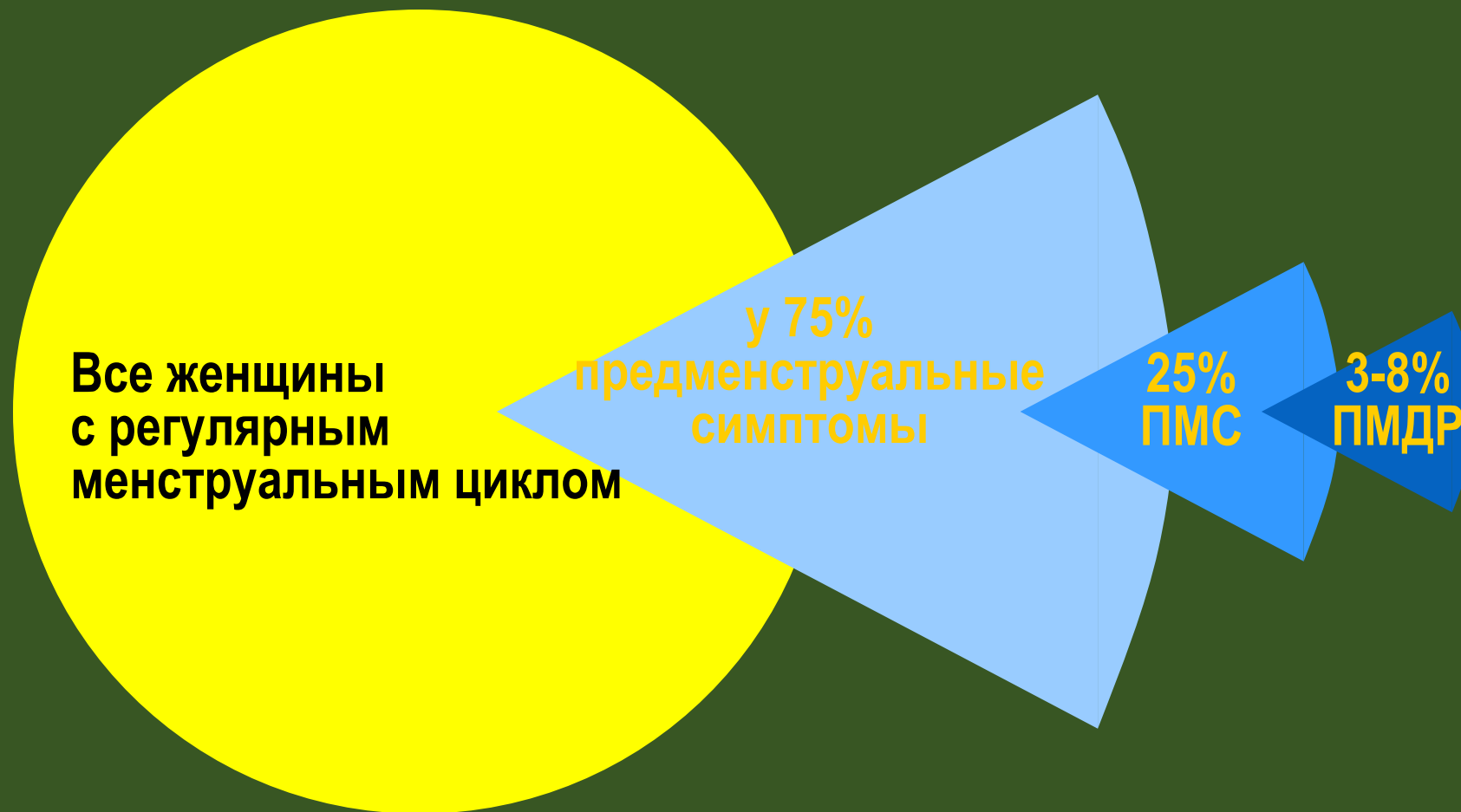
Предменструальный синдром



Предменструальный синдром

патологический комплекс нервно-психических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений, возникающих во второй половине менструального цикла (чаще за 2-7 дней до менструации) и регрессирующих в первые дни цикла

Частота ПМС



Предменструальный синдром: актуальность

У меня ПМС,
ты понял?



