**Нормальный менструальный цикл и гипоменструальный синдром**

Правильнее говорить не о менструальном цикле, а о репродуктивной системе, которая подобно другим является функциональной системой (по Анохину, 1931).

Функциональная система - это интегральное образование включающее центральные и периферические звенья и работающие по принципу обратной связи, то есть с обратной афферентацией по конечному эффекту.

Все другие системы поддерживают гомеостаз, а репродуктивная система поддерживает воспроизводство - существование человеческого рода.

Функциональной активности система достигает к 16-17 годам. К 40 годам репродуктивная функция угасает, а к 50 годам угасает гормональная функция.

Репродуктивная система организована по иерархическому принципу. В ней выделяют 5 уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по механизму обратной связи.

Первый уровень: ткани мишени - это точки приложения действия половых гормонов: половые органы: матка, трубы, шейка матки, влагалище, молочные железы, волосяные фолликулы, кожа, кости, жировая ткань. Цитоплазма этих клеток содержит строго специфические рецепторы к половым гормонами: эстрадиолу, прогестерону, тестостерону. Эти рецепторы есть в нервной системе.

К первому уровню кроме цАМФ относятся и простогландины. Из всех этих органов мишеней наибольшие изменения как в первом уровне регуляции происходят в матке.

В матке под действие половых гормонов в первую фазу цикла (фолликулиновую происходят процессы пролиферации, идет рост и размножение желез слизистой матки, они достигают своего развития к 14 дню цикла, когда в яичниках происходит овуляция и затем под действием выделяющегося прогестерона в матке происходит секреторные преобразования. Только секреторно преобразованная слизистая способна воспринять оплодотворенное яйцо. Если же оплодотворение не происходит, то в ответ на падение уровня гормонов выделенных яичниками в матке происходят еще 2 фазы:

отторжение слизистой полости матки - десквамация

регенерация идущая параллельно с десквамацией

ВТОРОЙ УРОВЕНЬ - ЯИЧНИКИ. В клетках теки и гранулезы яичника имеются рецепторы к гонадотропным гормонам. У приматов и у человека на протяжении цикла развивается один фолликул - лидирующий или доминантный - определяет дальше развитие изменений происходящих не только в яичнике, но и во всей гипоталамо-гипофизарной системы. В начале цикла доминантный фолликул до 2 мм, когда он достигает конечного развития он бывает до 21 мм, а по некоторым данным и больше.

Подъем уровня эстрогенов стимулирует выделение лютенизирующего гормона и в яичниках происходит разрыв этого фолликула и яйцеклетка выделяется в брюшную полость, а на месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело. Желтое тело начинает выделять в основном прогестерон, эстрогены и андрогены. В регрессе желтого тела, если не происходит оплодотворения участвуют простогландины.

Все стероидный гормоны образуются из холестерина, в синтез участвуют гонадотропные гормоны: ФСГ и ЛГ и ароматазы под влиянием которых из андрогенов образуются эстрогены.

Третий уровень - передняя доля гипофиза (ФСГ, ЛГ, ПРОЛАКТИН). ФСГ стимулирует в яичнике рост фолликула, пролиферацию гранулезных клеток, вместе с ЛГ стимулирует выделение эстрогенов, увеличивает содержание ароматаз.

Повышение выделения ЛГ при созревшем доминантном фолликуле вызывает овуляцию. Затем ЛГ стимулирует выделение прогестерона желтым телом. Рассвет желтого тела определяется дополнительным влиянием пролактина.

Основная биологическая функция пролактина - рост молочных желез и регуляция лактации. Кроме этого он обладает жиромобилизующим эффектом и понижает АД. Повышение в организм пролактина ведет к нарушению менструального цикла.

Четвертый уровень - гипофизотропная зона гипоталамуса.

Состоит из 3-х ядер: вентро и дорсомедиальных, аркуатных ядер. В них образуются рилизинг-факторы, которые стимулируют выделение тропных гормонов.

РФ-ЛГ выделен и синтезирован, РФ-ФСГ не выделен, поэтому в литературе пользуются терминов РГ-ЛГ.

