

А. Ю. Щербаков, Д. М. Шаповал

РОЗЛАДИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

*Навчально-методичний посібник
для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології
лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю,
загальної практики – сімейної медицини*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

А. Ю. Щербаков, Д. М. Шаповал

РОЗЛАДИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

***Навчально-методичний посібник
для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології
лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю,
загальної практики – сімейної медицини***

**Харків
ХНМУ
2025**

УДК 618.175(072)
Щ61

*Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 13 від 29.08.2025.*

Рецензенти:

Жабченко І. А. – д-р мед. наук, проф. (ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»).
Ліхачов В. К. – д-р мед. наук, проф. (Полтав. держ. мед. ун-т).

Щербаков А. Ю., Шаповал Д. М.

Щ61 Розлади менструальної функції : навч.-метод. посібник для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю, загальної практики – сімейної медицини. Харків : ХНМУ, 2025. 80 с.

У навчально-методичному посібнику висвітлено найбільш розповсюджені порушення менструального циклу, які відбуваються в жіночому організмі в різні періоди життя.

Посібник може слугувати допомогою лікарям для підвищення кваліфікації та безперервного професійного розвитку з акушерства та гінекології.

УДК 618.175(072)

© Харківський національний
медичний університет, 2025
© Щербаков А. Ю.,
Шаповал, Д. М., 2025

ЗМІСТ

Перелік скорочень	4
Питання для первинного контролю знань	5
Вступ	6
Тема 1. Гормональна регуляція жіночого організму	7
Тема 2. Передменструальний синдром	21
Тема 3. Гормональна регуляція менструального циклу	38
Тема 4. Функціональні зміни в ендометрії при менструальному циклі	41
Тема 5. Гістологічні зміни в слизовій матки при деяких гормональних розладах	49
Тема 6. Класифікація, етіологія, патогенез	55
Тема 7. Клініка, діагностика	59
Тема 8. Лікування	63
Тема 9. Ювенільні розлади менструальної функції	68
Тестові питання для контролю засвоєних знань при самостійній роботі	74
Відповіді на тестові питання	78
Література	78

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АКТГ	–	адренокортикотропний гормон
аГнРГ	–	агоністи гонадотропін-релізинг гормону
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВМЗ	–	внутрішньоматковий засіб
ВМЗ-ЛНГ	–	внутрішньоматковий засіб з левоноргестрелом
ГнРГ	–	гонадотропін-релізинг гормон
ГС	–	гістероскопія
ДМК	–	дисфункціональна маткова кровотеча
ЕКЗ	–	ектракорпоральне запліднення
ІСД	–	інсемінація спермою донора
ІПСШ	–	інфекції, які передаються статевим шляхом
КОК	–	комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
МК	–	маткові кровотечі
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МСГ	–	меланоцитстимулюючий гормон
ПРЛ	–	пролактин
ПМДР	–	передменструальні дисфоричні розлади
ПМК	–	пубертатні маткові кровотечі
ПМС	–	передменструальний синдром
СПКЯ	–	синдром полікістозних яєчників
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ЦНС	–	центральна нервова система
ЮК	–	ювенільна кровотеча
УЗД	–	ультразвукове дослідження

ПИТАННЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ

1. Нейроендокринна регуляція менструального циклу. [1, 2]
2. Фази менструального циклу. [3]
3. Гістологічні зміни ендометрія при порушенні ендокринної функції яєчників. [4, 5]
4. Класифікація ДМК. [6]
5. Ановуляторні кровотечі. [6]
6. Гормональний гемостаз. [7]
7. Клінічні прояви менорагії. [8]
8. Основні принципи лікування ДМК. [8, 9]
9. Особливості гістологічного дослідження зіскрібків з порожнини матки при ДМК. [8, 9]
10. Лікування пацієток з ДМК залежно від віку. [8, 9]
11. Етіологія та патогенез ювенільних маткових кровотеч. [10]
12. Кольпоцитологічна картина в нормі та при порушеннях менструальної функції. [13, 14]
13. Рівень статевих гормонів залежно від фази менструального циклу. [15]
14. Характер морфологічних змін в ендометрії за фазами циклу. [16, 17]
15. Обстеження хворих і виділення пацієнтів для проведення морфологічного дослідження зіскрібків. [18, 19]
16. Клінічне тлумачення отриманих результатів досліджень. [6, 21]
17. Хірургічні методи лікування менорагій. [6, 7]
18. Фактори ризику розвитку передменструального синдрому. [17]
19. Передменструальний синдром. Етіологія, діагностика. [21]
20. Симптомокомплекси передменструальних порушень. [6,7]

ВСТУП

Питання фізіології і патології менструальної функції має не тільки теоретичне, але і практичне значення.

Вивчення перебігу порушень менструальної функції пройшло у своєму розвитку декілька етапів: від вузькокалістичного розуміння до сучасного уявлення про менструацію як одну із функцій цілісного організму.

Регуляція менструальної функції – надзвичайно складний і тонкий нейрогуморальний процес, порушення якого на будь-якому рівні (ЦНС – гіпоталамус – гіпофіз – яєчники – матка) призводить до розладів менструального циклу у тій чи іншій формі.

Найпоширенішими симптомами цієї патології є або затримка, або часті нерегулярні менструації, які йдуть одна за одною через різні уривки часу. Єдиних достовірних критеріїв «нормальності» показників менструального циклу не існує. Прийнято вважати, що якщо наявний у здорової жінки менструальний цикл не змінюється і дозволяє їй народжувати дітей, він є для неї нормальним. Не кожне відхилення менструальної функції від звичної норми можна розцінювати як патологію. У 70 % абсолютно здорових жінок протягом життя трапляються нечасті транзиторні порушення менструального циклу, які проходять самостійно і не мають негативних наслідків.

Дуже важливо розуміти, що будь-яке відхилення від нормального графіку є симптомом дисфункції. Якщо вчасно не звернути увагу на цю проблему, то незначне порушення менструального циклу може спричинити тяжкі наслідки.

ТЕМА 1. ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ

Гормони зазвичай визначають як хімічні посередники, які секретуються безпосередньо в кровотік спеціалізованими клітинами, що можуть синтезувати й вивільняти гормони у відповідь на специфічні сигнали.

Та чи інша кількість клітин-мішеней виявляє гормон і відповідає певним чином на його дію. Більшість гормонів ефективні в дуже низьких концентраціях. Часто їх характеризують як речовини, що діють на віддаленні від місця своєї мішені, до яких вони приносяться кров'ю (телекринний ефект). На відміну від цього речовини, які секретуються однією клітиною і чинять біологічний ефект шляхом місцевої дифузії, називають паракринними. Речовини, які діють на клітини, що їх секретують, називають аутокринними. Ці поняття складно розмежувати.

Окрім гормонів, існує безліч інших хімічних речовин, що відіграють регуляторну або модуляторну роль у біологічних процесах.

Гормональна функція полягає у виділенні гормонів, секреція яких, з одного боку, піддається циклічним коливанням відповідно до гонадотропної гормональної стимуляції, а з іншого – викликає фазовий стан у яєничково-матковому циклі.

Гонадотропні гормони гіпофіза

Гонадотропні гормони гіпофіза стимулюють діяльність яєчників. До них належать: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) (синоніми: фолікулотропін, фолітропін), який сприяє розвитку фолікулів яєчника; лютеїнізуючий гормон (ЛГ) (синоніми: лютеотропін, лютропін), який викликає лютеїнізацію фолікулів.

ФСГ і ЛГ близькі між собою за хімічною будовою, а також за фізико-хімічними властивостями. Це досить ускладнює виділення їх із гіпофіза у чистому вигляді. Однак структурна схожість ФСГ і ЛГ відіграє, очевидно, особливу роль, оскільки регуляція діяльності яєчників здійснюється при спільній дії цих гормонів.

ФСГ і ЛГ секретуються гонадотропними клітинами передньої частки гіпофіза.

ФСГ утворюють невеликі базофіли округлої форми, розташовані у периферичних ділянках передньої частки гіпофіза. Ядро цих клітин неправильної форми, а цитоплазма містить велику кількість крупних зерен глікопротеїдів. ЛГ утворюють базофіли, розташовані в центральній частині передньої частки. Їх ядра неправильної форми, цитоплазма містить безліч базофільних гранул. Молекули ФСГ і ЛГ містять вуглеводний компонент, до якого входять гексоза, фруктоза, гексозамін і сіалова кислота.

Гонадотропіни ФСГ і ЛГ, хоріогонадотропін (ХГ) і тиротропін (ТТГ) є глікопротеїнами, молекули яких складаються з двох ковалентно зв'язаних субодиниць – α і β . α -субодиниці ФСГ, ЛГ, ТТГ і ХГ – ідентичні,

а β -субодиниці – специфічні для кожного гормону й визначають їх біологічну активність. Невелика кількість вільних субодиниць може циркулювати в крові, однак можливість будь-якого з біологічних ефектів реалізується лише за умови асоціації α -ланцюга з β -ланцюгом. Секреція ФСГ і ЛГ гонадотропними клітинами передньої частки гіпофіза контролюється такими чинниками:

А. ЛГ-релізінг-гормон (LH-RH), відомий також як гонадотропін-релізінг-гормон (Gn-RH), або як люліберин. LH-RH є декапептидом, секретованим гіпоталамусом. LH-RH і його синтетичні хімічні аналоги широко використовуються в терапевтичних і діагностичних цілях (LH-RH-тест). LH-RH секретується в портальну венозну систему гіпофіза, де він стимулює утворення та пульсуючу секрецію ЛГ та, меншою мірою, ФСГ.

Б. Стероїдні гормони, які виробляються статевими залозами. Саме естрогени й гестагени контролюють секрецію гонадотропіну за принципом позитивного або негативного зворотного зв'язку залежно від концентрації стероїдного гормону і його співвідношення з іншими стероїдами.

В. Інгібін, існування якого довгий час не могли довести. Передбачалося, що це речовина (або група речовин) гонадного походження, яка специфічно інгібує секрецію ФСГ. Останні дослідження підтвердили наявність інгібіну та його біологічну роль в організмі.

Ефект гонадотропінів полягає в їх здатності зв'язуватися зі специфічними рецепторами на поверхні клітинної мембрани. У цьому процесі бере участь важливий міжклітинний медіатор – циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ).

Відомо, що гонадотропіни збільшують масу яєчників і, отже, синтез білків. Вони посилюють активність низки ферментів, які беруть участь у білковому та вуглеводному обміні. Біологічна активність гонадотропного гормону в осіб різного віку неоднакова. Так, ФСГ, виділений із сечі дівчаток, набагато активніший, ніж виділений із сечі дорослих жінок і жінок, у яких настала менопауза.

У дітей препубертатного періоду рівні гонадотропінів і статевих стероїдів дуже низькі. Концентрація ФСГ і ЛГ у гіпофізі поступово зростає до початку статевого дозрівання, в результаті чого збільшується секреція гонадотропінів, збільшується секреція статевих стероїдів і розвиваються вторинні статеві ознаки.