Предменструальный синдром: актуальность

- Симптомы испытывают до 85% женщин репродуктивного возраста
- Снижение качества жизни больных (плохое настроение, ощущение одиночества, страх перед «ожидаемым несчастьем», склонность к агрессии, межличностные конфликты, крушение личной жизни и профессиональной карьеры)



Предменструальный синдром: актуальность

- 82% женщин отмечают снижение работоспособности в предменструальные дни
- 28% женщин вынуждены брать лист временной утраты трудоспособности в связи с ухудшением самочувствия перед менструацией



Предменструальный синдром: патогенез

- Нарушение обмена половых гормонов
- Дисфункция центральных звеньев регуляции репродуктивной системы
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- Гиперпролактинемия
- Нарушение обмена минералокортикоидов
- Увеличение выработки простагландинов
- Снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов
- Расстройство хронобиологических ритмов организма
- Нейробиологическая и генетическая предрасположенность к психовегетативным нарушениям
- Дисфункция иммунной системы

Клиника предменструального синдрома



Кто сказал,
что у меня
ПМС?

Симптомы и поведенческие расстройства при ПМС

Нарушения эмоциональной сферы	Соматические симптомы	Общее самочувствие
<ul style="list-style-type: none">□ Депрессия 80%□ Колебания настроения 80%□ Раздражительность 80%□ Беспокойство□ Утрата самоконтроля□ Озлобленность	<ul style="list-style-type: none">□ Отечность 90%□ Нагрубание и болезненность молочных желез – 50%□ Головные боли – 50%□ Вздутие живота□ Боли в мышцах□ Увеличение массы тела□ Желудочно-кишечные расстройства	<ul style="list-style-type: none">□ Утомляемость 90%□ Повышение аппетита 70%□ Нарушение концентрации внимания 50%□ Снижение заинтересованности в повседневных занятиях□ Изменение вкусовых пристрастий□ Сонливость или бессонница□ Изменение либидо

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

- наиболее тяжелая форма ПМС
- встречается у 3-8% женщин

Дисфория (от греч. $\delta\iota\sigma\phi\omicron\rho\acute{\epsilon}\omega$ — страдать, мучиться, досадовать) — форма болезненно-пониженного настроения, характеризующаяся злобностью, мрачной раздражительностью, чувством неприязни к окружающим. Для дисфории не характерна интеллектуальная и двигательная заторможенность, при этом часты аффективные вспышки, лёгкость проявления агрессии.



Что такое ПМДР

(критерии FDA для постановки диагноза)

Пять или более симптомов с наличием одного из первых пяти

- Психо-эмоциональная лабильность, слезливость
- Чувство безнадежности, печали
- Внутреннее напряжение, беспокойство
- Постоянная раздражительность, злоба, повышенная частота межличностных конфликтов
- Снижение интереса к обычной деятельности
- Снижение концентрации внимания
- Сонливость/усталость
- Изменения аппетита /повышенный аппетит
- Нарушение сна
- Ощущение разбитости
- Физические симптомы (напр. напряжение молочных желез, отеки, головные боли)

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn.
American Psychiatric Association, 1994*

Клинические формы ПМС

1. **Нервно-психическая** (эмоциональная лабильность, плаксивость, мнительность, симптомы агрессивности или, наоборот, депрессии)
2. **Отечная** (вздутие живота, нагрубание и болезненность молочных желез, увеличение массы тела, пастозность, потливость)
3. **Цефалгическая** (головная боль, тошнота, рвота, чувствительность к звукам и запахам)
4. **Кризовая** (симпатоадреналовые кризы)

