Термином «репродуктивный или менструальный цикл» определяют одно из проявлений сложного биологического процесса в организме женщины, которое выражается в закономерных циклических изменениях функции половой системы. Одновременно происходят циклические колебания функционального состояния и других систем женского организма, что носит название «менструальная волна».

Проявление менструальной функции начинается с периода полового созревания (в средней полосе 12-15 лет), продолжается в репродуктивном возрасте и до вступления в климактерический период, в течение которого наблюдаются инволюционные процессы в высших центрах регуляции репродуктивной функции, половой системе и во всем организме женщины, последовательно прекращается генеративная, а затем и менструальная функция. Этот период за­канчивается наступлением менопаузы (последнее кровотечение из матки, обусловленное гормональной функцией яичников).

Менструация - это периодически появляющиеся кровяные выделения из влагалища, связанные с отторжением функционального слоя эндометрия в конце двухфазного менструального цикла. В норме менструальное кровотечение продолжается от 3 до 7 дней, кровопотеря за этот период составляет 50-150 мл. Ритм менструальных кровотечений колеблется в норме от 21 до 35 дней, но чаще всего встречается 28-дневный цикл (62 %). Периодичность менструальных кровотечений определяется от первого дня наступившей менструации до первого дня следующей.

Среди органов половой системы наиболее выраженные циклические изменения наблюдаются в яичниках и матке. Основной их особенностью является двухфазность. В репродуктивном цикле на яичниковом уровне принято выделять: фазу созревания фолликула, овуляцию, фазу формирования, созревания, расцвета и регресса желтого тела. В маточном цикле также выделяют четыре фазы: десквамация и регенерация функционального слоя (соответствуют рег­рессу желтого тела и росту нового фолликула), фаза пролиферации (соответствует максимальному развитию фолликула до стадии Граафова пузырька), фаза секреции (соответствует расцвету функции желтого тела яичника).

Непременным условием в осуществлении нормальной менструальной функции является наличие пяти звеньев нейро-гуморальной регуляции репродуктивной системы женщины: 1) кора головного мозга, 2) гипоталамус, 3) гипофиз, 4) яичники, 5) матка. Первое звено - имеются данные об участии в регуляции репродуктивного цикла амигдаловидных ядер больших полушарий и лимбической системы мозга. Примером участия может служить наступление аменореи после тяжелых психических травм. Вторым звеном - водителем ритма в половой системе - является гипоталамус, где вырабатываются нейрогормоны, носящие название релизинг-гормонов. Они разделены на либерины – стимуляторы и статины - ингибиторы, влияющие на третье звено - переднюю долю гипофиза. Наибольшую значимость в регуляции менструального цикла имеют: гонадотропный релизинг-гормон (РГ-ГТ), стимулирующий секрецию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, и ре-лизинг-гормон тиреотропного гормона (РГ-ТТГ), контролирующий секрецию не только тиреотропного гормона, но и пролактина (ПрЛ). Среди ингибирующих факторов наибольшую значимость имеет пролактинингибирующий фактор (пролактостатин). Помимо РГ-ГТ в регуляции гонадотропной функции гипофиза участвуют содержащиеся в гипоталамусе норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин, ацетилхолин, эндорфины и другие биогенные амины (дофамин и серотонин тормозят, а норадреналин и ацетилхолин стимулируют секрецию гонадотропинов). Выделение релизинг-факторов в кровь происходит не монотонно, а в импульсном режиме. В соответствии с этим секреция гонадотропных гормонов и их поступление в кровь тоже носит импульсный характер со множеством пиков ЛГ и ФСГ независимо от времени суток. Это приводит к тому, что секреция гормонов гонадами также происходит импульсно. Кроме импульсного выделения релизинг-гормонов в ядрах гипоталамуса, существует и их тоническая секреция системой медиобазалыюго гипоталамуса. Соответственно этому существует и тоническое выделение гонадотропных гормонов секреторными клетками аденогипофиза.