У жінок дітородного періоду секреція гонадотропінів є найважливішою умовою підтримання менструального циклу. В останні кілька днів попереднього циклу зниження концентрації стероїдних гормонів підвищує секрецію ФСГ, що стимулює ріст кількох Граафових бульбашок. Один із фолікулів розвивається інтенсивніше, решта атрофуються. Фолікул, що росте й дозріває, продукує підвищені кількості естрогенів, які чинять м'яку інгібуючу дію на секрецію ФСГ. Наприкінці фолікулярної фази секреція

естрогенів різко зростає й досягає максимуму безпосередньо перед овуляцією. Негативний зворотний зв'язок концентрацій гормонів стає позитивним, що полягає в овуляторних піках рівнів ЛГ і ФСГ. Овуляція завершується розривом фолікула й перетворенням його на жовте тіло, також знижує рівні гонадотропінів та естрогенів на тлі підвищення рівня прогестерону. Лютеїнізація гранульозних клітин настає при вторинному підйомі концентрації естрогенів паралельно зростанню рівня прогестерону до максимуму в середині лютеїнової фази. Жовте тіло розсмоктується та рівень стероїдних гормонів падає до кінця циклу, що призводить до скасування інгібування секреції LH-RH гіпоталамусом. Секреція гонадотропінів зростає і починається новий цикл.

У перименопаузі циклічна активність яєчників знижується аж до повного згасання. Цикли в перименопаузі часто бувають ановуляторними й характеризуються значною флюктуацією рівнів стероїдних і гіпофізарних гормонів. Потім усі примордіальні фолікули перестають реагувати на гонадотропну стимуляцію під впливом стероїдних гормонів.

У менопаузі зникає негативний зворотний зв'язок і рівні гонадотропінів, зокрема ФСГ, значно підвищуються порівняно з дітородним періодом. Підвищені рівні ФСГ зазвичай є індикатором незворотної недостатності функції яєчників (за винятком дуже рідкісного синдрому резистентності яєчників). Знижена або нормальна концентрація ФСГ при зниженій концентрації ЛГ наявна при порушенні функції гіпофіза або гіпоталамуса.

Незначне підвищення концентрації ЛГ при нормальній концентрації ФСГ може спостерігатися при синдромі полікістозу яєчників (СПКЯ, синдром Штейна-Левенталя). Виникнення синдрому пов'язане з гіперсекрецією андрогенів та уповільненим синтезом естрогенів яєчниками, що компенсується їх прискореним синтезом до периферії, у зв'язку з чим рівень естрогенів у сироватці крові залишається в нормі. Досить часто в цьому випадку спостерігається незначна гіперпролактинемія. У жінок з анорексією рівень гонадотропінів знижений.

У пубертатному періоді у випадках передчасного дозрівання концентрація гонадотропінів часто буває підвищеною порівняно з нормальними для цього віку рівнями.

У жінок у менопаузі знижений вміст гонадотропінів спостерігається при проведенні замісної терапії (HRT) або у пацієток із естрогенпродукуючими пухлинами. Низькі рівні гонадотропінів також виявляються при гіпофізарній недостатності.

Під час вагітності в плаценті утворюється ще один гонадотропний гормон – хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ). Він має біологічну дію, схожу на гонадотропну дію гормонів гіпофіза. Секреція гонадотропінів гіпофізом при вагітності послаблюється.

Хоріонічний гонадотропін (ХГ) – найважливіший із гестаційних гормонів. ХГ продукується клітинами синцитіотрофобласта плаценти й деякими пухлинами.

Як і гіпофізарний гонадотропін, ХГ є глікопротеїном із молекулярною масою 40 кДа, що складається з двох субодиниць, β-субодиниця ХГ містить значну частину амінокислотної послідовності β-субодиниці ЛГ, а також 30 амінокислот на С-кінці молекули. В результаті такої молекулярної гомології можливість імунохімічної диференціації ХГЛ і ЛГ залежить від здатності антитіл визначати невелику частину молекули ХГЛ, яка структурно відрізняється від ЛГ.

Визначальні кількості ХГЛ з'являються в крові матері вже на 8–9-й день після запліднення яйцеклітини. Під час першого триместру вагітності рівень ХГЛ швидко зростає, подвоюючись кожні 2–3 дні. Концентрація ХГЛ досягає свого максимуму на 8–10-му тижні вагітності, після чого дещо знижується й залишається сталою протягом другої половини вагітності. Швидке зростання концентрації ХГЛ у периферичній крові та сечі робить визначення ХГЛ ідеальним видом аналізу для швидкої діагностики вагітності.

Фізіологічна роль ХГЛ у ранні терміни вагітності полягає в стимуляції синтезу прогестерону жовтим тілом. Вважається також, що ХГЛ стимулює синтез тестостерону статевими залозами плоду чоловічої статі, а також впливає на кору надниркових залоз ембріона.

При видаленні матки після пологів або аборту ХГЛ детектується триваліше, ніж це впливає з періоду його напівжиття. Рівень ХГЛ вертається в норму протягом 2–3 тиж після хірургічного втручання; якщо рівень ХГЛ не знижується, це свідчить про неповне видалення матки або ектопічну вагітність. Високий рівень ХГЛ після міні-аборту вказує на триваючу вагітність.

При позаматковій вагітності рівень ХГЛ у сироватці крові та сечі значно нижче, ніж при нормальній вагітності у відповідні терміни, або його рівень підвищується повільніше. Однак у випадку імплантації ембріона в досить сприятливому місці, рівень ХГЛ може підвищуватися до значень, характерних для нормальної вагітності.

Знижена концентрація гормону спостерігається при загрозовому викидні або такому, що відбувся.

Останнім часом при підвищеному рівні ХГЛ проводять визначення альфа-фетопротеїну (АФП) та інших незалежних маркерів для пренатальної діагностики синдрому Дауна.

При міхуровому заносі відбуваються зміни в хоріальних ворсинах. Підвищується активність клітин синцитіотрофобласта, що тягне за собою гіперсекрецію ХГЛ. Якщо в разі нормальної вагітності рівень ХГЛ знижується після десятого тижня вагітності, то при хоріонаденомі він продовжує

підвищуватися й може досягти мільйона МО/л. Злоякісні новоутворення виникають у 5–10 % пацієнток із хоріонаденомою. Тому після видалення хоріонаденоми необхідно проводити регулярне обстеження пацієнток доти, поки рівень ХГЛ не перестане детектувати. Протягом якнайменше півроку аналіз ХГЛ слід проводити щомісячно, протягом двох наступних років аналіз проводять через триваліші проміжки часу. Визначення ХГЛ при лікуванні проліферуючих пухлин і хоріокарцином цитостатичними агентами дозволяє оцінити ефективність терапії. Три негативних аналізи з інтервалами в три тижні свідчать про ремісію. У подальшому моніторинг проводиться як у випадках вагітності з міхуровим заносом. Визначення α -субодиниці ХГЛ має прогностичне значення, оскільки збільшення її рівня свідчить про погіршення стану хворої.

Статеві гормони

Статеві гормони утворюються в яєчниках, у меншій кількості – в корі надниркових залоз. Під час вагітності джерелом статевих гормонів є плацента.

За дією й місцем утворення вони поділяються на естрогени, гестагени й андрогени. Окрім цих речовин, яєчники продукують ще один гормон – релаксин, що викликає розслаблення зв'язок лобкового зчленування при пологах, а також розм'якшення шийки матки та розширення цервікального каналу. Естрогени й гестагени – це жіночі статеві гормони. Вони чинять специфічну дію насамперед на статевий апарат, а також на молочні залози. Орган, найчутливіший до дії гормону, називають органом-мішенню. Для статевих гормонів мішенями є матка, піхва, фаллопієві труби та яєчники. За хімічною будовою всі статеві гормони, крім релаксину, належать до стероїдів.

Естрогени

З різних біологічних рідин людини виділено понад 30 естрогенів. Із них основними, класичними вважаються три: естрон (E1), 17- β -естрадіол (E2), естріол (E3). E1 і E2 секретуються оваріальними фолікулами в прямій кількісній залежності від стадії менструального циклу. Крім того, E1 є метаболітом E2, а також утворюється поза яєчниками з андростендіону. E3 за відсутності вагітності розглядають як метаболіт E1 і E2. E1 і E2 піддаються швидкому метаболізму та кон'югації переважно в печінці. Близько 50 % екскретується із сечею і 50 % із жовчю потрапляє до кишечника, звідки велика частина повертається в печінку по порталній системі.

Естрогени виділяються клітинами theca interna, клітинами гранульозного шару й інтерстиціальними клітинами. Обидва яєчника за добу виділяють 0,5 мг естрогенів. На сьогодні з натуральних естрогенів отримано естрадіол, естрон і естріол. Естрон виділяється під час дозрівання фолікула під час овуляції, а естріол – в обидві фази циклу. Естрон у 25 разів, а естріол у 200 разів слабкіший за естрадіол.

В організмі жінки естрогенні гормони виділяються також плацентою і залозами. У плаценті естрогени виділяються синцитіальними клітинами хоріальних ворсинок.

Вплив естрогенних гормонів на організм можна систематизувати таким чином:

а) вегетативний вплив, який суворо специфічний для органів, що походять із мюллерових ходів – вульви, піхви, матки і труб;

б) генеративний вплив, який менш специфічний; проявляється він безпосередньо або побічно за допомогою гіпофіза; впливає головним чином на фолікул і жовте тіло;

в) загальний вплив, який неспецифічний і чинить вплив на метаболізм.

На генітальний апарат естрогени чинять стимулюючу дію. Вони зумовлюють циклічну генеративну функцію генітального апарату, регенерацію та проліферацію слизової оболонки матки.

Естрогени готують слизову матки до впливу прогестерону. Без такої попередньої підготовки прогестерон не може викликати секретійних змін в ендометрії і менструацію. Під дією лише естрогенів можна викликати кровотечу, яка нагадує менструацію, але без їх участі кровотечі не може бути. Коливання в силі естрогенного впливу мають значення для виникнення деяких функціональних порушень. Недостатність естрогенної секреції призводить до синдрому гіпогеніталізму, а підвищена секреція – до гіпертрофії і гіперплазії мускулатури матки, до виникнення гіперпластичних процесів в ендометрії і до зроговіння поверхневих клітин піхви.

На яєчники естрогенні гормони впливають безпосередньо або побічно. Вони непрямо впливають через гіпофіз або інші ендокринні залози. Безпосередньо стимулюють трофічні процеси під час дозрівання фолікула і сприяють утворенню, розростанню та потовщенню гранульози, як і утворенню яйцеклітини та розвитку жовтого тіла. Окрім того, вони готують яєчник до дії гонадотропних гормонів.

На вторинні статеві ознаки естрогени чинять фемінізуючий вплив.

Невеликі й середні дози стимулюють розвиток яєчників і дозрівання фолікулів, а великі дози пригнічують овуляцію та призводять до персистенції фолікулів, гіперфолікулемії та поліпозної або залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія. Застосування естрогенів у дуже великих дозах може призвести до атрофічних процесів у яєчниках, причому розвиток яєчників затримується й настає атрезія фолікулів.

На гіпофіз естрогени впливають залежно від віку жінки, від моменту їх застосування та дози.

Вважають, що невеликі дози естрогенів стимулюють гонадотропну гіпофізарну функцію, а великі блокують функцію та стимулюють секрецію ФСГ і ЛГ. Великі дози естрогенів викликають спочатку тимчасове, на 1–2 дні, підвищення секреції ФСГ, а потім – зниження секреції, яке триває приблизно

10–15 днів. Отже, при стимуляції овуляторного процесу вельми велике значення має те, в які дні менструального циклу застосовуються естрогенні гормони.

Аналогічним є вплив естрогенів і на секреторну діяльність тиреоїдної залози. Невеликі дози естрогенів стимулюють її секрецію, а великі – блокують. З іншого боку, тиреоїдний гормон також впливає на секрецію естрогенів. Невеликі дози тиреоїдного гормону стимулюють секрецію естрогенів, підвищуючи секрецію гонадотропних гормонів і чутливість яєчників до дії цих гормонів. Великі дози діють протилежно – інгібують секрецію гонадотропних гормонів, знижують чутливість генітального тракту до естрогенів і пригнічують секрецію естрогенів.