Атипичные формы ПМС

1. Гипертермическая – повышение температуры тела в лютеиновую фазу цикла до 38 °С.
2. Офтальмоплегическая форма мигрени – циклический «гемипарез», одностороннее закрытие глаза
3. Гиперсомническая
4. Циклические аллергические реакции
5. Язвенный гингивит, стоматит
6. Предменструальная бронхиальная астма
7. Циклическая рвота
8. Иридоциклит

Стадии ПМС

- **Компенсированная** – симптомы появляются в предменструальном периоде, не прогрессируют с годами
- **Субкомпенсированная** – симптомы прогрессируют, увеличивается их число, выраженность, длительность
- **Декомпенсированная** – тяжелое течение с уменьшением периодов отсутствия клинических проявлений ПМС

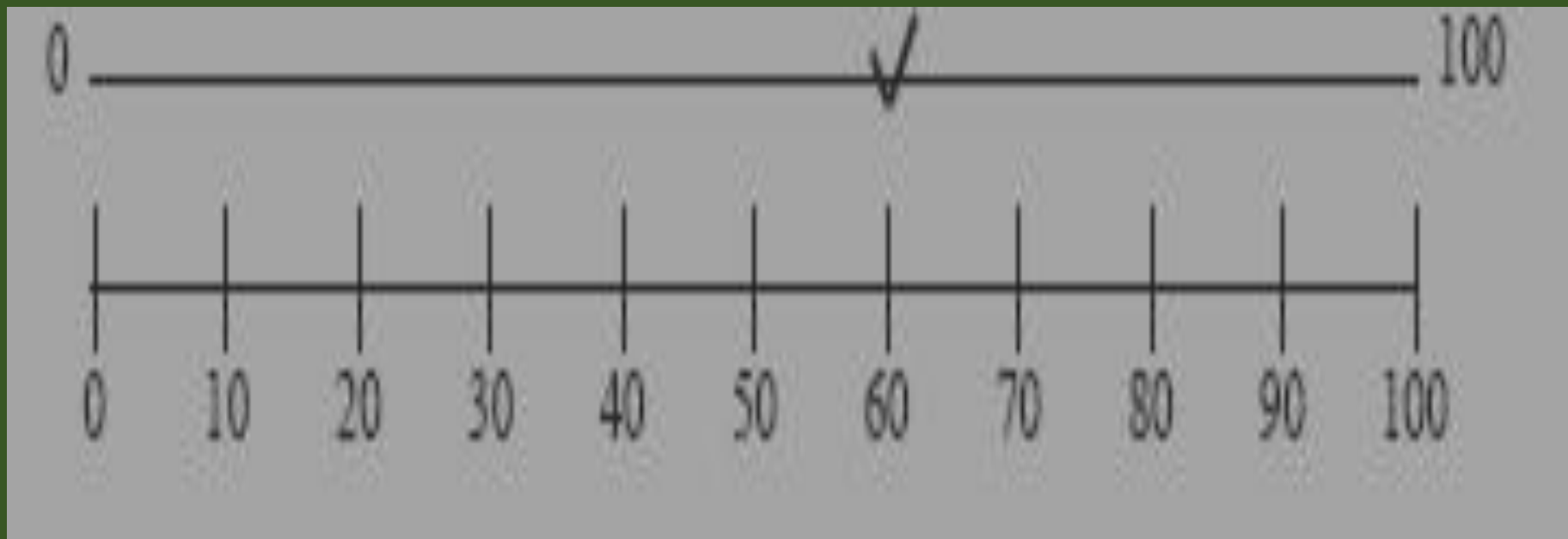
Факторы риска ПМС

- Наследственность
- Высокий инфекционный индекс в периоде полового созревания
- Сопутствующие экстрагенитальные заболевания (патология почек, щитовидной железы, ЖКТ, ССС)
- Воспалительные заболевания органов малого таза
- Раннее или позднее менархе, нерегулярный менструальный цикл
- Аборты, выкидыши
- Характер профессиональной деятельности (умственный труд)
- Психологический микроклимат в семье
- Стрессовые ситуации
- Физические травмы
- Нарушение питания

