

Яичниковый и маточный менструальный цикл: функциональные нарушения и методы негормональной коррекции

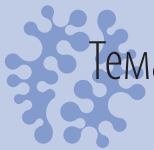
Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА

Женская репродуктивная система на протяжении длительного периода ее жизни от менархе до менопаузы характеризуется высокой активностью яичников, формирующей под влиянием центральной нервной системы регулярный менструальный цикл. Процессы фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках инициируются во время внутриутробного развития, долгое время происходят на гонадотропин-независимых стадиях, приобретая чувствительность к гонадотропной стимуляции только в периоде полового созревания. В пубертате, после реактивации гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси, фолликулы начинают расти, по мере становления ритмической секреции гонадотропинов достигая все больших размеров. Стероидогенная активность фолликулов увеличивается прямо пропорционально их величине, и фолликул диаметром 16 мм обеспечивает продукцию эстрогенов, достаточную для полноценной пролиферации эндометрия. Но в начале пубертата количество эстрадиола оказыва-

Функциональные расстройства менструального цикла имеют разное происхождение и реализуются в виде гипоталамо-гипофизарной дисфункции, овариальной дисфункции (ановуляция и гиполютеинизм), эндометриальной дисфункции (недостаточность пролиферативной и/или секреторной фазы). Лечение пациенток с нарушениями менструального цикла представляется длительным многоцелевым процессом, модифицирующимся в зависимости от причины нарушений, возраста больной и конкретных задач, которые пациентка ставит перед клиницистом.

ется недостаточным для индукции пика лютеинизирующего гормона (ЛГ), следовательно, овуляции не происходит, а доминирующий фолликул подвергается атрезии. По мере созревания гипоталамической регуляции и окончательного исчезновения ингибирующих нейрональных влияний на секрецию гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормон) устанавливается позитивная обратная связь и инициируется овуляция. Установление овуляторного цикла еще не означает его полноценности, и на несколько лет лютеиновая фаза характеризуется недостаточностью функции желтого тела, обусловленной незрелостью гипо-

таламо-гипофизарно-яичниковой оси. Стероидогенная активность желтого тела растет постепенно, отражая становление зрелого типа секреции гонадотропинов с выравниванием по амплитуде и частоте ночного и дневного пульсового ритма. Полное созревание системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» означает развитие и овуляцию доминантного фолликула, обеспечивающего полноценную лютеиновую фазу в каждом цикле. Именно такое зрелое функционирование яичников характеризует большую часть репродуктивного периода и обеспечивает возможность зачатия и вынашивания беременности. Внешним показа-



телем нормальной функции яичников служит нормальный менструальный цикл.

Угасание функции яичников развивается вследствие снижения фолликулярного резерва, нарушения фолликулогенеза, усиления апоптоза и атрезии фолликулов. Возрастное снижение количества фолликулов носит биэкспоненциальный характер и ускоряется более чем в 2 раза, когда их количество падает ниже 25 000, в среднем в 37,5 лет. От начала снижения фолликулярного пула до менопаузы проходит в среднем 13 лет [1], и за это время постепенно снижается секреция женских половых гормонов, повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и, несколько позже, ЛГ. На фоне гормональных изменений нарушается менструальный цикл, что считается нормой у женщины в возрасте старше 45 лет и обозначается термином «перименопауза». Менопауза определяется как последняя спонтанная менструация и устанавливается ретроспективно, если у женщины в возрасте старше 40 лет менструации отсутствовали в течение 12 месяцев [2].

Физиологическая норма функционирования репродуктивной системы укладывается в рамки определенных параметров менструального цикла с допустимыми возрастными отклонениями.

Четкий менструальный ритм в репродуктивном периоде есть отражение женского здоровья, показатель возможности зачатия и рождения ребенка, то есть тех характеристик, которые необходимы и комфортного психологического статуса. Нарушения менструального ритма пугают неизвестностью причин и последствий и поэтому служат частым поводом для обращения к врачу. Для врача аномалии менструальной функции являются симптомом огромного количества различных заболеваний, в первую очередь органического происхождения. Но даже в отсутствие органического субстрата нарушений менструальная дисфункция несет в себе угрозу ближайших и отдаленных осложнений, которые, вне всяких сомнений, должны быть предотвращены до первых признаков их формирования.