Естрогенні гормони впливають на секрецію адренкортикотропного гормону (АКТГ), але допускається, що й АКТГ підвищує секрецію естрогенів. Великі дози естрогенів блокують також і функцію гормону росту.

Взаємодія естрогенів із гормонами передньої частки гіпофіза, як і з деякими іншими гормонами, перебуває у фізіологічній кореляції, яка визначає й нормальний характер менструального циклу. Порушення цієї кореляції і призводить до розладу циклу.

Метаболізм естрогенних гормонів відбувається двома способами. За допомогою функціонального їх використання відповідними рецепторно чутливими до естрогенів органами і шляхом інактивування їх у печінці, що відбувається під впливом ферментів естронази і дегідрогенази в клітинах печінки. Печінка може не лише інактивувати, а й активувати метаболізм естрогенних гормонів. Припускають, що переходу естрадіолу в естрон і назад сприяють прогестерон і вітамін С. Це відбувається під впливом ензиму естронази.

Окрім натуральних естрогенів, існують і синтетичні. Синтетичні естрогени відрізняються від натуральних, оскільки вони:

- а) слабкіше стимулюють гіпофіз і надниркові залози, ніж натуральні естрогени;
- б) виявляють сильнішу токсичну дію, яка полягає в появі відчуття тяжкості й болю в животі, головним болем, блювотою;
- в) викликають локальну пігментацію шкіри біля місця уколів;
- г) не посилюють процес ожиріння;
- д) не інактивуються печінкою, внаслідок чого приймати їх можна перорально;
- е) дозування й відповідна цьому естрогенна активність однакова для обох груп естрогенних гормонів.

17- β -естрадіол (E2) – найактивніший естроген у периферичній крові, секретований здебільшого яєчниками, а також у меншій кількості плацентою, наднирковими залозами. З точки зору біосинтезу естрадіол є похідним холестерину, а його безпосередніми попередниками є андростендіон і тесто-

стерон. Понад 98 % естрадіолу циркулює у зв'язаному з білками сироватки крові стані, здебільшого з SHBG (зв'язуючим статеві гормони глобуліном). Лише невелика частина естрадіолу перебуває у вільній формі і є носієм гормональної біологічної активності. Естрадіол швидко трансформується в естрон із меншою біологічною активністю, а потім в естрону сульфат. Утворення в організмі сульфатів і глюкуронідів знижує ефективність метаболізму похідних естрадіолу.

Найбільший вплив естрогени чинять на ендометрій, слизову піхви та шийку матки. Вони також впливають на розвиток молочних залоз і гальмують вироблення гонадотропінів. Біологічний ефект естрогенів здійснюється через зв'язування з цитоплазматичними рецепторами естрогенів у клітинах тканин-мішеней.

Естрогени відіграють ключову роль у формуванні та розвитку жіночих статевих органів, а також вторинних статевих ознак. Вони також прискорюють ріст трубчастих кісток у довжину, а потім, впливаючи на епіфіз, викликають зупинку подальшого росту.

У дітородному періоді естрадіол надходить у периферичний кровообіг, майже виключно секретується яєчниками. Біосинтез естрогенів здійснюється клітинами внутрішньої оболонки фолікулів і гранульозних клітин. Передбачається, що синтезуються андрогени з холестерину тими самими клітинами. Цей процес стимулюється ЛГ. Ароматизація андрогенів у гранульозних клітинах запускається, імовірно, за участю ФСГ.

У менопаузі синтез естрогенів згасає і їх рівень у сироватці крові знижується до дуже низьких значень. У пубертатний період порушення рівня естрадіолу може призводити до передчасного або уповільненого статевого дозрівання. У разі анорексії рівень естрадіолу значно знижується, що пов'язано зі зниженням концентрації гонадотропінів та порушенням синтезу естрогенів.

У дітородний період рівень естрадіолу є прямим індикатором фолікулярної активності. У менопаузальному періоді гіперсекреція естрогенів може бути викликана двома причинами: підвищеним периферичним синтезом або секрецією естрогенів пухлинними тканинами. Карцинома ендометрія, для якої характерні підвищені периферичні рівні естрогенів і андрогенів, за симптоматикою схожа на гіперплазію наднирників. У жінок із раком молочної залози, які проходять курс антиестрогенної терапії, рівень естрадіолу може бути індикатором естрогенного статусу й може допомогти оцінити вміст рецепторів до прогестерону в пухлинних тканинах.

Естріол є стероїдним гормоном, що синтезується плацентою. На першій стадії синтезу, що відбувається в ембріоні, холестерин, який утворений de novo або надходить із крові матері, перетворюється на прегненолон, який сульфатується корою наднирників плода в дегідроепіандростеронсульфат. Гідроксилування цієї сполуки за 16 α -положенням і відщеплення сульфату

сульфатазами плаценти утворюють естріол. Оскільки в утворенні естріолу беруть участь як плід, так і плацента, вимірювання рівня естріолу може бути ідеальним показником функції фетоплацентарної системи.

У материнській крові лише невелика частина естріолу циркулює у вільному стані, основна його кількість становить глюкуронід А-сульфату. Під час вагітності рівень естріолу поступово підвищується до 40-го тижня. Знижений рівень естріолу або його різке зниження свідчить про патологічний стан плода.

Визначення естріолу використовують для спостереження за станом фетоплацентарної системи, а також для діагностики порушення сульфатазної активності плаценти (рідкісне вроджене захворювання, пов'язане з X-хромосомою). Відсутність цього ферменту блокує синтез естріолу з попередників, що відображається в дуже низькому рівні естріолу при вагітності без яких-небудь інших ознак неблагополуччя плода.

Рівень естріолу може знизитися внаслідок застосування кортикостероїдів (наприклад, для стимуляції дозрівання легеневої тканини плода) чи деяких антибіотиків.

Рівень естріолу може підвищитися через ниркову недостатність.

Гестагени

Гестагени, як і естрогени, належать до жіночих статевих гормонів. Основним із них є прогестерон. Він синтезується в жовтому тілі яєчника, а також у плаценті та корі надниркових залоз. У жовтому тілі утворюється також 17 α -гідроксипрогестерон. Як естрогени, прогестерон специфічно впливає насамперед на статеві органи.

У 1934 р. було з'ясовано хімічну будову та синтез діючої речовини, названої прогестероном. Прогестерон – природний гестаген, який належить до групи C21 стероїдів. У жінок прогестерон секретується жовтим тілом, плацентою, наднирками.

Основна кількість прогестерону синтезується яєчниками. Близько 97 % прогестерону перебуває у зв'язаному стані з альбуміном та іншими транспортними білками: тироксинзв'язуючим глобуліном (ТВГ) і здебільшого з кортикостероїдзв'язуючим глобуліном (СВГ). Період біологічного напівжиття прогестерону дуже короткий, на 2/3 він метаболізується в печінці й виводиться із сечею у вигляді сульфату або глюкуроніду прегнадіолу.

У клінічній практиці використовуються такі ефекти прогестерону й синтетичних гестагенів:

- 1) секреторна трансформація проліферуючого ендометрія;
- 2) здатність при тривалому введенні викликати атрофію ендометрія (у тому числі локалізованого й поза маткою);
- 3) виражений у різному ступені центральний гальмуючий ефект;
- 4) підтримання вагітності.

Вплив прогестерону на організм жінки дуже специфічного характеру. Яєчники виділяють прогестерон в обидві фази циклу. У першій фазі секреція зовсім слабка й здійснюється гранульозними клітинами. У другій фазі секреція прогестерону найбільша й здійснюється лютеїновими клітинами гранульози. Між 15-м і 25-м днями циклу кількість виділеного за добу прогестерону варіює від 15 до 20 мг, а за весь цикл – від 150 до 200 мг. У плаценті міститься приблизно 10 мг прогестерону, що виділяється синцитіальними клітинами ворсинок хоріона. Надниркові залози виділяють зовсім невелику кількість прогестерону; здебільшого в цьому беруть участь клітини ретикулярної зони. Продуктом обміну прогестерону, що виділяється в організмі жінки, є прегнандіол. Цей процес відбувається в ендометрії, у жовтому тілі, в печінці та нирках. Вважають, що найбільшу роль у перетворенні прогестерону в прегнандіол відіграє ендометрій, водночас метаболізм відбувається під впливом естрогенів. Щоб настав процес обміну, естроген і прогестерон мають перебувати в певних співвідношеннях. У жінки це співвідношення 1 : 6.

Рівень секреції яєчниками прогестерону залишається низьким під час фолікулярної фази. Під впливом структурних і біохімічних змін у фолікулі, що досягають піку при овуляції, лютеїнізація гранульозних клітин завершується розривом фолікула й утворенням жовтого тіла. Це призводить до значного збільшення синтезу прогестерону, рівень якого досягає максимуму приблизно за 7 днів до початку менструації. Біологічна роль прогестерону полягає в підготовці стимульованого естрогенами ендометрія до імплантації заплідненої яйцеклітини. На ендометрій, доведений до стану проліферації, прогестерон діє, викликаючи секреторні зміни й готує його для нідації заплідненої яйцеклітини. Прогестерон не може вплинути на ендометрій, якщо до цього на нього не впливали естрогенами. Таке явище спостерігається і при дії прогестерону на розвиток молочних залоз. Відносно цього між естрогенами й прогестероном існує синергізм. З іншого боку, проліферативна дія естрогенів на ендометрій пригнічується великими дозами прогестерону, що свідчить про те, що між цими двома гормонами існують і антагоністичні відносини.

Прогестерон бере участь у метаболізмі естрогенів, сприяючи при цьому перетворенню естрогену в естріол. Синергічний або антагоністичний ефект дії цих гормонів визначається способом їх застосування й кількісними співвідношеннями між ними. Застосовувати ці два гормони можна одночасно або послідовно. При одночасному застосуванні обох гормонів синергізм можна зберегти, якщо вводити естроген і прогестерон у співвідношеннях 1 : 5, 1 : 6, 1 : 10.

Якщо застосовувати гормони послідовно, але в тих же співвідношеннях, тоді синергічна дія проявляється ще виразніше. Необхідно, щоб естроген зробив ефекторний орган чутливим до дії прогестерону. Синер-

гічна дія між естрогеном і прогестероном має величезне практичне значення при лікуванні різних гормональних порушень.

На гіпофіз він впливає залежно від дози. У невеликих дозах прогестерон стимулює секрецію ФСГ, а у великих блокує як ФСГ, так і ЛГ. Таким чином, великі дози прогестерону перешкоджають дозріванню фолікула й овуляції. На терморегулюючий центр, який міститься в гіпоталамусі, деякі з 5 β -відновлених метаболітів прогестерону діють збудливо, унаслідок чого базальна температура тіла під час лютеїнової фази підвищується.

Синтез прогестерону жовтим тілом зростає при дії ЛГ і хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ). Тільки-но утворене жовте тіло містить найбільшу кількість рецепторів, специфічних до ХГЛ. Після імплантації яйцеклітини ХГЛ стимулює синтез прогестерону жовтим тілом вагітності до появи плаценти на восьмому тижні розвитку плода. На цьому етапі прогестерон починає синтезуватися плацентою, і його головною функцією є зниження скоротливої здатності матки для збереження вагітності. На матку прогестерон впливає, зменшуючи її подразливість і пригнічуючи її скоротність. Завдяки своїй властивості сприяти підготовці, розвитку й настанню вагітності, прогестерон набуває значення цього «протектора» вагітності.