Долгое время считали что у человека, как и у грызунов имеется 2 центра секреции РГ-ЛГ: циклический и тонический. Но это мнение было опровергнуто в 70 гг. и было доказано что у приматов и у человека единственным место, где образуется РГ-ЛГ являются аркуатные ядра. Секреция РГ-ЛГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем режиме с частотой 1 раз в час. Этот ритм называется цирхаральным (часовой).

Область аркуатных ядер гипоталамуса называется аркуатным асцилятором. Цирхаральный ритм подтвержден путем прямого измерения ЛГ в портальной системе ножки гипофиза и яремной вены у женщин с нормальной функцией. Эти исследования позволили обосновать гипотезу о пермессивной (запускающей) роли РГ-ЛГ в функции репродуктивной системы.

Цирхаральный режим выделения РГ-ЛГ формируется в пубертатном возрасте и является показателем зрелости нейроструктур гипоталамуса. Определенная роль в регуляции выделения РГ-ЛГ принадлежит эстрадиолу. В преовуляторном периоде на фоне максимального уровня эстрадиола в крови величина выброса РГ-ЛГ значительно выше в раннюю фоликулиновую и лютеиновую фазу. Однако различий в частоте выброса нет. Есть сообщение о наличие пролактин-РГ, однако он не выделен, но доказано что тиролиберин стимулирует выделение пролактина. Основная роль в выделении пролактина принадлежит фундикулярной области гипоталамуса. Дофамин тормозит выделение пролактина. Антагонисты дофамин - резерпин, аминазин вызывают усиление выброса пролактина. Поэтому после родов, если у женщины сниженная лактация рекомендуется применять резерпин.

Экстрагипоталамические центральные структуры, которые воспринимают импульсы из внешней Среды и интерорецепторов организма и передают их через нейротрансмиттеры. Последние годы выделены и синтезированы классические синаптические нейротрансмиттеры (биогенные амины: норадреналин, серотонин, морфиноподобные соединения - эндорфины и энкефалины, последние составляют 90%). Энкефалины обнаружены во всех структурах головного мозга. Они подавляют секрецию ЛГ, поэтому наркоманы, как правило, страдают бесплодием. А их антагонисты резко усиливают выброс РГ-ЛГ. Изучение влияние коры головного мозга сложно. Центры регуляции в коре не обнаружены, но клиника нарушений менструального цикла подтверждает эти влияния.

В регуляции функции репродуктивной системы основными являются:

пульсирующая цирхаральная секреция РГ-ЛГ нейронов гипоталамуса

регуляция выделения ЛГ и ФСГ эстрадиолом по типу положительной и отрицательной связи

Нормальный менструальный цикл является результатом нейрогормональных взаимоотношений между ЦНС, гипофизом, яичниками и маткой. Нарушения в любой из этих звеньев может привести к нарушению менструального цикла.

Наиболее частыми причинами нарушение менструальной функции могут быть:

Тяжелые интоксикации

Инфекционные заболевания типа сепсиса, туберкулеза, паротита, гриппа и т.д.

Алиментарная дистрофия

Авитаминозы

Ожирение

Профессиональные вредности

Заболевания других систем и органов: печени, почек, сердца и крови.

Психоневрологические заболевания: ушибы головного мозга, контузии, опухоли ЦНС.

Эндокринные заболевания: сахарный диабет, заболевания надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, синдром Шихана, кахексия, синдром Симмондса, аденома гипофиза.

Ионизирующая радиация

Врожденные, генетические заболевания

Воспалительные из невоспалительные заболевания самой половой сферы (придатков и матки)

Таким образом, все может вызвать нарушения менструальной функции.

В звеньях патогенеза следует различать:

Первичное поражение гипоталамо-гипофизарной системы, которое в конечном итоге приведет к нарушению функции яичников

Первичное заболевание самих яичников и матки

Действие повреждающих факторов непосредственно на фолликулярный аппарат яичников может привести к нарушению их функции разной степени выраженности: от функциональных нарушений до аменореи.