Функциональные расстройства менструального цикла имеют разное происхождение и реализуются в виде гипоталамо-гипофизарной дисфункции, овариальной дисфункции (ановуляция и гиполютеинизм), эндометриальной дисфункции (недостаточность пролиферативной и/или секреторной фазы).

Ановуляция обычно проявляется в нарушении длительности менструального цикла [3], от полименореи и менометроррагии до аменореи. Гиполютеинизм может не иметь клинических проявлений в виде нарушений менструального цикла, в случаях клинической манифестации он сопровождается меноррагиями и/или метроррагиями при сохраненном ритме менструаций. Меноррагии могут также появляться в условиях нормальной секреции прогестерона желтым телом, возникая в результате нарушения обмена простагландинов в эндометрии. Аналогичное происхождение имеет идиопатическая дисменорея. В репродуктивном периоде расстройства менструальной функции, сопровождающиеся ановуля-

Критерии физиологической нормы функционирования женской репродуктивной системы

✓ Начало менструальной функции в возрастных границах от 9 до 16 лет

При этом кровяные выделения из половых путей у девочки до развития вторичных половых признаков не могут считаться нормальной менструацией вне зависимости от возраста. Отсутствие менструаций при неразвитых вторичных половых признаках в возрасте 14 лет может рассматриваться как первичная аменорея, поскольку менархе до 16 лет при такой задержке полового развития гарантированно не наступит.

✓ Длительность менструального цикла от первого дня менструации до первого дня следующей менструации – в пределах от 21 до 42 дней

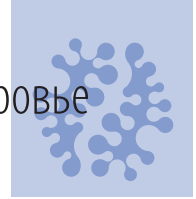
Вариабельная длительность менструального цикла, выходящая за указанные рамки, в норме может наблюдаться в течение первых 2 лет после менархе и в перименопаузе у женщины старше 45 лет. Сокращение менструального цикла менее 21 дня обозначается термином «полименорея», удлинение более 42 дней – «олигоменорея», отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более – «аменорея».

✓ Количество дней менструального кровотечения от 3 до 7 и количество теряемой крови до 80 мл

Под менструальным кровотечением подразумеваются кровяные выделения, для контроля которых в течение суток недостаточно одного стандартного гигиенического средства. Кровяные выделения меньшей интенсивности обозначаются как кровомазанье и не учитываются при подсчете длительности менструации. Уменьшение продолжительности менструального кровотечения называется «гипоменорея»; увеличение – «меноррагия». К меноррагиям относят также менструальные кровотечения, сопровождающиеся повышенной потерей крови, которая оценивается по субъективному ощущению усиления менструальных выделений или по объективному критерию снижения уровня гемоглобина после менструации (можно также ориентироваться на количество гигиенических средств, используемых женщиной).

✓ Отсутствие кровотечений и кровомазанья, помимо циклических менструаций

Ациклические кровотечения или кровомазанье обозначаются как «метроррагии». Предменструальное



цией или гиполутеинизмом, несут в себе угрозу бесплодия и невынашивания беременности. Такие же последствия возникают при изолированной эндометриальной дисфункции, обычно возникающей вторично, после перенесенного воспалительного заболевания эндометрия, и сопровождающейся десинхронизацией его созревания по сравнению с ростом фолликула, либо недостаточной секреторной трансформацией эндометрия на фоне адекватной продукции прогестерона. Ановуляция имеет и отсроченные неблагоприятные влияния: длительно существующая неприкрытая эстрогенная стимуляция эндометрия предрасполагает к развитию гиперпластических и неопластических процессов в гормонозависимых тканях. Гипоталамическая дисфункция вносит свой вклад в клиническую симптоматику нарушений менструального цикла, проявляясь в виде вазомоторных и психовегетативных расстройств. Классический пример вазомоторных нарушений – приливы жара – обычно ассоциированы со стойким снижением секреции эстрадиола ниже