На шийку матки та слизову оболонку піхви прогестерон має специфічний вплив, унаслідок чого разом із викликаними ним змінами в ендометрії і базальною температурою він має значення тестів, за якими визначають прогестативну дію, що дозволяє виявляти причини гормональних порушень у жіночому організмі.

17 α -гідроксипрогестерон (17-ОН-Р) – стероїд, який бере участь у біосинтезі глюкокортикоїдів, андрогенів і естрогенів. Він синтезується з прогестерону і 17 α -гідроксипрегненолону корою наднирників, яєчниками, циркулює в крові у вільному або зв'язаному стані з двома білками, з альбуміном і транскортином. Період напівжиття 17-ОН-Р становить кілька хвилин, він метаболізується печінкою і виділяється із сечею у формі прегнантріолу.

Невелика кількість 17-ОН-Р синтезується яєчниками під час фолікулярної фази. Його концентрація збільшується під час лютеїнової фази й залишається постійною до її закінчення. Якщо запліднення не відбувається, концентрація 17-ОН-Р зменшується. Якщо відбувається імплантація заплідненої яйцеклітини, жовте тіло продовжує виділяти 17-ОН-Р. Він є важливим компонентом у синтезі гормонів надниркових залоз. Ензиматичні порушення в синтезі гормонів призводять до розвитку адреногенітального синдрому.

Андрогени

Це чоловічі статеві гормони. Утворюються як у чоловічому, так і в жіночому організмі.

Андрогенні гормони виділяються яєчниками, плацентою й залозами. В яєчниках андрогени виділяються клітинами воріт органа і theca folliculi,

в плаценті, вірогідно, синцитіотрофобластними клітинами, а в наднирниках – клітинами ретикулярної зони, зоною X і фуксинофільними клітинами. Найбільша кількість андрогенів виділяється залозами. При деяких умовах секреція андрогенів яєчниками посилюється, що найчастіше спостерігається при гірсутизмі, вірилізмі та ін.

Існують природні та штучні андрогени. Із натуральних відомі тестостерон, андростерон і дегідроандростерон. Серед них тестостерон є найактивнішим і з найбільш специфічною дією. Синтетичних андрогенів винятково багато. За своєю хімічною структурою ці гормони дуже близькі до андростерону, а за біологічною та фармакологічною дією майже не відрізняються від натуральних андрогенів.

Вплив андрогенів на організм жінки різний і залежить від їх кількості. На гонадотропну гіпофізарну секрецію невеликі дози андрогенів діють стимулюючо, а великі дози спочатку на короткий термін посилюють секрецію, а потім надовго блокують її. Залежно від дози андрогенні гормони можуть чинити такі ефекти:

а) вірилізуючий – гіпертрофія клітора з'являється після застосування великих доз андрогенів (понад 300 мг);

б) гонадотропний – невеликі дози андрогену стимулюють гонадотропну секрецію, сприяють дозріванню фолікула, настанню овуляції і лютеїнізації фолікула;

в) антигонадотропний – великі дози андрогену, застосовані передовуляторно, блокують овуляцію; якщо дія триваліша, то вона викликає атрезію фолікула й аменорею;

г) естрогенний – невеликі дози андрогенів викликають проліферацію ендометрія й епітелію піхви;

д) антиестрогенний – великі дози пригнічують проліферацію в ендометрії і призводять до зникнення ацидофільних клітин у піхвовому мазку;

е) прогестероновий – великими дозами тестостерону можна викликати секреторні зміни в ендометрії.

Зазначені ефекти дії андрогенних гормонів пов'язані зі здатністю стероїдних гормонів впливати видимо або приховано, причому в невеликих дозах вони діють одним способом, а у великих – іншим.

Андрогенні гормони в комбінації з естрогенами або прогестероном залежно від застосованої кількості можуть в одних випадках діяти синергічно на відомі функції в організмі жінки, а в інших – антагоністично. Це зумовлено здатністю комбінованих гормонів потенціювати дію, завдяки чому вони чинять певний ефект, що має дуже велике значення для практики.

Тестостерон є найважливішим андрогенним і природним анаболічним гормоном. У жінок він синтезується переважно корою надниркових залоз і яєчниками, а також у результаті периферичного метаболізму.

У крові 97–98 % тестостерону циркулює у зв'язаному стані. Основними зв'язуючими білками є секстероїдзв'язуючий глобулін (SHBG) і альбумін. Тільки вільний тестостерон (близько 1 % у жінок) має біологічну активність. Тестостерон стимулює лібідо, впливає на ріст волосся й голос. У жінок тестостерон секретують яєчники та кора надниркових залоз. Близько половини тестостерону безпосередньо секретується строною яєчників, інша половина утворюється в результаті периферичного метаболізму. Секреція тестостерону наднирковими залозами різко знижується після 50–60 років.

Гіперандрогенізм у дітей може бути викликаний порушеннями функції яєчників і надниркових залоз. У маленьких дітей причиною гіперандрогенізма можуть бути ензиматичні дефекти кори надниркових залоз, зокрема недостатність 21-гідроксилази (так званий адреногенітальний синдром).

Гіперсекреція андрогенів у жінок може бути причиною гірсутизму з вірилізмом різного ступеня, часто в поєднанні з олігоменореєю, аменореєю і безпліддям. Гіперсекреція андрогенів може бути надниркового або яєчникового походження. Можливі три варіанти:

а) підвищені рівні тестостерону та DHEAS свідчать про надлишок андрогенів надниркового походження;

б) підвищений рівень тестостерону при нормальному або дещо підвищеному рівні DHEAS вказує на надлишок андрогенів оваріального походження; у жінок із полікістозом яєчників рівень тестостерону часто незначно підвищений; підвищуються також рівні ЛГ, андростендіону й естрогену в сироватці крові; при дуже високій концентрації тестостерону необхідно виключити наявність пухлини яєчника, що продукує андрогени;

в) нормальні рівні тестостерону та DHEAS при клінічно вираженому гіперандрогенізмі свідчать про підвищення вмісту вільного тестостерону внаслідок зниження ємності SHBG.

Змінований рівень тестостерону пояснюється епізодичною секрецією ЛГ. У жінок відзначено циркадний ритм тестостерону, що пояснюється значним впливом надниркових залоз на синтез андрогенів. Тому рівень тестостерону в жінок досягає свого максимуму в ранні ранкові години.

Дегідроєпіандростерону сульфат (DHEAS) є невірилізуючим андрогеном, який синтезується наднирковими залозами й належить до групи 17-кетостероїдів. DHEAS утворюється із сульфату холестеролу. Основна кількість DHEAS катаболізується організмом і тільки 10 % його виділяється із сечею. У жінок щодоби в кров'яне русло виділяється 3,5–10 мг DHEAS (12–35 моль). Секреція DHEAS не має циркадного ритму, для цього стероїду немає також специфічних стероїдзв'язуючих сироваткових білків, тому концентрація DHEAS не залежить від зміни вмісту цих білків у сироватці крові. Однак DHEAS може зв'язуватися з альбуміном сироватки крові людини.

Окрім DHEAS, у крові циркулює DHEA (дегідроепіандростерон), який синтезується здебільшого корою надниркових залоз і частково статевими залозами. Він утворюється в 4 рази повільніше за DHEAS у чоловіків і у 2 рази повільніше у жінок. Швидкість його метаболізму значно вище, тому концентрація циркулюючого DHEA може бути в 1 000 разів нижче, ніж DHEAS. Висока концентрація в крові, довгий період напівжиття і висока стабільність роблять DHEAS відмінним індикатором андрогенсекретуючої функції надниркових залоз.

Підвищений рівень тестостерону в жінок може мати наднирникове або оваріальне походження. Результати визначення DHEAS дозволяють виявити причину гіперандрогенії.

Підвищена концентрація DHEAS спостерігається лише при гіперандрогенії надниркового походження, зокрема при андрогенсекретуючих пухлинах надниркових залоз, двосторонній гіперплазії наднирників із гіперандрокортицизмом, що характеризується дефектом 21-гідроксилази та 11- β -гідроксилази (синдром Кушинга).

Дегідроепіандростерон (DHEA) є андрогеном, синтезованим залозами. Він утворюється з 17-гідроксипрогестерону й перетворюється на вірилізуючі андрогени: андростендіон, тестостерон і дегідротестостерон. Швидкість синтезу DHEA нижче, ніж DHEAS, із яким вони взаємозамінні в процесі периферичного метаболізму. Крім того, DHEA має коротший період напівжиття і швидше метаболізується, тому його концентрація в крові в 300 разів нижче, ніж DHEAS.

Як і кортизол, вміст DHEA в крові має циркадний ритм із найвищою концентрацією гормону в ранкові години. Залежність рівня DHEA від фази менструального циклу практично відсутня. На відміну від тестостерону, DHEA циркулює в крові у незв'язаному з тестостеронестрадіолзв'язуючим глобуліном стані, тому зміна концентрації зв'язуючого білка не впливає на рівень DHEA.

ТЕМА 2. ПЕРЕДМЕСТРУАЛЬНИЙ СИНДРОМ

Передменструальний синдром (ПМС) – це складний патологічний симптомокомплекс, що характеризується функціональними порушеннями центральної нервової системи під впливом несприятливих екзо- чи ендогенних чинників на тлі набутої або вродженої лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи.

У літературі є й інші назви цього патологічного стану:

- синдром передменструального напруження;
- циклічна хвороба;
- оваріальний циклічний синдром;
- передменструальна хвороба;
- передменструальні дисфоричні розлади (Premenstrual Dysphoric Disorders, PMDD);
- DACH-syndrome (від перших букв Depression – депресія; Anxiety – занепокоєння, тривога; Craving – зміни уподобань; Hyperhydration – гіпергідратація).

Мільйони жінок відчувають періодичні афективні й соматичні порушення, пов'язані з менструальним циклом. Ці симптоми кваліфікують як передменструальний синдром у тих випадках, коли вони порушують повсякденне функціонування жінки й проявляються в пізній лютеїновій фазі циклу. Точних даних про поширеність ПМС не існує, проте відомо, що 75 % жінок скаржаться на ті чи інші передменструальні симптоми. В абсолютній більшості випадків діагноз ПМС виставляють через кілька років після того, як жінка починає звертатися до різних фахівців із цього приводу. Більше того, тільки 20–30 % жінок із діагнозом ПМС задоволені рекомендованими при цьому стані терапевтичними засобами. Ці дані свідчать про те, що лікарям різних спеціальностей складно розпізнавати, діагностувати й лікувати передменструальний синдром. Почасти це пов'язано з тим, що в літературі описано не менше 150 ознак, які можна пов'язати з передменструальним синдромом. До того ж не існує спеціальних лабораторних методів, які б могли об'єктивно підтвердити цей діагноз, а поширена в клінічній практиці ретроспективна оцінка скарг пацієнток дуже суб'єктивна.

ПМС – один із найпоширеніших нейроендокринних синдромів, частота якого коливається в межах 25–75 %. Ті чи інші його прояви відзначають близько 95 % жінок, які менструують, водночас понад 35 % із них вдаються до прийому медикаментів для полегшення свого стану або звертаються по допомогу до лікарів. До 4–5 % жінок страждають від гострих проявів ПМС, що призводять до тимчасової втрати працездатності.