Классификация основных нарушений репродуктивной системы в принципе сложна. Их в литературе вы встретите не одну, не две. Но, несмотря на всю сложность строения репродуктивной системы, основной формой ее нарушения является нарушения основного момента, который характерен для нормального менструального цикла в яичниках, то есть нарушения того для чего эта система существует - нарушение овуляции.

При нарушениях наблюдаются ановуляция, то есть отсутствие овуляции, а клинически могут наблюдаться незначительные нарушения менструальной функции или только одно бесплодие, а может наблюдаться и при кровотечениях и при присутствии месячных. Учитывая всю эту сложность мы даем саму упрощенную классификацию, хотя эта классификация в итоге по конечному нарушению самой менструальной функции, то есть по клиническому проявлению:

гипоменструальный синдром

гиперменструальный синдром

Гипоментструальный синдром (ГС).

ГС проявляется снижением функции яичников. В нерезко выраженных случаях это проявляется уменьшением количества теряемой крови (гипоменорея), укорочение времени менструальной реакции (олигоменорея), опсоменорея (редкие месячные). И, наконец, когда месячные прекращаются и отсутствуют больше 6 мес. - это называется аменореей.

Аменорея может быть физиологическая:

у девочек до начала менструальной функции, до первых месячных

при беременности, во время лактации, хотя считается что менструальная функция должная восстанавливается в течение 2 месяцев после родов.

Когда гормональная функция яичников заканчивается в менопаузе после 55 лет.

Патологическая аменорея:

первичная: это значит никогда не было менструаций

вторичная, когда менструации были, потом закончились

Аменорея еще может быть:

1 степень если на фоне патологической аменореи женщина получает прогестерон и в ответ на гормоны она отвечает менструально-подобной реакцией. Это говорит о том, что в ее организме эстрогены выделяются, а выделение прогестерона нет.

2 степень: когда женщина не отвечает ни на прогестерон, ни на эстрогены.

Из-за нарушения менструального цикла происходит почти все патологические процессы:

опухоли яичников, опухоли матки развиваются из-за нарушения менструальной функции.

Бесплодие

воспалительные процессы

В настоящее время можно определить в крови содержание эстрогенов (по фазе цикла), содержание прогестерона, содержание тестостерона, гонадотропинов и рилизинг-факторов с помощью радиоиммунных исследований (Это очень дорого). В клинической практике можно составить представление о функции яичников по тестам функциональной диагностики (базальная температура, симптом зрачка, симптом папоротника). Это позволяет определить, насколько нарушена функция яичника (есть там овуляция, или нет). Если есть овуляция, то достаточно выражены обе фазы цикла, а дальше функция яичников может быть нарушения первично (из-за нарушения самих яичников) или вторично (из-за нарушений в центральной уровнях регуляции). Гормональные пробы помогают определить первично или вторично нарушение.

Нарушения менструального цикла. Исходя из 5 уровней регуляции существуют 5 видов нарушений.

I Аменорея центрального генеза с преимущественным поражением высших отделов ЦНС.

аменорея военного времени (хотя там не только имеют место стрессовые ситуации, но и голод).

Психогенная аменорея

состояние ложной беременности

аменорея при органических поражениях ЦНС (менингит, энцефалит)

Аменорея после травм головного мозга, опухоли головного мозга

на фоне психических заболеваний (у этих больных кроме аменореи будет еще другая симптоматика, характерная для поражения ЦНС (женщины раздражительны, плаксивы, эмоционально не устойчивы, страдают бессонницей). Также анамнестически будет указание на заболевание. Эти больные лечатся у невропатологов, нейрохирургов, психиатров. Даже излечение основного заболевания далеко не всегда восстанавливает цикл.

II Аменорея центрального генеза с преимущественным поражением гипоталамуса.

В гипоталамусе находятся центры, регулирующие обмены веществ всех желез внутренней секреции. Поэтому для этих нарушений характерна многосимптомность:

нарушение водного, жирового, углеводного обмена веществ

вегетососудистные расстройства

асимметрия АД

тахикардия

ознобы

онемение конечностей

кризы (страх, боли в сердце, а затем обильное мочеиспускание).

Такая форма аменорея наблюдается при:

диэнцефальном синдроме

диэнцефальной эпилепсии

болезни Иценко-Кушинга

Лечение в основном у невропатолога, эндокринолога.

