

Нарушения менструального цикла в периоде полового созревания

Д.м.н., доцент Р.А. Саидова

Кафедра акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченом

Репродуктивная система - единственная система, которая начинает активно функционировать не с внутриутробного периода (как сердечно-сосудистая система) или с рождения ребенка (как система органов дыхания), а по достижении определенных физических и психических параметров развития девочки или определенного календарного возраста. В последующем в периоде полового созревания формируется, а затем закрепляется взрослый репродуктивный тип функционирования, который позволяет обеспечить осуществление *генеративной функции - зачатие, вынашивание беременности, рождение и вскармливание ребенка*. Оптимальным возрастом функциональной реализации репродуктивной системы является период с 20 до 40 лет.

Половое созревание обычно начинается у девочки в возрасте 8-10 лет. **В препубертатном периоде** (с 8 лет до менархе) происходит максимальная прибавка роста, происходит также изменение формы груди, кистей, стоп, плечей, лица, рост скелета, особенно конечностей, максимальная прибавка приходится на год предшествующий менархе. Изменение формы и размеров таза происходит в более позднем пубертатном периоде. **Вторичные половые признаки** появляются в позднем препубертате и пубертатном периоде. Важное значение имеет определенная последовательность их появления: **телярхе** - развитие молочных желез обычно начинается в 8-8,5 лет и продолжается до 13-14 лет, полное созревание молочных желез происходит в течение 4 лет; затем **пубархе** - появление лобкового оволосения и незадолго до начала менструаций - подмышечное оволосение. **Весь период развития вторичных половых признаков продолжается от 1,5 до 7 лет:**

9-10 лет - появляются гиперемия и пигментация ареол молочных желез;

10-11 лет - нагрубание молочных желез (ареола, субареолярный узелок, затем рост ткани молочной железы), начальное оволосение лобка, созревание слизистой влагалища;

11-12 лет - рост внутренних и наружных гениталий, изменение соотношения тело матки/шейка матки с 1:3 до 1:1, рост молочных желез, появление подмышечного оволосения;

12-13 лет - пигментация сосков, первая менструация - менархе, ановуляторные циклы, рост тела в длину, увеличение размеров молочных желез, развитие половых путей - формирование многослойного эпителия влагалища;

13-14 лет - овуляция, обычно устанавливается через 1-2 года после менархе, маточные трубы - расширение просвета, дифференциация структуры стенки, образование ворсинок и секрета, появление перистальтики;

14-15 - акне, снижение тембра голоса;

16-17 - прекращение роста скелета.

Реализация индивидуальной генетически обусловленной фенотипической программы формирования и развития половых органов и вторичных половых признаков обеспечивается *продукцией половых гормонов (стероидов) и чувствительностью тканей в органах-мишенях к эстрогенам и андрогенам*. Эстрогены обеспечивают развитие молочных желез, матки (до соотношения тело матки/шейка матки 2:1 и длины в 7см), жировой клетчатки по женскому типу (в области ягодиц, молочных желез, на бедрах). **Среднее содержание эстрадиола в возрасте 12-16 лет варьирует от 7 до 105 пмоль/мл (25,7-385 пмоль/л)**. Развитие вторичных половых признаков и внутренних половых органов реализуется монотонным воздействием эстрогенов до формирования овуляторных циклов, поскольку в последующем ежемесячное повышение концентрации эстрадиола на фоне развития преовуляторного фолликула блокируется последующей комбинацией с повышенной концентрацией прогестерона.

Андрогены обеспечивают лобковое и подмышечное оволосение, акне. Средний уровень тестостерона составляет 0,2-2,0 нмоль/л. Взаимодействие андрогенов и эстрогенов обеспечивает рост костей скелета, формирование наружных гениталий, закрытие эпифизарных зон роста.

2,1

Уровень гонадотропных гормонов (ГГ) в препубертатном периоде ниже базального уровня репродуктивного периода. К возрасту менархе уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) достигает нижней границы уровня взрослых женщин, причем концентрация гонадотропинов у менструирующих девочек выше, чем у неменструирующих сверстниц. От раннего пубертата до среднего повышается амплитуда и, возможно частота импульсов ЛГ при ночном сне. В позднем пубертате повышается амплитуда импульсов ЛГ и в дневное время, но до достижения уровня секреции ГГ взрослой женщины амплитуда ночных импульсов больше дневных.