У більшості випадків ПМС виникає після пологів (особливо патологічних), абортів, стресових ситуацій, впливу вірусної інфекції, різкої зміни кліматичних зон.

Нині ПМС, разом з атеросклерозом, хворобою Альцгеймера, ожирінням, синдромом хронічної втоми, розглядається як хвороба цивілізації, яка уражує переважно мешканок міста, особливо представниць інтелектуальної праці, і меншою мірою жінок, чия діяльність пов'язана з фізичними навантаженнями.

Серед представниць різних рас перше місце за поширеністю ПМС належить білим жінкам (54 %), друге – представницям монголоїдної раси (31 %) і третє – чорношкірим (лише 15 %).

Дослідження генетичних маркерів у жінок, які страждають ПМС, не підтверджує родинний характер появи синдрому. Хоча коефіцієнт кореляції у монозиготних близнюків (0,55) перевищував такий у двозиготних (0,28) практично вдвічі, однак це не дає підстав дійти остаточних висновків щодо спадкового характеру захворювання.

Таким чином, на підставі аналізу сучасної літератури виділяють такі фактори ризику розвитку ПМС:

- європеїдна раса;
- проживання у великих промислових та адміністративних центрах;
- заняття інтелектуальною працею;
- пізній репродуктивний вік;
- наявність проявів ПМС в однопляцевої сестри-близнюка;
- наявність стресових ситуацій;
- часті вагітності;
- відсутність вагітностей;
- вихідні і/або артифіціальні аборти в анамнезі;
- післяпологова депресія в анамнезі;
- токсикоз вагітних в анамнезі;
- наявність побічної дії при прийомі комбінованих оральних контрацептивів (головний біль, депресія, збільшення маси тіла);
- наявність гінекологічних операцій в анамнезі (гістеректомія, операції на придатках матки, у тому числі лігування маткових труб);
- запальні захворювання геніталій в анамнезі;
- генітальний кандидоз;
- черепно-мозкові травми;
- нейроінфекції;
- інші нейроендокринні захворювання, зокрема ожиріння;
- недостатня фізична активність;
- незбалансованість харчування (недостатність у харчовому раціоні кальцію, калію, мікроелементів, вітамінів групи В і С, поліненасичених жирних кислот, антиоксидантів);
- відсутність раціонального режиму праці та відпочинку.

Етіопатогенетичні механізми ПМС і досі вивчені недостатньо. У зв'язку зі зміною уявлень про фізіологію і патофізіологію менструального

циклу, взаємозв'язок нервової та ендокринної систем, роль вегетативної нервової системи, метаболізм біологічно активних речовин висувалися різні гіпотези. Вони пояснювали появу симптомів ПМС, однак чіткого патофізіологічного обґрунтування його виникнення й розвитку досі не існує. На сучасному етапі актуальними є кілька теорій його генезу: гормональна, алергічна, теорія «водної інтоксикації», дисбалансу біологічно активних речовин.

Першою була запропонована гормональна теорія в 1931 р. Робертом Франком, основним положенням якої була теза: «ПМС не існує без оваріальної активності». Дійсно, ПМС не виникає до пубертату, після менопаузи, під час вагітності й у жінок із видаленими яєчниками.

Згідно з гормональною теорією ПМС є наслідком абсолютної або відносної гіперстрогонії у лютеїнову фазу менструального циклу. Підвищення рівня естрогенів у сироватці крові викликає затримку натрію, що, у свою чергу, призводить до накопичення міжклітинної рідини та набряків. Окрім цього, додатковий синергічний ефект досягається шляхом впливу естрогенів на секрецію альдостерону шляхом зміни дофамінергічної передачі або обміну дофаміну. Надлишок естрогенів призводить до гіпоглікемії, яка закономірно зумовлює напади астенії, адинамії, аж до синкопальних станів.

Прогестерон зі властивою йому натрійдіуретичною дією сприяє підвищенню діурезу. При гіполютеїнізмі, наявному при ПМС, рідина затримується в тканинах, що клінічно проявляється у периферичних набряках, масталгії, здутті живота, збільшенні маси тіла, артралгії. Дратівливість, головний біль і деякі інші неврологічні прояви ПМС можна пояснити набряком головного мозку.

Таким чином, можна припустити, що ПМС не завжди залежить від простого дефіциту прогестерону або його метаболітів у лютеїнову фазу менструального циклу, а механізм розвитку цієї патології складніший і багатofакторний. Так, розвиток психопатологічної складової ПМС останнім часом пояснюють також особливостями метаболізму прогестерону в ЦНС.

Як естрогени, так і прогестерон синтезуються в яєчниках, надходять до тканини мозку з кровотоком, окрім того, вони продукуються безпосередньо в головному мозку клітинами глії (нейростероїди) і відіграють важливу роль у всіх процесах, що відбуваються в ЦНС. При нормальному метаболізмі прогестерону в ЦНС утворюється алопрегнанолон, що може стимулювати А-рецептори ГАМК (агоніст А-ГАМК-рецепторів) і підвищувати активність хлоридних іонних каналців нейронних мембран, забезпечуючи седативний ефект.

При порушенні метаболізму прогестерону (один із можливих шляхів розвитку ПМС), а також унаслідок метаболізму низки синтетичних прогестагенів утворюється прегнанолон і прегнанолону сульфат, які є антагоністами як А-, так і В-ГАМК-рецепторів. Наявність В-ГАМК-рецепторів не лише

в ЦНС, а й в інших органах і системах може деяким чином пояснити поліморфізм клінічних проявів ПМС. Окрім впливу на рецептори ГАМК, прегнанолон впливає на моноаміни, підвищуючи активність моноамінооксидази і катехолометилтрансферази, інактивуючий серотонін і катехоламіни, а також посилює зворотнє захоплення серотоніну. Цим можна пояснити депресивні стани, які є доволі частими при ПМС.

Разом з іншими гормональними чинниками патогенезу ПМС розглядаються зміни вмісту андрогенів (тестостерону, андростендіону, дегідроепіандростерону), кортикостероїдів, гіперпродукція гормонів задньої (вазопресину й альдостерону) і середньої (меланоцитстимулюючого гормону – МСГ) частки гіпофіза.

Нині значна роль у патогенезі ПМС відводиться пролактину. Цей гормон, окрім своєї основної дії на органи-мішені, має філогенетично давніші функції регуляції водно-електролітного балансу. Пролактин як модулятор дії інших гормонів і біологічно активних речовин потенціює натрійретенційну дію альдостерону й антидіуретичний ефект вазопресину.

У фізіологічних умовах стимуляція вивільнення пролактину відбувається під час сну, фізичних навантажень, стресів, сексуального збудження, вагітності, лактації. Підвищують її секрецію естрогени, оральні контрацептиви, антагоністи дофаміну, адреноблокатори, опіати, гіпоглікемія. Секреція пролактину пригнічується агоністами дофаміну, антагоністами серотонінових рецепторів, водним навантаженням. Ефективність лікування кризової форми ПМС застосуванням достинексу підтверджує значну роль пролактину в патогенезі його розвитку.

Дослідження останніх років засвідчили, що порушення функції щитоподібної залози трапляються при цій патології значно частіше, ніж у загальній популяції. Однак нині чітко не визначено, які саме порушення стану щитоподібної залози характерні для тієї або іншої форми ПМС.

Необхідно відзначити, що не завжди можна визначити ті чи інші зміни гормонального гомеостазу при ПМС, і, природно, призначена гормональна терапія ПМС виявляється в низці випадків неефективною.

Тепер активно розвиваються теорії, які розглядають механізми розвитку нейроендокринних розладів із точки зору гіпер- або гіпочутливості рецепторів у тканинах-мішенях до фізіологічних рівнів гормонів. Так, виявлено, що на тлі фізіологічного вмісту пролактину в крові у другу фазу менструального циклу відзначається чутливість тканин-мішеней до пролактину в цей період.

«Алергічна» теорія ПМС певною мірою пояснює гіперчутливість до гормонів. Доказом наявності алергічного статусу при ПМС є позитивні внутрішньошкірні проби з препаратами статевих стероїдних гормонів у II фазу менструального циклу. Одним із сенсibiliзуючих чинників є генітальна

інфекція, особливості грибкової етіології, що провокує розвиток парадоксальних реакцій на власні гормони.

Поширеною теорією патогенезу ПМС є «теорія водної інтоксикації», підтвердженням якої є типові прояви ПМС – набряки й підвищення маси тіла. Ретенція рідини пояснюється нейроендокринними порушеннями з залученням системи ренін-ангіотензин-альдостерон. Вважається, що підвищена секреція АКТГ гіпофізом під впливом стресів і, як наслідок, високий рівень серотоніну й ангіотензину-1 сприяють посиленню продукції альдостерону. Достовірне підвищення співвідношення вода/калій у II фазу менструального циклу, що свідчить про переміщення рідини із судин у тканини, пояснює можливість незвичайної локалізації набряків (в ділянці грудей, живота) у деяких пацієнток із ПМС.

Дослідження щодо ролі інших електролітів у патогенезі ПМС засвідчили зниження середньої концентрації кальцію, магнію і співвідношення цинк/мідь як у сироватці, так і в деяких формених елементах крові, що надзвичайно важливо для клініциста в плані вибору комплексу мікроелементів при визначенні терапевтичної тактики.

У патогенезі ПМС значною є також роль простагландинів (ПГ). Багато з клінічних проявів цієї патології схожі на стан гіперпростагландинемії. Оскільки ПГ є універсальними тканинними гормонами, які синтезуються практично в усіх органах і тканинах, порушення їх продукції може проявлятися великою різноманітністю клінічних ефектів. Так, порушення синтезу і метаболізму ПГ зумовлюють виникнення таких симптомів, як головний біль за типом мігрені, нудота, блювання, здуття живота, проноси й різні поведінкові та вегетативно-судинні реакції. Таким чином, у різних системах організму порушення обміну ПГ проявляються залежно від фізіологічної ролі цих речовин у цій ділянці. Недостатність поліненасичених жирних кислот, вітамінів В6, С, магнію, цинку в продуктах харчування відіграє певну роль у генезі ПМС, реалізується також за допомогою простагландинового механізму розвитку останнього.

Різноманітна клінічна картина ПМС свідчить про втягнення в патологічний процес центральних гіпоталамічних структур, відповідальних за регуляцію всіх обмінних процесів, а також поведінкових реакцій. У зв'язку з цим велика увага в патогенезі ПМС приділяється порушенням обміну нейромедіаторів у ЦНС (опіоїдних пептидів – енкефалінів і ендорфінів, а також серотоніну, дофаміну, катехоламінів, γ -аміномасляної кислоти та ін.) і пов'язаних із ними периферичних нейроендокринних процесів.

Таким чином, відповідно до сучасної теорії, ПМС необхідно розглядати як функціональний розлад ЦНС унаслідок дії несприятливих зовнішніх чинників на тлі вродженої або набутої лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

Класифікація ПМС згідно з МКХ-10

№94 – Біль та інші стани, пов'язані з жіночими статевими органами й менструальним циклом, передменструальний синдром.

Класифікація залежно від особливостей клінічної симптоматики та вираженості передменструальних порушень:

- передменструальні симптоми;
- власне передменструальний синдром;
- передменструальні дисфоричні порушення;
- передменструальна магніфікація.

Класифікація за стадіями розвитку ПМС:

- компенсована стадія, що характеризується появою симптомів ПМС під час лютеїнової фази менструального циклу і їх нівелюванням із початком менструації; із часом перебіг хвороби не прогресує;
- субкомпенсована стадія, коли перебіг захворювання з часом погіршується, але припиняється по закінченні менструації;
- декомпенсована стадія характеризується тяжким перебігом ПМС, клініка зберігається й після закінчення менструації, а «світлі проміжки» між зникненням та появою симптомів скорочуються.

