Регуляция менструального цикла

Дисфункциональные маточные
кровотечения

Менструальный цикл - совокупность циклических изменений в репродуктивной системе и организме женщины в целом, направленных на воспроизводство рода, внешним проявлением которых являются менструации – циклически повторяющиеся кровянистые выделения из половых путей.

Продолжительность менструального цикла –
21-35 дней (в среднем 28 дней)

Продолжительность менструального кровотечения –
4-7 дней

Объем кровопотери –
не более 50 мл

Репродуктивная система

- Органы и ткани-мишени
- Яичники
- Гипофиз
- Гипоталамус
- Экстрагипоталамические
церебральные структуры

Первый уровень – ткани-мишени (клетки содержат специфические цитозольные рецепторы к половым стероидам)

- Половые органы (матка, маточные трубы, влагалище, мышцы тазового дна)
- Молочные железы
- Мочевыводящие пути (мочеточники, мочевого пузыря, уретра)
- Костная ткань
- Кожа и ее производные
- Слизистые оболочки рта, гортани, конъюнктивы
- Гладкомышечные клетки сердца и артерий

Изменения в строении и функции эндометрия

1. Регенерация
(до 4 дня м.ц.)	<u>Фолликулярная фаза</u>
1-14 день
(влияние эстрогенов)
2. Пролиферация
(5-14 день м.ц.)	<u>Лютеиновая фаза</u>
15-28 день
(влияние прогестерона)
3. Секреция
(15-28 день м.ц.)	
4. Десквамация
(1-2 день)	

Второй уровень - яичники

- Покровный эпителий (однослойный мезотелий, образованный кубическими клетками с многочисленными микроворсинками)
- Белочная оболочка — слой плотной соединительной ткани
- Строма — соединительная ткань с веретенообразными фибробластами и фиброцитами
- Кортикальный слой (погруженные в строму фолликулы)
- Мозговой слой (крупные сосуды, нервы, хилосные клетки)

Фолликулогенез

1. Примордиальные фолликулы
2. Первичные преантральные фолликулы
3. Вторичные преантральные фолликулы
4. Третичные (антральные) фолликулы
5. Преовуляторные фолликулы

Примордиальные фолликулы

первичный ооцит

один слой уплощенных фолликулярных
клеток

Новорожденные – 2×10^6

Пубертатный период – 400-500 тысяч

Пременопаузальный период -1000-1500

Первичные преантральные фолликулы

- первичный ооцит
- один слой кубических фолликулярных клеток
- прозрачная оболочка (*zona pellucida*)

Вторичные преантральные фолликулы

- первичный ооцит
- многослойная оболочка из митотически делящихся (действие ФСГ) фолликулярных клеток
- появление соединительно-тканной оболочки (*teca interna* и *teca externa*)

Третичные антральные фолликулы

- Ооцит (125-150 мкм) в составе *cumulus oophorus*
- Полость фолликула формируется в результате секреторной функции фолликулярных клеток
- Отростки фолликулярных клеток, связанные с прозрачной оболочкой, образуют лучистый венец (*corona radiata*)

Преовуляторный фолликул

- Более крупные размеры (18-22 мм)
- Фолликулярная жидкость содержит эстрадиол, гонадотропины, пролактин. Высокое содержание эстрадиола сочетается с низким содержанием андрогенов
- Окситоцин, вазопрессин, простагландины, протеолитические ферменты, в больших концентрациях присутствующие в фолликулярной жидкости, участвуют в процессе овуляции

- Рост фолликула от покоящегося примордиального до преовуляторного занимает примерно 85 суток
- Под воздействием ФСГ в конце лютеиновой фазы формируется пул антральных фолликулов
- На 5-ый день м.ц. (размеры фолликулов 5-10 мм) происходит селекция доминантного фолликула (сохраняет способность к дальнейшему росту в условиях снижения уровня ФСГ – девиация)

Овуляция

- Разрыв зрелого третичного фолликула с выбросом ооцита (14 день цикла, спустя 24-36 часов после начала овуляторного пика ЛГ)
- Перед овуляцией начинается фаза созревания первичного ооцита (возобновление деления)
- Образуется вторичный ооцит с диплоидным набором ДНК (первое деление созревания)
- Второе деление созревания блокируется в метафазе и ооцит выходит из фолликула

Формирование желтого тела

- Происходит под воздействием ЛГ и включает 4 стадии:
- Проллиферация и васкуляризация (активное размножение клеток гранулезы и теки с вращением капилляров)
- Железистый метаморфоз (образование зернистых лютеоцитов из гранулезных и тека-клеток)
- Расцвет (активная функция желтого тела)
- Обратное развитие (дегенеративные изменения лютеоцитов с замещением соединительной тканью)