Формирование нормального менструального цикла в периоде полового созревания связано с развитием секреции ЛГ под действием **гонадолиберина (ГПРГ)**, а также уменьшением отрицательного обратного влияния яичника на гипоталамус, приводящим к повышению уровней ЛГ и ФСГ, причем ФСГ повышается быстрее ЛГ. Отрицательная

связь, возможно, имеет место перед рождением, в перинатальном и препубертатном периодах, и характеризуется высокой чувствительностью, так как уровень половых стероидов в циркуляции ничтожно мал; обуславливает взаимосвязь эстрогены - ФСГ и формирует менструальный цикл.

Положительная обратная связь, обуславливающая взаимосвязь эстрогены ЛГ, формируется постепенно в течение нескольких лет практически до окончания пубертата; существует предположение, что необходимо длительное воздействие эстрогенов на передний гипофиз для формирования зрелых механизмов регуляции репродуктивной системы. L. Neinstein установил, что *через 5 лет после менархе овуляторный цикл имеют 80% девушек.*

Функционирование репродуктивной системы по зрелому репродуктивному типу - это зрелость механизмов взаимодействия всех звеньев на всех уровнях репродуктивной системы.

При становлении менструальной функции у девочек постепенно стабилизируется выделение ГТРГ, обуславливает появление сначала олишменореи, затем ановуляторных циклов с недостаточностью лютеиновой фазы, а затем адекватных овуляторных циклов с полноценным желтым телом.

Период полового созревания является критическим периодом постнатального развития женского организма, когда формируются связи, обеспечивающие взаимодействие пяти основных уровней репродуктивной системы; на протяжении этого периода происходит дальнейший рост и развитие женского организма. ***В процессе созревания репродуктивной системы происходит активация периферических эндокринных желез,*** роль которых определяет ускорение созревания или "растормаживания" центральных гипоталамических структур и целый ряд процессов в центральной нервной системе, конечным итогом которых является поступление в гипофиз потоков импульсов гонадолиберина.

До окончания периода полового созревания даже при установившемся регулярном менструальном цикле, в отличие от репродуктивного периода, ***репродуктивная система обладает значительной лабильностью и особо чувствительна к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов.*** В возрасте до 18-20 лет даже малые стрессорные воздействия (гиперинсоляция, физические перегрузки, психоэмоциональные напряжения, эпизоды акклиматизации при перемене климатогеографической зоны и часовых поясов, перенесенные ОРВИ) могут оказывать выраженное повреждающее действие на репродуктивную систему. ***В периоде полового созревания репродуктивная система высокочувствительна к неблагоприятным воздействиям, постепенно приводящим гипоталамо- гипофизарную систему к декомпенсации,*** то есть к той границе, за которой очередное обострение хронического заболевания или дополнительная учебная нагрузка являются тем стрессорным воздействием, на который нейроэндокринная система не может адекватно ответить. Подобная высокая чувствительность требует от врача щадящего применения медикаментозных, в том числе гормональных средств, а также позволяет использовать фактор времени, когда создание оптимальных условий питания, режима труда и отдыха само по себе позволяет добиться коррекции имеющихся нарушений репродуктивной системы.

Среди факторов, приводящих к развитию тех или иных нарушений менструальной функции, можно выделить средовые и генетические, которые тесно связаны между собой. При определении роли генетических и иммунных факторов в формировании нарушений репродуктивной системы центрального генеза было показано, что у 47% обследованных имеются ***семейные "накопления"*** отклонений по I, II и III степеням родства как по материнской, так и по отцовской линиям. Среди кариотипов у больных девушек чаще, чем в контрольной группе, встречаются варианты со сниженным содержанием гетерохроматина и мозаицизмом.