Клініка передменструального синдрому

Передменструальний синдром є складним симптомокомплексом, який характеризується різноманітними психоемоційними, соматовегетативними й обмінно-ендокринними порушеннями, які виявляються за 2–14 днів до настання місячних.

Для перебігу ПМС характерна циклічність маніфестації, яка може бути пов'язана як із лютеїновою фазою циклу в жінок, які регулярно менструують, так і мати певну періодичність у хворих із порушеннями менструального циклу, після гістеректомії, у пубертатному періоді або в перименопаузі.

У складі передменструальних порушень виділяють такі симптомокомплекси:

✓ Психопатологічні порушення проявляються у вигляді емоційної лабільності, збудливості, агресії, депресії, плаксивості, апатії, погіршення пам'яті, стомлюваності, слабкості, порушення сну (безсоння/летаргія), суїцидальних думок, відчуття страху та тривоги, порушенні лібідо, гіперчутливості до звуків і запахів.

✓ Неврологічні симптоми: головний біль за типом мігрені, запаморочення, дискоординація рухів, гіперестезії, збільшення частоти або поява нападів епілепсії, кардіалгія/аритмія, збільшення частоти або поява нападів астми, явища вазомоторного риніту.

✓ Порушення водно-електролітного балансу клінічно проявляються периферичними набряками, збільшенням маси тіла, масталгією, здуттям живота, порушенням діурезу, зміною питомої ваги сечі.

✓ Гастроінтестинальні порушення: зміни апетиту (анорексія або булімія), зміна смакових звичок, нудота, блювання, метеоризм.

Клінічна картина нейропсихічної форми ПМС характеризується превалюванням різноманітних психоемоційних розладів. У молодих жінок у симптоматиці частіше трапляються депресивні стани, які в пізньому репродуктивному віці змінюються агресивністю. Однак, окрім нейропсихічних порушень, часто відзначаються головний біль і запаморочення, здуття живота, нагрубання молочних залоз, масталгія та ін.

Нейропсихічній формі належить перше місце в загальній структурі клінічних форм ПМС (за поширеністю й тривалістю періоду клінічних проявів). За характером симптомів більшість пацієток звертається до психіатрів, невропатологів, психологів, допомога яких далеко не завжди буває адекватною й достатньою, що може призвести до хронізації процесу, а з часом і до наростання тяжкості перебігу.

Ця форма ПМС переважає в пацієток з обтяженим запальними захворюваннями геніталій анамнезом, у тому числі хронічним рецидивуючим генітальним кандидозом.

Гормональне обстеження пацієток із нейропсихічною формою ПМС дозволило виявити у II фазу менструального циклу достовірну гіперестрогенію (абсолютну або відносну), гіперпролактинемію, а також підвищення сироваткового рівня АКТГ, кортизолу, альдостерону, гістаміну й серотоніну.

У клініці набрякової форми ПМС домінують симптоми, зумовлені затримкою й/або перерозподілом рідини в організмі: периферичні набряки, набряклість обличчя, здуття живота, порушення дефекації, пітливість, свербіж, нагрубання молочних залоз, масталгія, збільшення маси тіла в передменструальні дні, артралгії.

Психоневрологічні симптоми, наявні при цій формі ПМС, також зумовлені підвищенням гідрофільності тканини головного мозку: головний біль, запаморочення, дратівливість, ступорозний стан, порушення сну, слабкість, нудота, блювання.

У більшості пацієток (близько 75,0 %) при набряковій формі ПМС у II фазу менструального циклу відзначається негативний діурез із затримкою до 500–700 мл рідини. У деяких хворих, незважаючи на видимі набряки, діурез не змінюється, що пояснюється перерозподілом рідини в організмі.

Набрякла форма найпоширеніша серед жінок раннього репродуктивного віку (46,4 %), а найменш схильні до неї пацієтки активного репродуктивного віку (6,3 %). У середньому ж вона спостерігається у 20,0 % пацієток із ПМС, тобто за поширеністю на третьому місці після нейропсихічної і цефалгічної форм.

Гормональний статус пацієток із набряклою формою ПМС характеризується підвищенням вмісту альдостерону, кортизолу, тестостерону, серотоніну й гістаміну на тлі гестагенної недостатності в лютеїнову фазу менструального циклу.

Стресові ситуації або фонова психоневрологічна патологія, артіфіціальні та мимовільні аборти, пологи в юних жінок і деякі нейроендокринні захворювання (ожиріння, СПКЯ тощо) сприяють розвитку цієї форми ПМС.

Цефалгічна форма ПМС характеризується превалюванням у клінічній картині неврологічної і вегетативно-судинної симптоматики. Її проявом є головний біль різного характеру: хворі скаржаться на відчуття «стиснення», «розпирання», «пульсації» або напади мігрені (однобічний пульсуючий біль у лобно-скронево-очній ділянці). Деякі пацієнтки відзначають наявність передумов цефалгії у вигляді занепокоєння, страху, дратівливості слухових чи нюхових галюцинацій. Епізоди головного болю часто супроводжуються різноманітними вегетативними реакціями: нудотою, блюванням, проносами, запамороченням, серцебиттям, кардіалгією, онімінням кінцівок, зблідненням шкіри обличчя, підвищеною чутливістю до звуків і запахів.

Цефалгічна форма характеризується тяжким перебігом із постійними рецидивами. Анамнез таких пацієнток часто обтяжений нейроінфекціями, черепно-мозковими травмами, психоемоційними стресами, хронічними запальними процесами ЛОР-органів.

Гормональними маркерами цефалгічної форми ПМС є гіполотеїнізм, підвищення вмісту гістаміну і серотоніну у II фазі менструального циклу. Зазначається також наявність гіперпростагландинемії, що особливо характерно для мігреноподібного головного болю, а також зміни активності ендогенних опіатних нейропептидів.

Окрім того, в генезі цефалгії важливу роль відіграє кровопостачання головного мозку, порушення якого залежать від стану вертебральних артерій. Цей факт підтверджує поєднання цефалгічної форми ПМС з остеохондрозом шийно-грудного відділу хребта, спостерігається в кожній другій жінки старшого репродуктивного віку.

Цефалгічна форма за поширеністю на другому місці – вона трапляється в середньому у 21,1 % жінок з ПМС. Питома вага цієї форми в загальній структурі ПМС найбільша у ранньому репродуктивному (32,2 %) і в пізньому репродуктивному (20,0 %) віці.

У клінічній картині кризової форми ПМС превалюють симпатико-адреналові кризи, що виникають гостро, без провісників і супроводжуються головним болем, пароксизмальним підвищенням артеріального тиску, серцебиттям, кардіалгією, пітливістю, невмотивованим відчуттям страху смерті. При цьому підвищення АТ може бути досить незначним – на 10–20 мм рт. ст. Кризи зазвичай закінчуються так само гостро, як і починаються, їх закінченню передують виділення великого обсягу світлої сечі низької щільності. У деяких хворих кризи можуть мати нетипову для дienceфальних кризів форму, коли відзначається наявність тільки частини симптомів.

Пацієнтки в міжкризовий період, на відміну від інших форм ПМС, не почувають себе повністю здоровими і скаржаться на деякі зі згаданих раніше симптомів: головні болі, дратівливість, підвищення АТ. Стан

таких хворих часто розцінюють як вегето-судинна дистонія, і пацієнок направляють на лікування в неврологічні стаціонари.

Кризова форма належить до найтяжчих проявів ПМС, що часто є наслідком нелікованих раніше інших форм на стадії декомпенсації або розвивається на тлі інших екстрагенітальних захворювань: гіпертонічної хвороби, патології нирок і шлунково-кишкового тракту, цукрового діабету та ін. При цьому проведення традиційної терапії вегето-судинної дистонії і дієцефальних кризів найчастіше не дає очікуваних клінічних результатів. Пусковим моментом для маніфестації симптоматики ПМС можуть бути стресові ситуації, вірусні інфекції, особливо нейроінфекції, загострення фонового захворювання на тлі тривалих емоційних і фізичних перевантажень.

Кризова форма ПМС превалює в жінок старших вікових груп, її частота має достовірну вікову залежність: у ранньому фертильному віці жінки з кризовою формою становлять лише 3,8 % усіх хворих; в активному репродуктивному – 12,5 %; у пізньому фертильному віці практично кожна п'ята пацієнтка з ПМС (до 20,0 % випадків) страждає кризовою формою.

Гормональний статус у хворих із кризовою формою ПМС характеризується достовірно вищим рівнем пролактину порівняно з відповідними показниками у здорових жінок і в пацієнок з іншими формами ПМС такого самого віку. Хоча при цьому показники вмісту пролактину в сироватці крові часто не виходили за межі вікових норм. У деяких випадках відзначалася відносна гіперестрогенія або зниження вмісту й гестагенів та естрогенів у сироватці крові.

Окрім чотирьох основних форм ПМС, виділяють передменструальну магніфікацію, так звану атипову форму, яка характеризується загостренням або ускладненням наявних соматичних захворювань у передменструальний період:

- вегето-дизоваріальна міокардіодистрофія;
- гіпертермічна офтальмоплегічна мігрень;
- гіперсомнічна форма;
- циклічні «алергічні» реакції (виразковий гінгівіт, стоматит, дерматит, бронхіальна астма, іридоцикліт).

Враховуючи взаємозв'язок розвитку ПМС зі зміною вмісту стероїдних гормонів, природно, що його прояви нівелюються з вимиканням гормонопродукуючої функції яєчників, тобто з початком менопаузи.

Під час передменопаузальної гормональної перебудови, яка передуює гіпогонадному стану, в організмі відбуваються зміни, що виражаються в абсолютній та/або відносній гіперестрогенії, гіполотеїнізмі на тлі ановуляції і флюктуючих (великих) викидів гонадотропінів. У цей час під впливом гормонального дисбалансу в жінок можуть з'являтися або посилюватися циклічні нездужання (навіть за відсутності регулярних менструальних кровотеч), які називаються трансформованим передменструальним синдромом.

Відзначена висока частота супутніх захворювань у пацієток із ПМС. Ізольовано ПМС спостерігається лише в 10,5 % жінок. При цьому здебільшого відзначається легкий ступінь тяжкості й компенсований перебіг нейропсихічної, клінічно найбільш благополучної її форми. У структурі екстрагенітальних захворювань у пацієток молодого й середнього віку переважає патологія ШКТ. З віком на перший план виходять ендокринопатії та порушення обміну речовин. Окрім того, серед фонових процесів при ПМС значною є поширеність запальних процесів різної локалізації. Так, хронічний аднексит трапляється в 48,8 % жінок із ПМС, пієлонефрит – у 11,1 %, цистит – у 14,4 %, що достовірно перевищує аналогічні показники у відповідній віковій категорії жінок без ПМС.