Диагностика ПМС

- Цикличность симптомов (проспективная оценка симптомов в течение 2-3 менструальных циклов)
- Исключение других причин предменструальных симптомов

Визуально-аналоговая шкала



Алгоритм диагностики ПМС



Дифференциальная диагностика ПМС

Психические заболевания

- Депрессия
- Паническое расстройство
- Посттравматическое стрессовое расстройство
- Маниакально-депрессивный психоз
- Соматоформные заболевания
- Расстройство аппетита (анорексия, булимия)

Соматические заболевания

- ИБС
- Головная боль сосудистого генеза
- Заболевания почек
- Заболевания печени
- Гипо- или гипертиреозидизм
- Синдром раздраженной кишки
- Эндометриоз
- Заболевания, вызванные вирусом Эпштейн-Барр

Терапия ПМС





Лечение ПМС



- Диета (ограничение приема кофеина, поваренной соли, рафинированных углеводов, исключение алкоголя, повышение содержания нерафинированных углеводов и числа приемов пищи)
- Увеличение физической нагрузки
- Психотерапия, аутотренинг, релаксация
- Витамин В₆
- Гормональные препараты (КОК, даназол, бромокриптин, мефипристон, агонисты ГнРГ, сочетание аГнРГ с эстрогенами и прогестагенами)
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- Трициклические антидепрессанты
- Спиринолактон



ПРОДУКТЫ, УПОТРЕБЛЕНИЕ КОТОРЫХ ПОКАЗАНО ПРИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

- Зелень, бобовые, орехи - содержат витамины группы В (уменьшают усталость и раздражительность).
- Авокадо, крупы, бананы, зеленый перец – содержат витамин В6 (уменьшение раздражительности, усталости, перепадов настроения, чувства голода, головной боли, нагрубания молочных желез).



ПРОДУКТЫ, УПОТРЕБЛЕНИЕ КОТОРЫХ ПОКАЗАНО ПРИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

- Брокколи, подсолнечное и оливковое масло – содержат витамин Е (уменьшают болезненность молочных желез).
- Шпинат, кабачки, семечки, орехи – содержат магний (препятствует тяге к сладкому, смягчает перепады настроения, психо-эмоциональное напряжение).
- Употребление соков (морковного и лимонного)



Гигиена сна



- Нормализация режима сна и бодрствования
- Избежание чтения или просмотра телепередач перед сном
- Минимизация употребления алкоголя или кофеин-содержащих напитков перед сном



МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ негормональные препараты

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
ГРУППА

НАЗВАНИЕ

Диуретики

Спиронолактон, гипотиазид

Агонисты дофамина

Бромокриптин, достинекс

Селективные ингибиторы
обратного захвата серотонина

Флуоксетин, циталопрам,
пароксетин, сертралин

Ингибиторы простагландинов

Напросин, индометацин

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

гормональные препараты

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

НАЗВАНИЕ

Прогестерон, гестагены

микронизированный прогестерон,
дидрогестерон, медроксипрогестерон

Эстрогены

эстрадиол, конъюгированные эстрогены

Ингибиторы продукции гонадотропных
гормонов

даназол

Агонисты гонадотропин-рилизинг
гормона

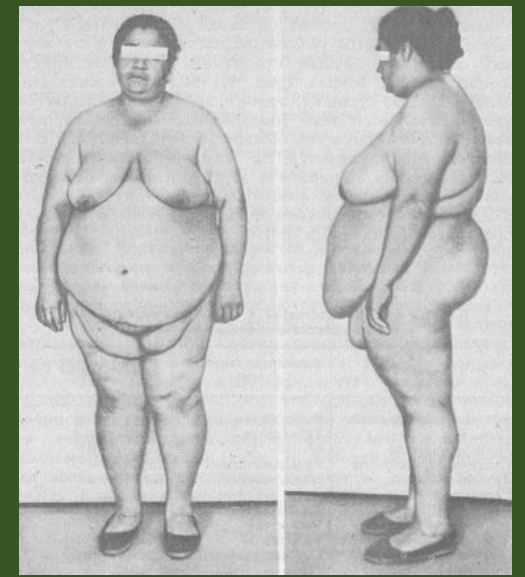
бусерелин, гозерелин, трипторелин

Антигестагенные препараты

мифепристон

Комбинированные оральные
контрацептивы

этинилэстрадиол+дезогестрел,
ЭЭ+левоноргестрел, ЭЭ+дроспиренон



ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



Гипоталамический синдром

- Последствие ацирхорального ритма выработки ГнРГ, проявляется каскадом нарушений нейрогуморальной регуляции менструальной функции, поликистозной дегенерацией яичников и явлениями гиперандрогении
- Иное название: поликистозные яичники центрального генеза

Гипоталамический синдром (этиология)

Характерная четкая временная граница начала заболевания.

Воздействие стрессорных факторов:

- Тяжелые инфекционные процессы в препубертатном и пубертатном периоде;
- Интоксикации;
- Эмоционально-психические травмы
- Начало половой жизни

Гипоталамический синдром (патогенез)

Воздействие стрессорного фактора
нарушение образования и выделения дофамина и
эндогенных опиоидных пептидов в гипоталамусе
изменение цирхорального ритма выброса ГнРГ
нарушение выработки гонадотропинов
(преимущественно ЛГ) гипофизом

нарушение фолликулогенеза, ановуляция,
кистозная атрезия фолликулов увеличение
синтеза андрогенов нарушение выработки
гонадотропинов (формируется «порочный круг»)

Гипоталамический синдром (клиника)

- ✓ Диэнцефальные (гипоталамические) нарушения:
 - Вегетативно-сосудистая астенция (по гипертоническому типу)
 - Нарушение режима сна и бодрствования
 - Эмоциональные нарушения (раздражительность, плаксивость)
- ✓ Нарушение толерантности к углеводам (повышение аппетита, жажда)
- ✓ Нарушение липидного обмена (ожирение)
- ✓ Гипертрихоз (вторичная яичниковая гиперандрогения)
- ✓ Нарушение менструальной функции (ановуляция, гипо- или гиперменструальный синдром)
- ✓ Ановуляторное бесплодие
- ✓ Гиперпластические процессы эндометрия (относительная гиперэстрогения за счет ановуляции и внегонадного синтеза эстрогенов в ПЖК)

(клиника)

- ✓ Особенности ожирения:
 - Локализация в области верхней трети плеча, в нижней половине живота («фартук») и в области VII шейного позвонка. Молочные железы содержат преимущественно жировую ткань (железистая слабо развита)
- ✓ «Жемчужные» стрии на коже живота, поясницы, внутренней поверхности бедер
- ✓ Гипертрихоз (реже гирсутизм)
- ✓ Раннее менархе (за счет ранней активности гипоталамических структур)
- ✓ Неустойчивый характер менструальной функции в пубертатном периоде. Ановуляция формируется через

Гипоталамический синдром /
= Метаболический синдром

Проявления сходны, но патогенез
разный

Метаболический синдром

- Нарушения метаболизма первичны.
- Расстройства гипоталамо-гипофизарной системы, поликистозные яичники, нарушения менструальной функции и гиперандрогения вторичны
- Увеличение объема талии более 80 см и сочетание 2 критериев и более:
 - ✓ Повышение уровня триглицеридов более 1,7 мМ/л;
 - ✓ Снижение содержания ЛПВП менее 1,29 мМ/л;
 - ✓ Повышение АД более 130/85 мм рт ст
 - ✓ Увеличение уровня глюкозы более 5,6 мМ/л
 - ✓ Нарушение толерантности к глюкозе

Гипоталамический синдром (диагностика)

1. Жалобы (имеют четкое время возникновения, связанное с воздействием стрессорного фактора (нейроинфекции, интоксикации, роды и т.д)
2. При воздействии стрессорного фактора в период препубертата или пубертата НМФ возникают первично
3. При воздействии стрессорного фактора после менархе НМФ возникает вторично, усугубляется в динамике от ациклических кровотечений до аменореи
4. ЭЭГ
5. Гормональные исследования (гиперандрогения, гипо- или гиперэстрогения, гипопрогестеронемия, гонадотропины в норме или повышен ЛГ
6. Биохимические исследования липидного спектра и гликемического профиля
7. УЗИ (увеличение объёма яичников, более 10 периферически