Таким образом, девушки, у которых в пубертате формируются отклонения менструальной функции, уже генетически представляют собой особую группу с высокой склонностью к аномальному функционированию репродуктивной системы. Извращения стрессорной реакции, появившиеся в пубертате, сохраняются и в репродуктивном периоде при некоторых заболеваниях, например, при синдроме поликистозных яичников.

Наиболее частыми заболеваниями периода полового созревания являются **гипоталамический синдром** периода полового созревания (ГСПС), **задержка полового развития (ЗПР), нарушения менструального цикла,** в том числе ювенильные маточные кровотечения (ЮМК) и олигоменорея.

Гипоталамический синдром и задержка полового развития

ГСПС представляет собой **комплекс симптомов полигландулярной дисфункции** с нарушениями обменных, трофических процессов, менструального цикла и нарушениями сердечно-сосудистой и нервной системы. Патогномоничным для синдрома является наличие стрий, свидетельствующее об эпизодах гиперкортицизма. Данное заболевание считается

наиболее распространенной формой нарушений в периоде полового созревания, его частота в популяции достигает 4,5-5,9%.

ЗПР определяется как *недоразвитие или отсутствие вторичных половых признаков в 13-14 лет и отсутствие менструаций в 15 лет*. Выделяются наследственные, органические и функциональные формы. Частота центральных форм ЗПР составляет 14-20% среди всех форм задержек полового развития.

Нарушение менструального цикла

К нарушениям менструального цикла в периоде полового созревания могут приводить дисфункции других эндокринных желез (надпочечники, щитовидная железа), хронические инфекции (тонзиллит, холецистит). Нарушения менструальной функции разделяются на:

1. **меноррагии** - увеличение объема менструального кровотечения более 80 мл за весь период и/или продолжительности менструации более 7-8 суток, при этом сохранена регулярность менструального цикла;
2. **метроррагии** - кровянистые выделения, которые не связаны с менструацией, появляются как при сохраненном менструальном цикле, так и при его отсутствии.

Ювенильными маточными кровотечениями (ЮМК) принято называть маточные кровотечения при исключении органической патологии внутренних половых органов (миома матки, аденомиоз, эндометрит, гиперпластические процессы эндометрия) и системных заболеваний (заболевания крови, печени и т.п.). Уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола при ЮМК представлены на рисунках 1 и 2.

Характеристикой функционально полноценного эндометрия является *возможность имплантации оплодотворенной яйцеклетки и полноценная реакция отторжения в менструацию*, которая развивается только после резкого спада гормонов овуляторного цикла. По уровню эстрогенов все кровотечения обычно разделяют на **гипоэстрогенные, нормоэстрогенные и гиперэстрогенные** - такое деление весьма условно, поскольку картина маточного кровотечения обычно разворачивается на фоне спада гормонов. Следует учитывать предшествующий кровотечению уровень эстрогенов, оценивая по данным ультразвукового сканирования величину эндометрия, объем яичников, состояние фолликулярного аппарата в яичниках.

ЮМК классифицируются по двум группам:

Первая группа - **овуляторные кровотечения**: по типу гиполутеинизма, по типу гиперлутеинизма, с укорочением первой фазы менструального цикла. По гормональным параметрам данные кровотечения расцениваются как нормоэстрогенные, вызванные спадом прогестерона. В периоде полового созревания наблюдаются редко.

Вторая группа - **ановуляторные кровотечения**: по типу персистенции зрелого фолликула (гиперэстрогенные), по типу персистенции незрелых фолликулов (гиперандрогенные), по типу атрезии фолликулов (гипоэстрогенные). Кровотечение определяется как вызванное спадом эстрогенов. Ановуляторные кровотечения наиболее часто наблюдаются в периоде полового созревания.

Диагностика и лечение

Обязательным является *исследование системы гемостаза с определением общего коагуляционного потенциала крови*, поскольку уменьшение способности к тромбообразованию приводит к увеличению объема и длительности менструального кровотечения. При обнаружении нарушений в системе гемостаза (микроциркуляторно-тромбоцитарном или прокоагулянтном звене) целесообразно *проведение коррекции гемостаза*, а при отсутствии эффекта от гемостатической терапии решить вопрос о *гормонотерапии*.