Стероидогенез

Стероидопродуцирующие клетки яичников:

1. Гранулезные клетки (преимущественно ароматизация C_{19} -стероидов в эстрогены)
2. Клетки внутренней теки (андростендион, тестостерон)
3. Лютеоциты желтого тела (эстрогены, прогестерон)
4. Стромальные и интерстициальные тека-клетки (тестостерон)
5. Хилусные клетки (андрогены)

Третий уровень - гипофиз

ФСГ

- Рост фолликулов
- Пролиферация гранулезных клеток
- Увеличение содержания ароматаз
- Ароматизация андрогенов в эстрогены
- Синтез рецепторов к ЛГ в гранулезных клетках

ЛГ

- Увеличение синтеза эстрадиола в клетках гранулезы
- Синтез андрогенов в тека-клетках
- Синтез прогестерона желтым телом
- Овуляция

Третий уровень – гипофиз

Пролактин

- Подготовка молочных желез к лактации и стимуляция лактации
- Слабое влияние на стероидогенез и фолликулогенез в яичниках
- В высоких концентрациях пролактин вызывает усиление опиоидного торможения секреции ГРГ, снижение секреции гонадотропинов, повреждение механизма положительной обратной связи и нарушение стероидогенеза и фолликулогенеза в яичниках (гиперпролактинемическая недостаточность)
- Содержание ПРА в крови 200-700 мМЕ/л, наибольшие значения в перiovуляторный период и лютеиновую фазу

Четвертый уровень – гипоталамус (синтез гонадотропин-рилизинг-гормона в аркуатном ядре)

- Гонадолиберин (ГРГ) стимулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ
- ГРГ секретируется в цирхоральном (импульсном) режиме
- Каждому выбросу ГРГ соответствует секреторный выброс гонадотропинов гипофизом
- Выброс ГРГ в портальную систему гипофиза происходит в фолликулярную фазу 1 раз в 40-90 мин, в лютеиновую – 1 раз в 90-180 мин.

Регуляция секреции пролактина

- Ингибирующее влияние дофамина (тубероинфундибулярная система гипоталамуса) – 90% секреции ПРЛ
- Окситоцин, опиоидные пептиды, вазоактивный интестинальный полипептид, модулируя действие дофамина, усиливают секрецию ПРЛ
- Эндогенные стимуляторы – гамма-аминомасляная к-та, серотонин, мелатонин
- Эстрогены – мощный физиологический стимулятор

Пятый уровень – экстрагипоталамические структуры ЦНС

- Синтез ГРГ регулируется через синаптические нейротрансмиттеры и морфиноподобные опиоидные нейропептиды
- Стимулирующее действие – норадреналин
- Тормозящее действие – дофамин и серотонин, эндорфины, энкефалины, динарфины (действуют на рецепторы пре- и постсинаптических мембран гонадолиберин-секретирующих нейронов)

Гипоталамо-гипофизарно- овариальная система

- Принципиальное отличие – наличие положительной обратной связи наряду с отрицательной обратной связью
- Отрицательная обратная связь реализуется на уровне гипоталамуса
- Положительная обратная связь существует между яичниками и гипофизом

Отрицательная обратная связь

- Тормозящее действие половых стероидных гормонов (эстрогенов) на секрецию ГРГ (длинная петля)
- Снижение секреции ГРГ под воздействием гонадотропинов (короткая петля)
- Избыток гормона тормозит его же секрецию (ультракороткая петля)

Положительная обратная связь

- Повышение уровня эстрогенов стимулирует секрецию гонадотропинов гипофизом
- Положительная обратная связь начинает работать при уровне эстрадиола 500-800 пмоль/л (12 день м.ц.) и работает в течение 2-х дней
- Наличие положительной обратной связи – необходимое условие для роста доминантного фолликула, овуляторного пика гонадотропинов и овуляции

Колебания уровня гонадотропинов в крови в течение м.ц.

- Базальный (внеовуляторный) уровень:

ФСГ – 1,5-10 МЕ/л

ЛГ – 3-15 МЕ/л

- Овуляторный подъем:

ФСГ – 10-15 МЕ/л

ЛГ – 20-80 МЕ/л

Колебания уровня яичниковых гормонов в течение менструального цикла

Эстрадиол

первые дни менструального цикла – 110-150 пмоль/л

середина фолликулярной фазы – 270-550 пмоль/л
(рост доминантного фолликула)

11-13 дни менструального цикла – 900-1500 пмоль/л
(предовуляторный подъем)

лютеиновая фаза цикла – 270-750 пмоль/л

последний день цикла – менее 270 пмоль/л
(деструктивные изменения в желтом теле)