Гипоталамический синдром (лечение)

1. Коррекция метаболических нарушений (инсулинорезистентности, дислипидемии и др)
2. Снижение массы тела
3. КОК (гестаген с антиандрогенным действием – ципротерон ацетат, диеногест, дроспиренон, хлормадион ацетат)
4. Диуретики (верошпирон)
5. При рецидивирующих гиперпластических процессах показана клиновидная резекция яичников

СИНДРОМ ШИХАНА



**Гипофункция передней
доли гипофиза,
возникающая после родов
или аборта, осложненных
массивным кровотечением
или септическим шоком**

Синдром Шихана (эпидемиология)

Частота синдрома после массивной послеродовой кровопотери или после аборта достигает 40%

При кровопотере более 900 мл синдром Шихана возникает у 80% женщин

Синдром Шихана (патогенез)

- Кровеносные сосуды питающие гипофиз не имеют коллатералей
- Массивное кровотечение или септический шок могут привести к спазму или тромбозу сосудов передней доли гипофиза, что приводит к ишемии и /или некрозу гипофиза.
- Ишемии способствует компенсаторная гиперплазия клеток гипофиза при беременности и физиологический выброс АКТГ после родов

Синдром Шихана (группы риска)

1. Эндокринные заболевания (до и во время беременности)
2. Аутоиммунные заболевания
3. Анатомические особенности гипофиза (малое турецкое седло, аномалии сосудов головного мозга)
4. Беременность, осложнившаяся анемией, преэклампсией
5. Применение утеротоников в процессе родов
6. Гестационный интервал менее 2 лет

Синдром Шихана (клиника)

Клиническая картина возникает при поражении более 50% тканей аденогипофиза и зависит от распространенности очага ишемии (некроза) в гипофизе.

Характерная вторичная гипофункция яичников (НМФ), щитовидной железы (гипотиреоз), надпочечников (гипокортицизм) и молочной железы (гипо- или агалактия)

Кроме гипофиза могут поражаться почки, печень, другие отделы головного мозга

Синдром Шихана

(клиническая классификация)

1. ЛЕГКАЯ

- Проявления гипофункции щитовидной железы (слабость, утомляемость, головная боль, снижение памяти, сонливость, нарушение внимания и концентрации, снижение либидо, неврастения, гипотензия, зябкость, сухость кожи, ломкость ногтей, усиленное выпадение волос, отечность, склонность к запору)

2. СРЕДНЯЯ

- Гипофункция щитовидной железы + гипофункция молочных желез (гипогалактия) + гипофункция яичников (олигоменорея, ановуляторное бесплодие, гипотрофия половых органов и молочных желез)

3. ТЯЖЕЛАЯ

- Пангипопитуитаризм (тотальное выпадение функции щитовидной

Синдром Шихана (диагностика)

- Данные анамнеза (массивное кровотечение или септический шок на фоне беременности, закончившейся родами или абортом (особенно в поздние сроки) имеют временную связь с появлением симптомов
- Снижение ТТГ, общего и свободного Т4 (при гипотиреозе)
- Снижение ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона (при гипофункции яичников)
- Снижение АКТГ, 17-ОН прогестерона, кортизола, ДЭА-С (при гипокортицизме)
- Фармакологические пробы (с препаратами тропных гормонов)
- КТ, МРТ (симптом пустого турецкого седла)

Синдром Шихана (лечение)

- Заместительная гормональная терапия, направленная на возмещение утраченной гормональной функции (тиреоидные гормоны, надпочечниковые гормоны, половые гормоны).
- Терапию эстроген-гестагенными препаратами продолжают до периода естественной менопаузы