Третье звено нейро-гуморальной регуляции менструального цикла обусловливается секрецией ФСГ, ЛГ, пролактина гипофизом. Это способствует развитию и созреванию в яичнике (четвертое звено) фолликула, овуляции, образованию и функции желтого тела, что соответствует повышению секреции эстрогенов в 1-ю фазу цикла и прогестерона во 2-ю фазу цикла (клинически принято выделять две фазы в репродуктивном цикле - фолликулиновую и лютеиновую). В 1-й фазе преобладает ФСГ (меньше ЛГ), в период овуляции - ЛГ (меньше ФСГ); а во 2-й - ЛГ и пролактин. Воздействие гонадотропинов стиму­лирует пролиферацию гранулёзных клеток фолликула, способствует формированию и развитию в яичниках яйцеклеток (преимущественно ФСГ) и клеток те-ки-интерна (ЛГ), что сопровождается усилением в этих клетках стероидогенеза (андрогены, эстрогены, прогестерон). ПрЛ стимулирует пролиферацию железистых структур молочных желез и поддерживает нормальную функцию желтого тела яичника. Он синтезируется в пролактофорах передней доли гипофиза.

Важным моментом полового цикла является овуляция. Отправной точкой в сложной цепи этого процесса можно считать увеличение синтеза эстрогенов в гранулезе фолликула в преовуляторном периоде, что способствует резкому увеличению синтеза ЛГ и его поступлению в кровоток. Этот массивный выброс ЛГ запускает ряд биосинтетических процессов в фолликуле, в результате которых возрастает осмотическое давление в полости фолликула, образуется стигма, происходит разрыв стенки фолликула и освобождение зрелой яйцеклетки. С этого момента биосинтез стероидов переключается с пути преимущественной продукции эстрогенов на путь синтеза прогестерона. Образовавшееся после овуляции желтое тело, помимо прогестерона, продуцирует и эстрогены, которые необходимы для трофики трансформированной слизистой матки.

Ведущая роль в регуляции функции яичников принадлежит механизму обратной связи. В обратном действии гормонов яичников на вышележащие отделы регуляторной системы следует различать позитивный (стимулирующий) и негативный (подавляющий) эффекты. Если уровень стероидов ниже критического, то генерируются положительные импульсы, стимулирующие продукцию релизинг-гормонов, а далее соответственно - гонадотропинов и синтез стероидов. Положительные импульсы прекращаются по достижении критического уровня стероидов.

Действие стероидов начинается с их соединения в цитоплазме клетки с рецептором (высокомолекулярные белки) органов-мишеней. При этом эстриол и эстрадиол обладают конкурентным воздействием на активные центры рецептора. Важно, что эстрогены стимулируют образование не только собственных рецепторов, но и рецепторов к прогестерону. Поэтому действие прогестерона на ткани проявляется только после предварительного влияния на них эстрогенов.

Пятым звеном в нейро-гуморальной регуляции репродуктивной системы является матка. Маточные кровотечения зависят исключительно от влияния яичниковых гормонов на эндометрий, который состоит из трех слоев: а) ба-зального, б) спонгиозного и в) компактного. Отторжение функционального слоя (спонгиозный и компактный слои) эндометрия в период менструации является следствием резкого снижения уровня половых гормонов в крови в связи с регрессом желтого тела в яичнике. Базальный слой не отторгается при менструации, и из его клеток происходит восстановление других слоев.

Эстрогены стимулируют пролиферативные процессы, улучшают кровоснабжение органов-эффекторов, стимулируют развитие вторичных половых признаков, в то время как прогестерон стимулирует секреторное превращение эндометрия и децидуальную реакцию стромы, воздействует на центр терморегуляции, вызывая повышение базальной температуры тела.

В повседневной клинической практике для оценки гормонального состояния в организме женщины широко используются тесты функциональной диагностики:

1.Измерение базальной температуры - производится утром в прямой кишке в течение 5-7 минут (перед измерением мочевой пузырь и прямая кишка не опорожняются). В 1-й фазе она не выше 36,8°С, а во 2-й - 37,0-37,5°С (амплитуда не менее 0,5°С).

2.«Цервикальное число» представлено несколькими тестами: а) симптом «зрачка» - проявляется раскрытием наружного зева шейки матки и скоплением прозрачной слизи в шеечном канале (определяется при осмотре шейки матки в зеркалах). При нормальном менструальном цикле начинает проявляться на 7-8-й день от начала менструального кровотечения, имеет тенденцию к нарастанию к фазе овуляции и оценивается в «крестах» (I, 2, 3, 4+). После овуляции слизь в шеечном канале мутнеет и к 16-17-му дню этот симптом становится отрицательным; б) симптом «папоротника», или симптом арборизации – показатель образования кристаллов хлорида натрия в шеечной слизи. Определяется и мазке из шеечной слизи на предметном стекле после высушивания на воздухе. Исследование проводится в рассеянном свете при малом увеличении микроскопа. Чем выше эстрогенная насыщенность в организме женщины, тем тоньше и четче вырисовывается рисунок «листка папоротника». После овуляции рисунок становится смазанным, кристаллы хлорида натрия резко увеличиваются в размере; в) симптом натяжения шеечной слизи определяется при вытягивании слизи, захваченной пинцетом вдоль влагалищного зеркала или между брашнами пинцета. В норме он составляет 5-7 см в 1-й фазе цикла и 1-2 см - во 2-й фазе.