III Центральная форма аменореи с преимущественным поражением гипофиза.

Гипофиз обеспечивает функцию всех желез внутренней секреции, выделяя тропные гормоны. Поэтому при этих формах может наблюдаться нарушения не только функции яичников, но и щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников.

Эта форма имеет место при болезни Симмондса (диэнцефальная гипофизарная кахексия). Наиболее характерными симптомами является резкое истощение на фоне этого развивается аменорея. В настоящее время считается, что при данном заболевании поражаются не столько гипофиз, сколько гипоталамус (гипофиз страдает вторично). Лечение: прежде всего, нормальное питание сбалансированное белками, углеводами, солями. Необходимо назначение витаминов (особенно витаминов группы В, Е, А), анаболических стероидов, при необходимости добавляют кортикостероиды (эту патологию обычно лечат эндокринологи).

Существует аменорея ювенильного возраста, когда девушка желая сохранить фигуру, начинает худеть, что и приводит в последствии к аменорее. Лечение не следует начинать сразу с половых гормонов. Необходимо сбалансировать питание.

Аменорея центрального генеза с преимущественным поражением гипофиза наблюдается при синдроме Киари-Фроммеля. Для этого заболевания характерно:

аменорея

галакторея (или лакторея - постоянное истечение молозива из молочных желез

атрофия или гипотрофия половых органов.

В 1936 году описан Фроммелем у женщин после родов, потом было отмечено, что такая картина может наблюдаться и у нерожавших, небеременных женщин. В настоящее время эта симптоматики объединяется под общим названием - гиперпролактинемия.

В основе этого синдрома лежит повышение выделения пролактина. Рилизинг-фактор стимулирующий выделение пролактина не известен, а вот РФ тормозящий выделением пролактина известен - это дофамин. Нарушение его выделения будет вести к гиперпролактинемии. Обычно пролактин регулирует процессы лактации и участвует в расцвете желтого тела. Когда секреция пролактина повышается, то это повышенное выделение пролактина тормозит выделение ФСГ и ЛГ, цикл нарушается вплоть до аменореи, и в клинической картине будет та симптоматика, которая была названа аменорея, галакторея, функция яичников буде подавлена. Эстрогены выделяться не будут, и это приводит к гипотрофии половых органов.

Вообще выделение пролактина происходит клетками передней доли гипофиза. Если в гипофизе количество этих клеток увеличивается или развивается опухоль гипофиза - пролактиномы (это часто бывает у женщин). Бывают макропролактиномы и микропролактиномы. Но пролактин может повышаться не только в результате роста опухоли, но и в результате функциональных нарушений (при длительном приеме препаратов гормональной контрацепции - они тормозят функцию гипоталамуса и на этом фоне развивается функциональная гиперпролактинемия). Далее нарушается цикл, что приводит к бесплодию. Нейролептики, резерпин и др. могут усилить выделение пролактина. Пролактин может выделяться эндометрием при большом количестве выскабливаний матки, при раздражении сосков молочных желез; также после ряда препаратом, при почечной недостаточности и т.д.

Таким образом, гиперпролактинемия может сопровождать пролактиному и может быть результатом функциональных нарушений. Когда мы сталкиваемся с больными у которых гипрепролактинемия, необходимо выявить ее источник. Поэтому таким женщинам рекомендуется рентгенисследование турецкого седла, чтобы не пропустить опухоли гипофиза. Затем рекомендуется делать пневмоэнцефалографию и др. исследования головного мозга.

Лечение: в настоящее время эта патология весьма успешно лечится.

Для лечения применяется препарат бромкриптин (парлоден) - подавляет лактацию, его дают после интранатальной и антенатальной гибели плода для подавления лактации при начинающих маститах. А при гиперпролактинемии дача парлодена подавляет повышенное выделение пролактина, постепенно растормаживается выделением ФСГ и ЛГ и регулируется менструальная функция вплоть до овуляторного цикла и наступления беременности. При этих нарушениях при лечении беременность наступает в 80% случаев (очень высокий процент).