Крім того, серед пацієток із ПМС є високою питома вага супутніх гінекологічних захворювань, які супроводжуються порушеннями гормонального гомеостазу: СПКЯ, нейрообмінно-ендокринний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, дисгормональні захворювання молочних залоз та ін. При безплідді нез'ясованої етіології частота ПМС становить 34,0 %, а при трубному безплідді досягає 40,0 %. Поширеність серед пацієток із ПМС генітального кандидозу становить близько 50,0 %. Такий зв'язок не випадковий, оскільки, згідно із сучасними уявленнями, у генезі нейроендокринної патології кандидоз розглядається не лише як фоновий процес, а як суттєвий патогенетичний чинник. Це пояснюється, з одного боку, особливостями антигенної специфічності клітинної стінки грибів роду *Candida*, яка несе на собі естрогензв'язуючі протеїни, і з іншого, значним впливом їх на імунну систему організму-господаря. Останнє зумовлене дефектом клітинного імунітету в результаті *Candida*-специфічної індукції Т-лімфоцитів-супресорів і подальшим блокуванням генерації імуноглобулінів макрофагами.

Діагностика ПМС

Пацієнтки із ПМС нерідко спочатку звертаються за допомогою до лікарів різних спеціальностей залежно від переважання тих чи інших симптомів. Тому результат лікування, проведеного у II фазу менструального циклу, нерідко розцінюється як позитивний, оскільки в I фазу і без лікування настає поліпшення. З настанням II фази стан, як правило, погіршується. Основний критерій постановки діагнозу ПМС – циклічний характер прояву патологічних симптомів.

Із метою діагностики ПМС запропоновано безліч діагностичних алгоритмів і клінічних опитувальників. Доцільно використовувати такий алгоритм діагностичного пошуку:

- виключити наявність органічної патології ЦНС;
- виключити наявність психічних захворювань (при тяжкому перебігу нейропсихічної форми мати висновок психіатра);
- установити чіткий взаємозв'язок симптоматики з фазами менструального циклу – поява клінічних проявів за 7–14 днів перед місячними і зникнення їх до кінця циклу;

– провести відповідні опитування з метою максимально повного виявлення особливостей клінічної симптоматики.

У діагностиці ПМС велику роль відіграє простий, але дуже ефективний метод – самоспостереження. Необхідно рекомендувати пацієнтці ведення щоденника протягом не менше 2–3 менструальних циклів, де жінка відзначає свої скарги й інтенсивність їх прояву.

Раціональним у діагностичному плані нині виступає Менструальний дистрес-опитувальник (МДО) Рудольфа Муса (Menstrual distress Questionnaire – MDQ), що являє собою 8-компонентну шкалу, яка включає 47 симптомів:

1. Больові прояви:
 - м'язове напруження;
 - головний біль;
 - спазми й судоми;
 - люмбалгія;
 - втома;
 - генералізовані болі.
2. Порушення концентрації:
 - безсоння;
 - забудькуватість;
 - зняковілість;
 - загальмованість;
 - утруднення концентрації;
 - розсіяність;
 - зниження координації рухів;
 - травматизм.
3. Зміни поведінки:
 - зниження активності під час навчання та на роботі;
 - сонливість;
 - втрата працездатності;
 - зниження соціальної активності;
 - зниження ефективності.
4. Вегетативні реакції:
 - запаморочення, втрата свідомості;
 - холодний піт;
 - нудота, блювання;
 - припливи жару.
5. Затримка рідини:
 - збільшення маси тіла;
 - шкірні прояви;
 - масталгія;
 - набряклість.
6. Негативна афектація:
 - плаксивість;
 - почуття самотності;
 - занепокоєння, тривога;
 - неможливість розслабитися;
 - дратівливість;
 - зміни настрою;
 - депресія;
 - напруженість.
7. Дієздатність:
 - дбайливість;
 - акуратність;
 - збудження;
 - гарне самопочуття;
 - енергійність, активність.
8. Контроль:
 - відчуття задухи;
 - торакалгія;
 - сльозотеча;
 - серцебиття;
 - оніміння, парестезії;
 - порушення зору.

Ступінь прояву зазначених симптомів необхідно визначити за бальною системою:

- 1 бал – відсутність патологічних проявів;
- 2 бали – ледь помітні прояви;
- 3 бали – явні, слабкі;
- 4 бали – явні, середньої інтенсивності;
- 5 балів – явні, виражені;
- 6 балів – гострі, позбавляють працездатності.

Для об'єктивного та динамічного дослідження доцільно заповнювати календар симптомів у передменструальний, менструальний і міжменструальний періоди, що навіть у складних випадках допомагає виявити циклічність, оцінити тяжкість перебігу, проаналізувати зміни симптоматики в динаміці, а також визначити ефективність проведеної терапії.

У низці зарубіжних джерел, особливо психіатричної школи, разом із поняттям ПМС вживається термін "передменструальні дисфоричні розлади" – ПМДР (Premenstrual dysphoric disorder – PMDD).

До цього симптомокомплексу належить тяжкий перебіг нейропсихічної форми ПМС, яка не може купіруватися пацієнтками за допомогою звичайних засобів (раціональним харчуванням, фізичною активністю тощо) і змушує хворих вдаватися до допомоги лікарів і приймати медикаменти. Частота цього стану в загальній структурі ПМС коливається в межах 3–9 %, водночас найхарактернішим його проявом є глибокий депресивний стан, який спостерігається в 40–70 % випадків тяжких нейропсихічних форм ПМС і є доволі небезпечним щодо непрогнозованої поведінки пацієнтки.

Критеріями ПМДР є наявність 5 з 11 симптомів, які трапляються в більшості менструальних циклів протягом останнього року, при цьому вони мають містити хоча б одну з перших 4 позицій:

- депресивний стан;
- занепокоєння, напруженість;
- лабільність настрою;
- агресивність, дратівливість;
- зниження інтересу до звичайного способу життя;
- труднощі концентрації уваги;
- швидка стомлюваність, слабкість;
- зміни апетиту;
- порушення сну (безсоння/сонливість);
- порушення самоконтролю;
- фізичні симптоми: масталгія, суглобовий біль, набряки, збільшення маси тіла.

У діагностиці ПМС велике значення мають методи визначення гормонального статусу.

Гормональні дослідження включають визначення сироваткових концентрацій гонадотропінів, пролактину, естрадіолу, прогестерону, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) або дериватів останніх у сечі (17-КС).

Проводити дослідження раціонально кілька разів протягом циклу – у фолікулярну, овуляторну та лютеїнову фази, що забезпечить повне уявлення про гормональний статус пацієнтки й індивідуальні коливання рівнів гормонів (навіть у межах вікової норми) за фазами менструального циклу. За неможливості виконання повного обсягу гормонального обстеження його доцільно проводити у II фазу циклу або на момент маніфестації клінічної симптоматики (при нерегулярних місячних або аменореї).

Оцінка гормонального статусу проводиться за тестами функціональної діагностики в динаміці менструального циклу.

Стан гормонопродукуючої функції яєчників опосередковано оцінюють при ультразвуковому дослідженні геніталій на підставі визначення їх морфологічних характеристик (біометрії, якості та співвідношення строми і фолікулярного апарату, стану фолікулогенезу), а також стану матки (товщини й особливостей ендометрія, структури міометрія). Відповідно, докладне УЗД краще проводити комбінованим методом (трансабдомінально та трансвагінально) кілька разів у динаміці менструального циклу для отримання адекватної інформації про структурно-функціональний стан геніталій.

Додаткові дослідження проводять залежно від форми ПМС і переважних клінічних проявів. За наявності церебральної симптоматики доцільна розширена КТ та/або МРТ голови для виключення структурних змін мозку, а також ЕЕГ для визначення функціонального стану ЦНС. Для диференційної діагностики кардіалгії при ПМС і кардіальної патології проводять ЕКГ. Диференційною ознакою кардіалгії при ПМС, на відміну від іншої серцево-судинної патології, є відсутність істотних змін на ЕКГ. При набряковій формі ПМС використовують методи виявлення затримки чи перерозподілу рідини в організмі: вимірювання діурезу, дослідження екскреторної функції нирок, визначення маси тіла й індексу маси тіла (ІМТ), який вираховується за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}$. При ПМС антропометричні дослідження також доцільно проводити в динаміці фаз менструального циклу. При болісності й нагрубанні молочних залоз використовують УЗД і/або мамографію для диференційної діагностики мастодинії при ПМС із дисгормональними захворюваннями молочної залози, що супроводжуються масталгією. При проведенні диференційної діагностики ПМС до обстеження залучають суміжних спеціалістів – терапевта, невропатолога, психіатра, ендокринолога, мамолога.

Лікування ПМС

Комплексне лікування ПМС включає медикаментозну та немедикаментозну терапію. Одним з основних методів лікування залишається психотерапія. Для пацієнток із ПМС головним є необхідність роз'яснення

сугності захворювання. Дуже важливо дати жінці рекомендації щодо ведення щоденника самоспостереження і симптомів, який доцільно поєднувати з графіком базальної температури.

Обов'язковою при лікуванні ПМС є нормалізація режиму праці та відпочинку з повноцінним сном і дозованими фізичними навантаженнями. Доведено, що жінки, які регулярно займаються спортом, меншою мірою схильні до розвитку ПМС. Лікувально-профілактична дія фізичного навантаження є патогенетично обґрунтованою завдяки позитивному впливу її на метаболічні процеси в організмі, зокрема серотонінергічна дія дозованих фізичних вправ підвищує продукцію ендорфінів.

Згідно із сучасними уявленнями, ключові позиції у генезі ПМС належать метаболічним порушенням, тому в комплексі його профілактики та лікування значна роль належить харчуванню. При розробці рекомендацій щодо харчування необхідно виходити з принципів лікувально-профілактичного харчування при ПМС.

Неконтрольований калораж – 1200–1500 кКал/добу, з яких 30 % мають становити білки, 20 % – жири, 50 % – вуглеводи.

Добовий режим прийняття їжі – 5–6-разове харчування. Такий харчовий режим у сукупності з енергетичним потенціалом і співвідношенням нутрієнтів дозволяє, з одного боку, нормалізувати метаболізм жирової тканини (що надзвичайно важливо, зважаючи на сприйняття жирової тканини як ендокринного органа, який здійснює екстрагонадний стероїдогенез), з іншого, запобігає гіпоглікемічним станам, супутнім гіполіотеїзму.

Необхідно виключити або зменшити вживання таких продуктів:

– кухонна сіль і багаті на натрій продукти (всі види консервів, заморожені овочі та фрукти, гострі сорти сирів, копченості, соління, крекер, чіпси та ін.);

– прості вуглеводи (солодощі, мед);

– насичені жирні кислоти (жири тваринного походження);

– алкоголь і метилксантини – кава, чай, какао, кола (як антиметаболіти вітамінів і збуджуючі речовини).

Доцільно включити в раціон:

– вітаміни (В6 – для нормалізації метаболізму нервової тканини та продукції пролактину; А, Е і С – як антиоксиданти і для стимуляції продукції гестагенів);

– мікроелементи (Mg, K, Ca, що беруть участь в обміні нейропептидів і простагландинів; Zn, Si, Se – як антиоксиданти);

– поліненасичені жирні кислоти (лінолеву та ліноленову як попередників простагландину Е1, який нормалізує продукцію пролактину), що містяться насамперед в олії примули вечірньої, оливковій, соняшниковій, арахісовій, а також у печінці тріски, несолоній ікрі.

Добові дози основних вітамінів і мікроелементів, що рекомендовані для профілактики та лікування ПМС при постійному щоденному прийомі, складають:

- вітамін А – 10–15 мг;
- вітаміни групи В – 25–50 мг;
- вітамін В6 – 50–150 мг;
- вітамін Е – 100–600 мг;
- вітамін С – 100 мг;
- вітамін D – 100 мг;
- кальцій – 100–150 мг;
- магній – 200–300 мг;
- цинк – 25 мг;
- хром – 100 мг.