уровня ранней фолликулярной фазы нормального менструального цикла (< 80 пг/мл). Приливы жара начинаются с верхней половины туловища и распространяются на шею и лицо, могут сопровождаться потливостью, сердцебиением, продолжаются от нескольких секунд до нескольких минут, имеют тенденцию учащаться по ночам, приводя к нарушениям сна. Механизм приливов не изучен, они считаются результатом нестабильности вегетативной нервной системы на фоне снижения эстрогенов. Полагают, что у женщин с тяжелыми приливами термонейтральная зона является слишком «узкой», в связи с чем даже незначительное повышение температуры или изменение активности нейротрансмиттерных систем, воспринимаемое как такое, приводит к разворачиванию «классической» картины прилива. Вазомоторные симптомы не являются следствием эстрогенного дефицита в строгом смысле этого слова, они представляют собой своеобразную «абстиненцию» эстрогенчувствительных нейрональных систем, которые про-

должительное время находились в условиях высокого содержания половых гормонов. При первичной эстрогенной недостаточности приливы жара не возникают, но могут появиться после отмены длительного курса заместительной гормональной терапии. Приливы жара возникают у 26–85% женщин после спонтанной менопаузы, у 80% сохраняются более года [4, 5], а 25% женщин страдают приливами 5 лет и более.

К другим вазомоторным симптомам, обычно сопровождающим снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников, относят повышенную потливость, головокружение, головную боль, гипотонию или гипертонию, ознобы, сердцебиение, боль в области сердца, нарушение сна, снижение слуха или шум в ушах, чувство онемения различных участков тела, нехватку воздуха в закрытых помещениях.

У молодых пациенток гипоталамическая дисфункция с вовлечением отделов вегетативной регуляции нервной системы выражается в виде цереброастенического синдрома, в том числе на фоне вегетососудистой дистонии, цефал-

и постменструальное кровомазанье считается патологическим, если общее количество дней менструации превышает неделю. Ациклические кровяные выделения могут возникать в любой день менструального цикла при сохраненном ритме менструации, но могут также представлять форму нарушений при отсутствии нормального менструального ритма (например, метроррагия – длительное необильное кровотечение / кровомазанье после задержки менструации на 3 месяца). При наличии обильных ациклических кровотечений используется термин «менометроррагия» (приведенный выше пример с обильным кровотечением, превышающим обычные менструальные выделения, характерные для женщины). Под менометроррагией понимают также сочетание меноррагий и метроррагий.

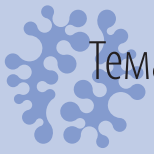
✓ Отсутствие жалоб, связанных с менструациями

Здоровая женщина не должна ощущать ни приближения менструации, ни каких-либо болезненных или других неприятных симптомов во время менструального кровотечения. Незначительный дискомфорт, впрочем,

допустим, но если предменструальные/менструальные симптомы нарушают качество жизни женщины или ее окружения и вынуждают менять привычный образ жизни, то необходимо рассматривать их как патологию, выявлять их причины (не всегда функциональные!) и прибегать к лечению. В отсутствие органического или экстрагенитального субстрата нарушений жалобы, ассоциированные с лютеиновой фазой менструального цикла, классифицируются как «предменструальный синдром», а боль во время менструации изолированно или в совокупности с вегетативными расстройствами – «дисменорея».

✓ Окончание менструальной функции не ранее 40–45 лет

Средний возраст менопаузы – 50–53 года. Прекращение менструаций в возрасте до 40 лет обозначается как «преждевременная менопауза», а в промежутке от 40 до 45 лет – «ранняя менопауза». В течение перименопаузы менструальный цикл может терять свою регулярность и представлять собою эпизоды олигоменореи, аменореи, чередующиеся с метроррагиями.



гического синдрома, синдрома астеновегетативных дисфункций, пароксизмальных (синкопальных) состояний [6]. В клинической симптоматике присутствуют метеозависимость самочувствия, головные боли, несистемные головокружения, зябкость конечностей, непереносимость духоты, сердцебиение, расстройство сна. Происхождение симптомов эмоционального и мотивационно-поведенческого характера при нарушениях менструального цикла до конца не ясно. Отчасти они обусловлены дисбалансом катехолаэстрогенов, метаболитов прогестерона и других фракций половых гормонов в головном мозге, но более вероятно их независимое формирование, параллельно с нарушениями регуляции менструальной функции, ввиду общей причины (стрессовый фактор). К психоэмоциональным симптомам относятся раздражительность, агрессивность, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, плаксивость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо. В некоторых случаях на фоне депрессии формируются нарушения пищевого поведения эмоционального характера, однако повышение аппетита может иметь и дисгормональную причину [7]. Когнитивные расстройства включают нарушения концентрации внимания, переключаемости, умственную истощаемость. Субъективно это часто воспринимается пациентками как нарушение памяти. Зависимость психоэмоциональных жалоб от вазомоторных симптомов прослеживается далеко не всегда. С позиций определения тактики ведения больных с нарушениями менструального цикла актуально выделять острые и хронические нарушения [8]. Исходя из общеклинических представлений, к хроническим нарушениям следует относить те состояния, которые персистируют в течение 6 и более месяцев. Отношение к острым и хроническим состо-