Больные с нарушениями менструального цикла и ЮМК нуждаются в проведении *динамического обследования* (УЗИ, определение уровня пептидных и стероидных гормонов крови).

При определении концентрации пептидных гормонов следует рассчитывать *коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ*. При величине индекса равном 0,6-0,7 прогноз гемостатической терапии является благоприятным. При величине индекса ЛГ/ФСГ менее 0,5 или более 1,0 прогноз гемостатической терапии неблагоприятный.

Больным с нарушениями менструального цикла по типу меноррагии и метроррагии, а также ЮМК при толщине эндометрия менее 0,5-0,7 см; величине индекса ЛГ/ФСГ=0,6-0,7; концентрации пролактина менее 400 мМЕ/л и

показана **гемостатическая терапия** в режиме перорального введения; *глюконат кальция* 1,5 г/сут, *этамзилат* 1,5 г/сут, *транексамовая кислота* 250 мг 2-3 раза/сут.

Больным с нарушениями менструального цикла по типу меноррагии, метроррагии или ЮМК, при толщине эндометрия более 0,8 см и менее 1,1 см; индексе ЛГ/ФСГ=0,6-0,7; концентрации пролактина менее 405 мМЕ/л; концентрации кортизола менее 400 нмоль/л и показана комплексная **гемостатическая терапия в режиме парентерального введения** (кальция хлорид 10% 10,0 1-2 раза/сут, этамзилат 12,5% по 2,0-4,0 3-4 раза/сут, транексамовая кислота 5,0 2 раза/сут).

Больным с нарушениями менструального цикла по типу меноррагии и метроррагии, а также ЮМК, при толщине эндометрия 1,1-1,35 см; индексе ЛГ/ФСГ менее 0,5 или более 1,0; показана **гормональная терапия препаратами с содержанием этинилэстрадиола не менее 50 мкг** с расчетом 150-200 мкг/сут с целью остановки маточного кровотечения, учитывая прогнозируемую неэффективность проводимой гемостатической терапии.

Больным с ЮМК при толщине эндометрия более 1,35 см; индексе ЛГ/ФСГ менее 0,5 или более 1,0; концентрации пролактина более 400 мМЕ/л; показано **инструментальное выскабливание эндометрия** (кюретаж) с целью остановки маточного кровотечения и последующего гистологического исследования биоптата.

В последующем обязательна терапия с целью нормализации менструальной функции и профилактики рецидивов маточных кровотечений. При гиперэстрогенных ановуляторных нарушениях показана терапия **гестагенами** во вторую фазу цикла или стимуляция овуляции у девочек в возрасте старше 15 лет (норэтистерон по 5 мг/сут с 16 дня цикла по 10 дней).

При гипоестрогенных ановуляторных нарушениях показана терапия **комбинированными эстроген-гестагенными препаратами по 10-21-дневной схеме**, предпочтительнее препаратами последнего поколения, а также циклическая гормонотерапия.

При гиперандрогенных нарушениях рекомендуется назначение препаратов, содержащих **ципротерон ацетат**.

При нарушениях, вызванных дисфункцией центральных регулирующих механизмов показана **центральная терапия**. циклическая витаминотерапия (глутаминовая и фолиевая кислота в первую фазу цикла, токоферол и аскорбиновая кислота - во вторую фазу регулируемого менструального цикла, а также ноотропные препараты (пирацетам), а в зависимости от данных ЭЭГ - фенитоин по 0,17 2 раза/сут.

Заключение

Обследование и лечение пациенток периода полового созревания должен проводить специалист по гинекологии детского и подросткового возраста, поскольку приемы, используемые во взрослой гинекологии, не всегда приемлемы для девочек и девушек.

Нарушение процесса становления менструальной функции в периоде полового созревания оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную систему женщины во все последующие периоды ее жизни.

Профилактика и лечение гинекологических заболеваний, связанных с гормональным дисбалансом, должны начинаться в пубертате, а при проведении их в репродуктивном периоде следует учитывать как возрастные параметры, так и особенности патологического процесса, во многом обусловленные характером нарушений репродуктивной системы в периоде полового созревания.