3.Цитологическое исследование влагалищных мазков, которые берут из переднебокового свода влагалища и окрашивают гематоксилин-эозином. В основном различают 4 класса клеток с морфологическими особенностями. Наиболее глубоко лежащие - базальные клетки, два слоя промежуточных и поверхностные. По соотношению базальных, парабазальных, промежуточных и ороговевающих клеток определяют тип реакции. При нормальном функционировании репродуктивной системы в 1-й фазе преобладают ороговевающие клетки - реакция III-IV, во 2-й фазе - промежуточные - реакция III. Наибольшее количество ороговевающих клеток выявляются в преовуляторном периоде - IV реакция влагалищного эпителия.

4.Штрих-биопсия или аспирационная биопсия эндометрия. Осуществляется в первые 12 часов от начала менструального кровотечения. Эндометрий исследуется патогистологом.

5.Диагностическое выскабливание полости матки более травматичное исследование, хотя и более информативное, чем штрих-биопсия.

6.Для точной оценки фаз менструального цикла помимо гистологического исследования эндометрия в настоящее время используют определение концентрации гормонов в плазме крови (посредством радиоиммунологического и иммуноферментного методов) или их метаболитов в моче.

**АМЕНОРЕЯ**

Аменорея - это отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более. Различают аменорею истинную и ложную. При истинной аменорее отсутствуют циклические изменения не только в половой системе женщины, но и во всем ее организме. При ложной аменорее циклические изменения в половой системе происходят, а кровотечение из влагалища отсутствует из-за нарушения оттока менструальной крови (атрезия девственной плевы, атрезия цервикального канала и аплазия влагалища). Осложняющим моментом ложной аменореи может стать формирование гематометры, гематокольпоса и даже гематосальпинксов.

Истинная аменорея подразделяется на физиологическую и патологическую. Физиологическая аменорея наблюдается у девочек до менархе (нет стимулирующего влияния системы «гипоталамус - гипофиз» на яичники и отсутствие в последних циклических процессов); при беременности (циклические процессы подавлены высоким уровнем стероидных гормонов, вырабатываемых системой «мать - плацента - плод»); лактационная аменорея (постоянное раз­дражение рецепторов молочной железы при сосании вызывает и поддерживает тоническую выработку пролактина, который усиливает секрецию молочных желез, угнетает функцию гипофиза, а следовательно, и циклическую функцию яичников); во время менопаузы (инволюционная перестройка ядер гипоталамической области, угасание функции яичников с резким снижением их чувстви­тельности к гонадотропным гормонам).

Патологическая аменорея может быть первичной (отсутствие менструаций в 16-17 лет) и вторичной - прекращение менструаций у ранее менструировавших женщин.

В зависимости от уровня поражения органов и систем, участвующих в регуляции менструальной функции, принято выделять следующие формы аменореи: 1) корково-гипоталамическую, 2) гипоталамическую, 3) гипофизарную, 4) яичниковую, 5) маточную, 6) при органических поражениях других эндокринных органов (щитовидной железы, надпочечников). В целях удобства клинического пользования первые три причины относят к нарушениям центрального генеза, а остальные - к причинам периферического генеза.

Патологическая аменорея центрального генеза может возникнуть при заболеваниях целостного организма и поражении отдельных структурных образований центральной нервной системы.

В клинической практике выделяют функциональную аменорею и вследствие органических заболеваний. К условно функциональным формам относят: аменорею военного времени, психогенную аменорею (ложная беременность), аменорею при мочеполовых и кишечно-половых свищах, психических заболеваниях, при нервной анорексии. Последняя форма аменореи нередко возникает у девушек, старающихся искусственно похудеть. В лечении функциональной аменореи предусматривается применение психотерапии, регуляции сна, лечебной физкультуры, бальнеотерапии, психотропных средств, физиотерапии - эндоназальный электрофорез с витамином В1 шейно-лицевой электрофорез с бромом, новокаином, импульсными токами низкой частоты при битемпоральном расположении электродов. При отсутствии эффекта от указанного лечения иногда можно применять стимулирующие дозы половых стероидных гормонов в циклическом режиме. Синтетические прогестины не показаны, так как они не стимулируют овуляцию.