Синдром Шихана. При поражении гипофиза в виде некротических изменений что наблюдается при некоторых формах акушерской патологии. Массивное кровотечение в родах и в послеродовом периоде, и послеабортном периоде, послеродовом и послеабортном сепсисе. В результате обильно кровопотери в послеродовом или в раннем послеродовом периоде наступает резкое снижение АД, в ответ на это может произойти некроз передней доли гипофиза. Гипофиз имеет своеобразную систему кровоснабжения - портальную - крови притекает больше чем оттекает. А во время беременности гипофиза гипертрофируется, потому что на него накладывается очень большая нагрузка при беременности. Чаще возникает этот синдром у женщин с недоразвитием репродуктивной системы, у женщин многорожавших, с токсикозами второй половины беременности.

Если этот синдром возникает после септических заболеваний в послеродовом периоде или после аборта, то в этом случае имеет место заброс туда септических эмболов. Также играет роль нарушение свертываемости, которое, как правило, сопровождает массивное кровотечение в родах (ДВС синдром в портальной системе гипофиза). Синдром Шихана описан после вскрытия двух женщин погибших от массивных кровотечений. Если происходит тотальный некроз гипофиза, то таких женщин спасти не удается. Если происходит не тотальный некроз, то женщина сохраняет жизнь, но учитывая что в передней доли гипофиза наблюдается некротический процесс развивается синдром Шихана который первым своим симптомом имеет нарушение гормональной функции после родов (лактация - гипогалактия, алактия). Позднее развивается атрофия наружных и внутренних половых органов. Но так как гипофиз выделяет не только гонадотропные гормоны а и другие тропные гормоны, то при выраженном синдроме Шихана будет нарушение функции щитовидной железы, углеводного обмена, нарушение функции коры надпочечников. Нарушение функции коры надпочечников и щитовидной железы: в клинической картине преобладают. А вот нарушения функции яичников не так важны. Погибают больные от надпочечниковой комы, если это заболевание не распознано. В диагностике этого заболевания имеет значение хорошо собранный анамнез.

Лечение: заместительная терапия, лучше гонадотропными гормонами. При нарушении функции щитовидной железы и коры надпочечников обязательно коррекция этих нарушений путем добавления тиреоидина, преднизолона, дексаметазона, и периодически заместительная терапия половыми стероидами (эстрогены, прогестерон).

IV Аменорея яичникового генеза.

Характеризуется в основном нарушениями или реже первичной яичниковой недостаточностью при сохранении функции гипофиза и гипоталамуса. В зависимости от возраста к котором происходит поражение половых желез формируются различные формы аменореи.

1. Если дефект происходит внутриутробно, то возникают генетические нарушения - дисгенезия гонад и тестикулярная феминизация. Но яичники могут страдать и в детстве, затем в период полового созревания, в детородном возрасте.

Дисгенезия гонад - это врожденный первичный дефект развития половых желез, иногда с полным отсутствием яичниковой ткани - донатальная аплазия. Дисгенезия гонад является основной причиной первичной аменореи, то есть она развивается у девушек (в то время, когда должны начаться месячные, она не начинаются). Дисгенезия гонад - это дефект развития половых желез, чаще всего обусловлено хромосомными аномалиями - как бы ранняя нематочная кастрация (это происходит при сильном радиоактивном воздействии на беременную женщину). Известно, что для женского пола характерно наличие двух Х-хромосом, а при дисгенезии гонад при отрицательном половом хроматине имеется набор хромосом ХО. Выделяют три формы дисгенезии гонад:

синдром Шерешевского Тернера

чистая форма дисгенезии гонад

смешанная форма

Склерокистозные яичники или синдром Штейна-Левенталя.

