

# 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

- |  |  |
|--|--|
| <b>1. Регенерация</b><br>(до 4 дня м.ц.)   | <u>Фолликулярная фаза</u><br>1-14 день<br>(влияние эстрогенов) |
| <b>2. Пролиферация</b><br>(5-14 день м.ц.) | <u>Лютеиновая фаза</u><br>15-28 день<br>(влияние прогестерона) |
| <b>3. Секреция</b><br>(15-28 день м.ц.)    |  |
| <b>4. Десквамация</b><br>(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
- Корковый 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 –  $2 \times 10^6$

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:
- Пролиферация и васкуляризация (активное размножение клеток гранулезы и теки с вращанием 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 отдельное 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