Аменорея, или гипоменструальный синдром, возникает при заболеваниях с поражением (органическим) гипоталамо-гипофизарной системы:

1. Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Пехранца-Бабинского-Фрелиха), которая выражается в ожирении, дефекте развития скелета и гипоплазии половых органов. Этиология связывается с внутриутробной инфекцией, токсоплазмозом, опухолями и травмами гипоталамуса. Поражение половых органов объясняется понижением продукции гонадотропинов и прямым нервным влиянием через симпатическую нервную систему на гонады. Очень характерно отсутст­вие или слабое оволосение половых органов. Лечение: диета с ограничением жиров, углеводов, лечебная гимнастика, спорт. Для снижения массы тела - тиреоидин по 0,05-0,2 г в сутки в течение 5 дней с перерывом в 2-3 дня. Половые гормоны назначаются в циклическом режиме, где дозы определяются возрастом. Лечение продолжается 1-1,5 года. При воспалительной этиологии -рентгенотерапия, эндоназальный электрофорез с витамином В1 новокаином, хлоридом кальция.

2.Синдром Лауренса-Муна-Бидля - наследственное заболевание.

3.Синдром Киари-Фроммеля выражается в аменорее, галакторее и гипотрофии (атрофии) половых органов. При заболевании имеет место гиперсекреция пролактина и снижение (до полного исчезновения) выработки ФСГ.

Возникает после родов или длительного кормления грудью, психических травм, введения резерпина, хлор-промазина, половых гормонов, при опухолях гипофиза и вирилизирующей опухоли надпочечников. Важно, что у большинства больных предшествующая беременность протекала патологически. Лечение: если это опухоль - то лучевая терапия или хирургическое удаление. Если причина не установлена, то лактация подавляется гормонотерапией (эстрадиол, дипропионат 0,1-1,0 в течение 40 дней) в сочетании с эривитом по 50 мг, эндоназально электрофорез с витамином В1 2-3 раза в год, парлодел.

4.Синдром Хенда-Шюллера-Крисчена - наследственная патология.

5.Синдром Шихана (Шиена) - послеродовой гипопитуитаризм. Синдром возникает после тяжелых акушерских кровотечений, септических осложнений после абортов. Развитие синдрома обусловлено некрозом передней доли гипофиза при нарушении ее кровоснабжения. Проявляется гипо- или агалактией, аменореей, гипотрофией половых органов, снижением общего тонуса, адинамией и гипотонией, брадикардией, сухостью кожи и слизистых, выпадением волос. Выраженная клиника возникает при некрозе 80-90 % ткани передней доли гипофиза по прошествии 1-1,5 лет после патологической беременности. Тяжесть заболевания в основном зависит от гипофункции надпочечников и щитовидной железы. Лечение проводится с учетом тяжести заболевания и индивидуальных особенностей организма. Используется калорийная белковая диета, витамины С, В, 3-4 раза в год заместительная гормонотерапия половыми стероидами (эстрогены 5-7 мг, прогестерон 60-80 мг на курс). При недостаточности функции надпочечников и щитовидной железы назначается кортизон 100-200 мг в сутки и тиреоидин. Трудоспособность больных резко ограничена.

6.Промежуточная форма болезни Иценко-Кушинга (послеродовое или послеабортное ожирение). Заболевание сопровождается резким ожирением и нарушением менструальной функции. Принципиальное отличие послеродового гипопитуитаризма от ожирения заключается в том, что при первом заболевании гипоталамо-гипофизарная система угнетена, а при втором напряжена и возбуждена. Средний возраст больных - 26 лет. Жалобы ни головные боли, раздражительность, сонливость, бесплодие, жажду, полиурию, приливы, а у каждой четвертой - патологическое оволосение. Объективно: лунообразное лицо, бледная сухая кожа, стрии, угри, гипертензия. Экскреция 17-КГ в норме. Заболевание вторично вовлекает в процесс периферические эндокринные железы. Лечение: резерпин по 0,25 х 2 раза в день в течение I 2 месяцев в сочетании с
синтетическими эстроген-гестагенными препаратами в контрацептивном режиме (нон-овлон и его аналоги), которые угнетают циклическую секрецию АКТГ. На протяжении 2-3 менструальных циклов 1 раз в неделю назначаются диуретики; через день витамин Е по 50 мкг, витамин Вб-

7.Аменорея при гигантизме и акромегалии возникает при аденоме передней доли гипофиза.