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ



ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

- **ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ** – повышенное содержание пролактина (ПРЛ) в крови
- В общей популяции распространенность этого заболевания составляет
 - 0,5% у женщин
 - 0,07% у мужчин
- Чаще всего гиперпролактинемия встречается у женщин 25-40 лет, значительно реже у мужчин того же возраста

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

- Базальные уровни ПРЛ в сыворотке крови у взрослых составляют:
женщины 12 нг/мл (240 мЕд/л)
мужчины 7 нг/мл (140 мЕд/л)
- Верхний уровень у женщин и мужчин в норме находится в пределах
20-25 нг/мл (400-500 мЕд/л)
- ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ устанавливается при наличии увеличенных концентраций ПРЛ в сыворотке крови в нескольких образцах
женщины >25 нг/мл (500 мЕд/л)
мужчины >20 нг/мл (400 мЕд/л)

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

- Сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла, галактореей у женщин, снижением либидо и потенции, а также бесплодием у мужчин называется **СИНДРОМОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ**
- Данный синдром у женщин и мужчин носит также название **ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА**
- Данный синдром у женщин может также носить название **СИНДРОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГАЛАКТОРЕИ-АМЕНОРЕИ**
- **ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ** является биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

- **Пролактин** – гормон, синтезируемый и секретируемый лактотрофами, располагающимися в заднелатеральных отделах гипофиза
- Был впервые открыт в 1928 году как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофизов коров
- Является полипептидным гормоном, содержащим **198 аминокислотных остатков**

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

• ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЛ У ЖЕНЩИН

1. В период беременности совместно с другими гормонами стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы
2. В послеродовом периоде стимулирует образование молока в молочных железах
3. Поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона
4. Наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

- Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе агенты:
 - нейромедиаторы
 - биологически активные нейропептиды
 - гормоны периферических эндокринных желез

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

• ПРОЛАКТИНИНГИБИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- дофамин
- гамма-аминомасляная к-та (ГАМК)
- гастрин
- соматостатин
- гонадотропин- связывающий белок

• ПРОЛАКТИНСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- серотонин
- тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ)
- гонадотропин-релизинг гормон (ГнРГ)
- опиаты
- ОКСИТОЦИН

ПРИЧИНЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

1. Физиологические
2. Фармакологические
3. Патологические

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

```
graph TD; A[ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ] --> B[ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ]; A --> C[ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ]; A --> D[ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ];
```

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

- Во время беременности
- После родов во время лактации
- При некоторых физиологических состояниях
 - во время сна
 - во время полового акта
 - при повышенных физических нагрузках

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ

- При заболеваниях гипоталамуса
- При поражениях гипофиза (пролактиномы)
- При гипотиреозе
- При почечной недостаточности

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ

при приеме лекарственных препаратов

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

**ПРЛ
> 200 НГ/МЛ**



МАКРОАДЕНОМА

**ПРЛ
< 200 НГ/МЛ**



**МИКРОАДЕНОМА
или
функциональная
гиперпролактинемия**

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФОРМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Диагностические критерии	Функциональная	Патологическая
--------------------------	----------------	----------------

- Длительность аменореи
- Наличие галактореи
- Рентгенография черепа
- Компьютерная томография
- Офтальмологическое исследование
- Концентрация ПРЛ в сыворотке
- Проба с бромокриптином

< 1 года
Может не быть
Без патологии
Без патологии

Изменений нет

< 200 нг/мл
положительная

> 1 года
Как правило, есть
Признаки опухоли
Признаки аденомы

Возможны изменения

> 200 нг/мл
положительная

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

- Нормализация уровня пролактина
- Восстановление фертильности
- Удаление аденомы, достижение ее регрессии или стабилизации роста
- Устранение галактореи
- Нормализация менструального цикла
- Устранение связанных с гиперпролактинемией сосудистых, обменных и эмоционально-личностных нарушений

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ



ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ (ЭРГОЛИНОВЫЕ)

- бромокриптин
- Достинекс/ агалатес (каберголин)



ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ БЕНЗОГУАНОЛИНОВ

- хинаголид