яниям в медицине значительно варьирует. С одной стороны, некоторые острые нарушения (в гинекологии – маточные кровотечения, менструальная боль) требуют немедленного вмешательства, тогда как хронические расстройства предполагают наличие времени на осмысление диагноза и планирование лечения. С другой стороны, курация хронических состояний часто сопряжена с трудностями подбора адекватных мер воздействия, поэтому процесс диагностического поиска и выработки рекомендаций не должен затягиваться. Следует помнить, что острые функциональные нарушения менструального цикла в гинекологии обычно имеют благоприятный прогноз по восстановлению нормального менструального ритма и поэтому могут купироваться не только гормональными, но и негормональными воздействиями. При хронических расстройствах в большинстве случаев гормональной терапии избежать не удается.

В связи с многофакторностью происхождения и последствий нарушений менструального цикла стратегия профилактики и лечения менструальной дисфункции складывается из нескольких компонентов.

- ✓ Подлежат устранению симптомы, нарушающие качество жизни пациенток, а именно: меноррагия, менометроррагия, дисменорея, симптомы предменструального синдрома, а также разнообразные симптомы гипоталамической и вегетативной дисфункции.
- ✓ Сохранение и восстановление репродуктивного потенциала требует разработки мер по восстановлению фертильности и прегравидарной подготовке у женщин с нарушенным менструальным циклом.
- ✓ Хроническая ановуляция ассоциирована с высоким риском гиперпластических процессов репродуктивной системы, обусловленным постоянной эстрогенной стимуляцией, следовательно, требует мер по про-

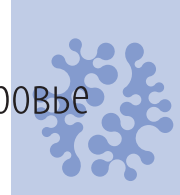
филактике пролиферативных заболеваний.

- ✓ Нарушения менструальной функции часто сочетаются с вегетативной дисфункцией и метаболическими нарушениями, которые также следует корректировать даже в отсутствие жалоб во избежание формирования патологической взаимосвязи гормональных и обменных аномалий, поддерживающих друг друга.

В разные возрастные периоды особенности причин и проявлений, значимость последствий нарушений менструальной функции будут меняться, и это определяет принципиальные подходы к выбору коррекции менструального цикла.

У подростков частота нарушений менструальной функции достигает 15% в популяции девушек 12–18-летнего возраста. Оварийные расстройства, приводящие к менструальной дисфункции в данном возрастном периоде, чаще всего характеризуются ановуляцией, ассоциированной с множественной атрезией фолликулов. В результате у подростков формируется либо нормоэстрогенная ановуляция (70–80%), которая характеризуется монотонной секрецией эстрадиола на уровне ранней фолликулярной фазы нормального цикла, либо истинная гипоэстрогения (10–15%), связанная со снижением синтеза эстрадиола. Примерно с той же частотой (10–15%) у девушек встречается гиперэстрогенная ановуляция, обусловленная персистенцией фолликула.

Учитывая физиологическую ановуляцию у девушек в течение 1,5–2 лет после менархе, эпизоды олигоменореи, аменореи, метроррагий на протяжении этого временного промежутка рассматриваются как вариант становления менструальной функции и не требуют гормонального вмешательства. Меноррагии, менометроррагии, особенно сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина, являются предметом для обследования и лечения вне зависимос-



ти от времени их возникновения по отношению к менархе.

Особенностью формирования дисфункции яичников у подростков является ее развитие на фоне дисфункции центральных регулирующих структур и вегетативной нервной системы, к которой предрасполагает возрастная незрелость этих образований. Отсутствие видимых симптомов нарушений со стороны нервной системы еще не означает ее функционального благополучия, поэтому нарушения менструального цикла, не связанные с органическими повреждениями репродуктивной системы или экстрагенитальной патологией, всегда следует рассматривать как проявление несостоятельности гипоталамо-гипофизарной области и проводить соответствующую коррекцию.