Нарушения менструального цикла периферического генеза

А. Овариальная гипогормональная аменорея

Симптомокомплекс зависит от степени выраженности и времени ее появления. При запоздалом созревании яичника и недостаточности его функции, появляющейся в половозрелом возрасте, формируются малосимптомные, затяжные формы, проявляющиеся в бесплодии, гипоменструальном синдроме и аменорее.

Первичная недостаточность яичников возникает в результате глубокого повреждения его ткани в различные периоды жизни плода, новорожденного, развивающегося ребенка. При внутриутробном дефекте развития гонад формируется их дисгенезия (синдром Шерешевского-Тернера), чистая и смешанная формы дисгенезии, тестикулярная феминизация. Если в детстве произведено удаление гонад по опухолевым показаниям, или они были разрушены туберку­лезной инфекцией, то возникает «евнухизм». Чаще всего встречается гипофункция яичников, возникшая в период полового созревания или в детородном возрасте. Это вторичная аменорея и расценивается как преждевременная менопауза. Клинически проявляется полной аменореей или резко выраженным гипоменструальным синдромом, а у ряда больных - только функциональным бесплодием.

Выделяют следующие формы тяжести аменореи: 1-я степень - легкая яичниковая недостаточность, встречается в основном при вторичной аменорее без явлений ангионевроза, при этом внутренние гениталии достаточно развиты и есть функционирующий эндометрий; 2-я степень (тяжелая) - бывает как при первичной так и при вторичной форме - глубокая яичниковая недостаточность: при этом матка маленькая, эндометрий не функционирует.

Лечение: заместительная или стимулирующая гормонотерапия, что оп­ределяется степенью выраженности яичниковой недостаточности. Дозы эстрогенов от 8000 до 300000 ME на цикл. Схемы: для ранее существовавшего 28-дневного цикла - эстрогены на 4-6-8-12-й дни по 10000 ME, на 14-16-18-й дни эстрогены + прогестерон по 10 мг, с 20-го по 26-й день прогестерон по 10 мг ежедневно. По Е.И. Кватеру, первые три цикла по этой схеме, а последующие три - по сниженной дозировке. Лечение проводится на протяжении 1,5-2 лет циклами по 6 месяцев. При легкой гипофункции яичников целесообразнее проводить курсы по 2 месяца с перерывами в 1-4 месяца. Могут быть использованы и синтетические эстрогенные, и гестагенные препараты. Для усиления гормонального воздействия назначаются влагалищно-сакральная диатермия и воротник по Щербаку, витамины Е и С. При вторичном гипогонадизме на протяжении двух месяцев (но не более) рекомендуется вводить гонадотропины.

Б. Маточная форма аменореи

Бывают тихие, «немые» циклы, когда отсутствует отторжение эндометрия на фоне полноценной регуляции менструальной функции. При таких видах аменореи возможно наступление и вынашивание беременности. Маточная форма аменореи может наступить после грубого манипулирования в полости матки при ручном или инструментальном удалении последа в последовом и раннем послеродовом периодах, при чрезмерном выскабливании стенок полос­ти матки во время выполнения искусственного аборта, поражении эндометрия туберкулезным процессом (при этом обязательно страдают яичники из-за интоксикации и возможного поражения), когда повреждается слизистая и нарушается рецепторный аппарат матки. Патологическая информация в кору головного мозга и подкорковые центры приводит к образованию патологического замкнутого круга с вторичной овариальной недостаточностью

Отсутствие менструаций может быть при облитерации внутреннего зева вследствие его грубого выскабливания. При этом больные жалуются на схваткообразные боли внизу живота в дни предполагаемых менструаций.

Лечение сводится к расширению канала шейки матки. Некоторые исследователи при этом рекомендуют трансплантировать эндометрий для того, чтобы дать толчок к его регенерации и восстановлению функции банального слоя собственного эндометрия. Некоторые формы аменореи (адрено-генитальный синдром, синдром Штейна-Левенталя и др.) разбираются при изучении других разделов гинекологии.