В большинстве случае эта болезнь носит центральное происхождение. В настоящее время общепринятым термином является поликистозные яичники. Под этим термином понимают патологию структуры и функции яичников на фоне нейрообменных нарушений. В яичниках повышается образование андрогенов, нарушается процесс фоликулогенеза, а из-за нейрообменных нарушений может быть ановуляция, гипертрихоз, ожирение. Болезнь поликистозных яичников сейчас включает склерокистозные яичники или синдром Штейна. Основным макроскопически признаком поликистозных яичником является двустороннее увеличение яичников (в 2-6 раз). Если нормальные яичники 3 на 2.5 см, то яичники при поликистозе будут 6 на 4 см. В яичниках имеются множественные кистозно-атретические фолликулы. Поверхность их сглаживается, уплотняется, утолщается, на капсуле имеются древовидно ветвящиеся сосуды, эта утолщенная капсула не дает яичникам овулировать. До 70-х гг. считали что это результат генетически обусловленной недостаточности ферментов самих яичников, поэтому эта патология и относилась к яичниковой. Сейчас доказано что на первом плане при болезни поликистозных яичников стоит выделение РФ-ЛГ. Нарушается почасовой режим его выделения. Импульсы следуют чаще, что ведет к выделению в повышенном количестве ЛГ, при этом выделение ФСГ снижается. Так как ФСГ стимулирует в яичниках ароматазу, которая переводит тестостерон в эстрогены. Так как эстрогенов при этом мало то по типу обратной связи стимулируются гипоталамические структуры, которые начинают еще больше выделять РГ-ЛГ. Таким образом, патологический круг замыкается. Таким образом, выделяется больше андрогенов то в организме будет насыщение вместо эстрогенов андрогенами что будет проявляться гипертрихозом, отсутствием овуляции. Это нарушение развивается обычно с началом первых месячных.

При синдроме Штейна-Левенталя повышается внегонадный синтез эстрогенов в частности синтез гормонов жировой тканью. Кроме этого может быть гиперпластический процесс в эндометрии: рак тела матки, например.

Клиника: бесплодие, гипертрихоз, ожирение. В диагностике имеет большое значение обнаружение факта увеличенных яичников с помощью рентгеновских методов, УЗИ малого таза. Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями надпочечников и других эндокринных органов.

Лечение направлено на восстановление овуляции и профилактики рака тела матки. Существуют консервативные и оперативные методы лечения. Для стимуляции овуляции используется кломифен (клостельпегит) который увеличивает секрецию РГ-ЛГ и стимулирует овуляцию. Дается этот препарат с 5-10 дня цикла в течение месяца. Сначала дают монотерапию этим препаратом затем подключают эстрогены. Задача лечения - овуляция и наступление беременности. Также при неэффективности кломифена используют непосредственно РГ-ЛГ который дается цирхаральном режиме. Если через 9 месяцев не эффекта от проводимой терапии, то предлагается оперативное лечение. Оперативное лечение было предложено еще в 30 - х гг. Существуют 2 операции:

клиновидная резекция

декапсуляция - снимают белочную оболочку с яичников.

Клиновидная резекция делается только при отсутствии эффекта при консервативной терапии. После операции цикл может восстанавливаться, хотя это может быть временное улучшение (на 1-2 года). Если поликистозные яичники сопровождаются нарушенным циклом, идущим с гиперпластическим процессов эндометрия, то показана клиновидная резекция. Также существуют такие методы лечения как электрокоатеризация, термокоатеризация которые производятся при лапароскопии которые по сути являются теми же операциями что декапсуляция, но проводимые при лапароскопии.

О вторичных поликистозных яичниках (центральная форма синдрома Штейна-Левенталя) смотри учебник.

V Аменорея маточного генеза

Наблюдается при аномалиях развития матки, резко выраженной гипоплазии матки, туберкулезе матки, после аборта и диагностическом выскабливании (если выскабливание сделано грубо и интенсивно). Если отсутствует вся слизистая матки или слизистая полости поражена туберкулезом, или удалена грубым выскабливанием (когда грубо выскабливается весь базальный слой и источников регенерации не остается). Маточная форма аменореи - синдром Ашермана. Аменорея может быть первичной (при туберкулезе и аплазии) и вторичной (после аборта, диагностических выскабливаний). Эту форму аменореи лечить очень трудно. Если эта аменорея вызвана туберкулезом, то надо применять противотуберкулезную терапию (что по опыту практически перспективно в отношении восстановления функции). Были попытки пересадить чужой эндометрий, но они оказались не эффективными.