Колебания уровня яичниковых гормонов в течение менструального цикла

Прогестерон

Фолликулярная фаза – 2-4 нмоль/л

Предовуляторный подъем – 4-6 нмоль/л

Лютеиновая фаза – 20-80 нмоль/л

Перед менструацией – 1,5-2 нмоль/л

- Предовуляторный подъем уровня эстрадиола в крови и повышение уровня прогестерона в лютеиновую фазу обусловлено секреторной активностью гормонопродуцирующих клеток только доминантного фолликула и возникающего из этих клеток желтого тела.
- Овуляторный пик гонадотропинов обусловлен повышением уровня эстрадиола в крови в соответствии с механизмом положительной обратной связи

Изменения уровня гонадотропинов в крови в течение жизни

- У новорожденных уровень гонадотропинов в крови соответствует среднему уровню взрослых женщин
- К 12-месячному возрасту уровень гонадотропинов снижается и не превышает 1 МЕ/л до пубертатного периода (высокая чувствительность гипоталамуса к подавляющему действию половых стероидов)
- В допубертатный период функционирует только отрицательная обратная связь

Период полового созревания

- Увеличение объема жировой ткани (критическая масса тела 45-47 кг)
- Ароматизация надпочечниковых андрогенов в эстрогены в жировой ткани и увеличение содержания эстрона в крови
- Повышение порога чувствительности гипоталамуса к подавляющему действию эстрогенов под действием эстрона
- Стимуляция секреции ГРГ лептином жировых клеток и увеличение гонадотропинов в крови
- Рост фолликулов в яичниках, появление антральных фолликулов
- Становление положительной обратной связи

Период полового созревания

- Увеличение матки в размерах, пролиферация эндометрия под действием периферических и яичниковых эстрогенов
- Появление первых менструаций в 11-13 лет
- Установление овуляторного менструального цикла через год после менархе

Пременопаузальный период

- В течение репродуктивного периода продолжается процесс атрезии фолликулов
- Приблизительно к 50 годам число фолликулов снижается ниже критического (1000-1500)
- Уровень эстрогенов падает ниже 100-120 пмоль/л
- В соответствии с механизмом отрицательной обратной связи повышается уровень ФСГ (в 10-12 раз) и ЛГ (в 2-4 раза)
- Менструальная функция прекращается

Дисфункциональные маточные кровотечения

- ДМК – кровотечения, связанные с нарушением гормональной функции яичников (ановуляция или НЛФ) при отсутствии органической патологии половых органов.
- Относительная гиперэстрогемия (отсутствие или недостаточный подъем уровня прогестерона в лютеиновую фазу), в ряде случаев гипоэстрогемия приводит к нарушению процессов регенерации, пролиферации и секреторной трансформации эндометрия
- Возможны различные варианты гиперплазии или (реже) атрофии эндометрия

Дисфункциональные маточные кровотечения

- Наиболее часто ДМК наблюдаются в ювенильном и пременопаузальном возрасте в связи с высокой частотой ановуляторных циклов в эти периоды
- Ювенильные кровотечения составляют 2,5-38% гинекологических заболеваний подростков
- Пременопаузальные ДМК – 10-35%
- Диагноз ДМК – диагноз исключения

Дифференциальная диагностика ДМК

В ювенильном возрасте:

- Нарушения свертывающей системы крови
- Хронические заболевания печени
- Эстрогенсекретирующие опухоли яичников
- Воспалительные заболевания ПО
- Нарушенная маточная или эктопическая беременность
- Синдром поликистозных яичников

В репродуктивном возрасте:

- Нарушенная маточная или эктопическая беременность
- Воспалительные заболевания ПО
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Миома матки
- Злокачественные опухоли тела и шейки матки, трофобластическая болезнь

Пременопауза

- Онкологическая патология (атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия и шейки матки)
- Доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, полипы эндометрия)
- Эстрогенсекретирующие опухоли яичников

Дифференциальная диагностика ДМК

- Гистероскопия и/или раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала (обязательно в репродуктивном и пременопаузальном возрасте)
- УЗИ органов малого таза
- Определение содержания ХГЧ в крови
- Определение уровня половых стероидных гормонов и гонадотропинов в крови
- Исследование свертывающей системы крови и функции печени
- Бактериологическое и вирусологическое обследование

Лечение ДМК

- РДВПМ и ЦК обязательно в репродуктивном и пременопаузальном возрасте, у подростков только по строгим показаниям (профузное кровотечение, Hb ниже 70 г/л, Ht ниже 20%, отсутствие эффекта от гормонального гемостаза)
- Гормональный гемостаз комбинированными монофазными эстроген-гестагенными препаратами, гестагенами (у подростков – при неэффективности негормональных методов)
- Негормональные методы: стимуляция коагуляционного потенциала крови, утеротонические средства, витаминотерапия, антианемическая терапия