Основная доля нарушений менструального цикла у подростков приходится на дисфункциональные причины, и терапия таких состояний, за исключением менометроррагий, может проводиться с помощью негормональных средств. В комплекс такого негормонального лечения обычно входят витамины и фитопрепараты. При патологическом становлении репродуктивной системы процесс ее созревания затягивается, поэтому проводить комплексную негормональную терапию разумно циклами до достижения возраста 23–24 лет.

Девушки и молодые женщины с функциональной гипоестрогенной ановуляцией в качестве негормональной терапии могут получать фитоэстрогены, нестероидные вещества растительного происхождения из класса полифенольных соединений, обладающие эстрогеноподобным влиянием на организм человека [9]. Будучи намного слабее эндогенного эстрадиола, фитоэстрогены оказывают антиэстрогенное или эстрогенное действие в условиях высокой или низкой эстрогенной насыщенности, то есть являются селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Это свойство позволяет без опасений

использовать их у больных с функциональной гипоестрогенной, потому что спонтанное восстановление эстроген-продуцирующей функции яичников не повлечет за собой негативных последствий в виде избыточной пролиферации. Молодым женщинам с нормо- и гиперэстрогенными типами ановуляторной дисфункции, а также при овуляторных расстройствах дополнительное эстрогенное воздействие не показано. Негормональное лечение в этих случаях предусматривает возможность циклического применения витаминов и растительных экстрактов, эффекты которых направлены на восстановление взаимосвязей отдельных звеньев репродуктивной системы и ритма ее функционирования.

Репродуктивный период жизни отличается от пубертата и по структуре функциональных нарушений менструального цикла, и по целям, которые необходимо осуществить женщинам этой возрастной группы. Такое функциональное заболевание, как предменструальный синдром, наиболее часто манифестирует у женщин зрелого репродуктивного возраста. Заболевание поражает 13–26% популяции, при этом у 3–8% женщин наблюдается предменструальный дисфорический синдром, ассоциированный с множественными изменениями психоэмоциональной сферы и поведенческими нарушениями. У женщин с ПМС для усиления действия гормональной терапии (комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон) и нивелирования ряда побочных эффектов психоэмоционального порядка возможно назначение негормональных средств, в состав которых входят витамины-адаптогены и нейротропные аминокислоты.

Стабильное функционирование репродуктивной системы в возрастном периоде от 19 до 40 лет делает маловероятным спонтанное формирование хронических овуляторных расстройств. Тем не менее и в репродуктивном периоде проблема нарушений менст-

руального цикла сохраняет свою актуальность.

Неполноценная лютеиновая фаза, гиперандрогения, гиперпролактинемия, нарушения функции щитовидной железы, некомпенсированный сахарный диабет, сниженный овариальный резерв при спонтанном наступлении беременности могут осложнить ее течение, увеличивая риск преждевременного прерывания. Все эти состояния требуют прегравидарной подготовки, в комплекс которой можно включать и фитопрепараты, и витамины [10].

В перименопаузе физиологические особенности репродуктивной системы предрасполагают к относительной гиперэстрогенности и избыточной пролиферации. Вместе с тем в перименопаузе появляются климактерические симптомы, которые нарушают качество жизни. Изменения метаболизма, психоэмоциональные расстройства, свойственные этому периоду жизни, также требуют внимания и коррекции.

Методом выбора в терапии синдрома дефицита эстрогенов у пациенток с противопоказаниями к гормональной терапии, а также у женщин, отказавшихся от нее, или тех, кому она не показана, могут стать препараты растительного происхождения и биологически активные добавки [11]. Использование фитоэстрогенов при нерезко выраженных жалобах и у здоровых женщин в постменопаузе с профилактической целью считается компонентом здорового образа жизни [12].

Таким образом, лечение пациенток с нарушениями менструального цикла в настоящее время представляется длительным многоцелевым процессом, модифицирующимся в зависимости от причины нарушений, возраста больной и конкретных задач, которые пациентка ставит перед клиницистом. Но при функциональных нарушениях своевременное и рациональное назначение курсов негормональной терапии значительно улучшает прогноз заболеваний. ❁

Эндокринология

Литература
→ С. 59–60