З огляду на велику різноманітність, динамічність клінічних проявів і мультифакторність патогенезу ПМС розробка раціональної та ефективної програми її лікування й профілактики є складним завданням. Медикаментозна терапія ПМС підбирається і проводиться диференційно відповідно до ступеня тяжкості та клінічного перебігу захворювання. У поданій схемі систематизовано основні групи сучасних фармпрепаратів, які використовуються для лікування та профілактики ПМС. Групи препаратів викладені в послідовності, рекомендованій при їх призначенні.

I. Препарати, що регулюють кровопостачання, обмін речовин і функціональний стан ЦНС:

- магне В6 – 1–2 табл. тричі на добу;
- геларіум гіперікум – 1 табл. тричі на добу;
- пірацетам – 0,4–1,2 г на добу;
- інстенон – 0,4–1,2 мг на добу.

Механізм дії цієї групи препаратів полягає в поліпшенні мікроциркуляції та обмінних процесів у ЦНС із метою стабілізації гіпоталамус-гіпофіз-яєчникової системи. Вони чинять ноотропну та психотропну дію (седативну, анксиолітичну, тимолептичну), а також нормалізують сон.

II. Вазоактивні препарати, що нормалізують реологічні властивості крові, мають ангіопротекторну дію, регулюють судинний тонус, поліпшують кровопостачання органів і тканин:

- екстракт гінго білоба – 1–2 табл. тричі на добу;
- троксерутин – 1 табл. 3 рази на добу;
- пентоксифілін – 100,0–300,0 мг на добу;
- серміон – 30,0–60,0 мг на добу.

III. Препарати нейромедіаторної дії, що нормалізують продукцію пролактину, чинять дофамінергічну, серотонічну, психотропну дію:

- екстракт Vitex agnus castus;

- каберголін – 0,25–0,5 мг двічі на тиждень у другу фазу МЦ;
- бромокриптин – 5,0–15,0 мг на добу у другу фазу МЦ;
- флуокетин – 20,0 мг одноразово за 4–10 днів до початку місячних.

IV. Метаболічні препарати, імунокоректори й адаптогени:

- ербісол – 1,0 мл в/м № 30 щодня;
- убіхінон – 2,2 мл в/м № 10 один раз на 3 дні;
- коензим-композитум – 2,2 мл в/м № 10 один раз на 3 дні;
- активін – 2,0 в/м № 10 один раз на день.

Ці препарати призначають для поліпшення трофічних процесів, корекції клітинного й гуморального імунітету, підвищення неспецифічної резистентності організму.

V. Нестероїдні протизапальні препарати, що мають антипростагландинову дію, нормалізують обмін біологічно активних речовин у нервовій системі:

- німесулід – 100,0 мг двічі на добу з 16-го по 25-й день МЦ;
- фемізол – 1 табл. тричі на добу з 16-го по 25-й день МЦ.

VI. Гормональні препарати. Призначають відповідно до виявлених порушень гормонального гомеостазу індивідуально в кожному випадку:

A. Гестагени, які мають прогестагенну, антиандрогенну, антимінералокортикоїдну дію, нормалізують обмін нейростероїдів у ЦНС: утрожестан – 100,0–200,0 мг на добу з 16-го по 25-й дні МЦ.

B. Комбіновані оральні контрацептиви з метою виключення овуляції і, відповідно, лютеїнової фази МЦ призначають за контрацептивною схемою: жанін; логест; ярина.

B. Агоністи дофамінових рецепторів з метою нормалізації продукції пролактину, що мають нейромедіаторну дію:

- екстракт *Vitex agnus castus*;
- бромокриптин – 2,5–7,5 мг на добу;
- достинекс – 500,0 мг за 14 днів до місячних.

Г. Агоністи гонадотропін-релізинг-гормону, які сприяють тимчасовому зниженню продукції стероїдних гормонів у гонадах, що пригнічують функцію гіпофіза:

- диферелін – 3,75 мг в/м 1 раз на 28 днів № 1–3;
- бусерелін – 3,75 мг в/м 1 раз на 28 днів № 1–3.

Диферелін (трипторелін 3,75 мг) призначають виключно при тяжких формах ПМС і відносно короткими курсами – від 1 до 2–3 ін'єкцій. При такій схемі застосування препарату клінічні прояви гіпоестрогенії (припливи жару, гіпергідратація шкіри, атрофічні урогенітальні розлади, зниження лібідо тощо), як правило, не розвиваються, у зв'язку з чим необхідність у використанні терапії прикриття зазвичай не виникає. Однак за необхідності корекції побічної їх дії рекомендується використовувати гестагени

(утрожестан 100–200 мг на добу з 1-го по 25-й день) і комбіновані препарати замісної гормонотерапії, що містять гестагени селективної прогестеронової дії (фемостон, клімен, клімодієн), препарат тканинспецифічної терапії лівіал (тиболон) або симптоматичні засоби.

Зважаючи на те, що ПМС є хронічним захворюванням із тривалим перебігом і циклічними клінічними проявами, першочергове значення в комплексі його терапії має не лише правильний вибір препаратів та їх адекватної дози, а й режим дозування.

Курс лікування ПМС, як правило, досить тривалий і може захоплювати лютеїнову фазу (а при певних фармакодинамічних особливостях використовуваних медикаментів і фолікулярну) кількох послідовних МЦ.

У випадках рецидиву або з метою профілактики терапію можна повторювати через певний час. Під час розробки лікувальних заходів для досягнення максимуму терапевтичної дії препаратів на момент маніфестації клініки ПМС необхідно звертати увагу на їх фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості (час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові, період напіввиведення, час реалізації дії тощо), у зв'язку з чим деякі засоби раціонально призначати безпосередньо напередодні прояву симптоматики, а інші – починаючи з першої фази менструального циклу.

ТЕМА 3. ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ

Менструальний цикл у жінки – це процес, який втягує у складні тимчасові та функціональні зв'язки багато анатомічних структур, у результаті чого відбуваються коливання концентрації гормонів у крові, підготовка ендометрія до імплантації ембріона, дозрівання яйцеклітини та овуляція, зміна активності потрійних структур у мозку та гіпофізі, які контролюють співвідношення гонадотропінів, а також зміна вторинних статевих ознак, пов'язана з розмноженням.

Менструальний цикл поділяється на три фази: преовуляторну (фолікулінову), постовуляторну (лютеїнову) і фазу кровотечі. Фолікулінова фаза характеризується зростанням і дозріванням оваріальних фолікулів і поступовим потовщенням ендометрія. У лютеїновій фазі домінують зростання, розвиток та інволюція жовтого тіла. У цей період, коли матка, що зазнала впливу естрогенів, перебуває під дією прогестерону, залози ендометрія набувають звивистості, відкладається глікоген, і матка анатомічно та біохімічно готується до прийому зародка. Відповідні структурні та функціональні зміни відбуваються і в піхві.

Під час фолікулярної фази, яка завершується овуляцією і подальшим формуванням жовтого тіла, клітини гранульози піддаються ряду змін. На цій стадії вони мають рецептори до ФСГ, але малу кількість рецепторів до ЛГ, їх поділ відбувається з високою швидкістю. Вони позбавлені ультраструктури, характерної для стероїдпродукуючих клітин, але швидко набувають здатності ароматизувати андрогени з утворенням естрогенів. На ранніх етапах розвитку фолікулів продукція естрогенів забезпечується спільною активністю клітин теки, що синтезують андрогени з холестеролу, і клітин гранульози, які використовують андрогени як попередників естрогенів. Утворені таким чином естрогени разом із ФСГ сприяють подальшому поділу клітин гранульози, збільшенню кількості рецепторів ФСГ та естрогенів, індукції ароматазної активності та збільшенню кількості рецепторів ЛГ. Вже на початку циклу один із фолікулів відбирається на роль домінуючого, що містить зародкову клітину, яка зрештою овулює. Домінуючий фолікул продовжує секретувати великі кількості естрогенів, незважаючи на зниження концентрації ФСГ в крові, що зумовлено спільною дією естрогенів за механізмом негативного зворотного зв'язку й інгібіну.

У середині фолікулярної фази, коли клітини гранульози в основному перебувають під впливом ФСГ, а клітини теки все ще продукують переважно андростендіон і в меншій кількості естрадіол, виробляється інгібін-подібний білок. Джерелом цього вибіркового інгібітора секреції ФСГ, як вважають, є самі клітини гранульози, а «мішенями», ймовірно, гонадотрофи гіпофіза. Дефіцит інгібіну може бути причиною дуже високих концентрацій ФСГ у крові жінок у постменопаузальному періоді. Клітини гранульози продукують і низку інших пептидів, включаючи і ГнРГ-подібний білок, але їх функцію вивчено недостатньо.

При переході фолікулярної фази на пізні стадії відбувається інтенсивна ароматизація андростендіону з утворенням естрогенів, які тепер стають переважаючими стероїдами й секретуються в такій кількості, що їх рівень у крові підвищується. У результаті за механізмом позитивного зворотного зв'язку індукується викид ЛГ у середині циклу.

Наприкінці фолікулярної фази в основі фолікула спостерігається швидка проліферація капілярів, що забезпечує надходження у кров великої кількості естрогенів, які ним виробляються. Одночасно відбувається підготовка овуляції й лютеальної фази циклу, що характеризується прогресивним зростанням кількості рецепторів ЛГ на клітинах теки і гранульози.

ЛГ стимулює в клітинах гранульози продукцію прогестерону, який стає основним стероїдом антральної рідини, інгібує поділ клітин гранульози – відбувається овуляція за участю прогестерону.

Після овуляції клітини гранульози й теки, які залишилися, набувають типової структури клітин-продуцентів стероїдних гормонів. Найважливішим стероїдним продуктом лютеальних клітин є прогестерон; при цьому вони виробляють і естрогени, до того ж більше, ніж було потрібно на пізній стадії фолікулярної фази для індукції викиду ЛГ. Ці естрогени мають істотне значення для імплантації. Якщо зачаття не відбулося, то секреція гонадотропінів зрештою гальмується внаслідок спільної дії прогестерону й естрогену.

Зрештою, ті клітини гранульози, які залишаються в розірваному фолікулі, перетворюються на великі, навантажені ліпідами, прогестеронсекретуючі клітини. Є дані про те, що індукція рецепторів ЛГ на клітинах гранульози потребує не лише естрадіолу, а й інших гормонів (інсуліну, тироксину, кортизолу).

Клітини жовтого тіла під впливом ЛГ виробляють простагландин P2a, причому ефект ЛГ потенціюється пролактином. Ооцит на ранній стадії розвитку фолікула збільшується у розмірах, але його ріст зупиняється на першому мейотичному поділі.

Процес розриву фолікулярної стінки при овуляції вивчено досить докладно. Спочатку відбувається набухання фолікула внаслідок накопичення в ньому рідини. Виникають координовані зміни кровотоку (гіперемія і підвищення капілярної проникності в текальному шарі) і міжклітинного матриксу у фолікулі (загальне «розпушування» і розпад міжклітинних зв'язків). Наростання концентрації прогестерону супроводжується підвищенням синтезу простагландину F2a і збільшенням активності протеолітичних ферментів у фолікулярній рідині. Як синтез прогестерону, так і синтез простагландину необхідні для розриву фолікула: при блокаді синтезу прогестерону або простагландину розриву фолікула не настає. При цьому простагландини не беруть участь у стимуляції синтезу прогестерону під дією ЛГ; у цьому випадку ефект ЛГ опосередковується тим самим механізмом, що й посилення під його впливом синтезу андрогенів у клітинах Лейдіга або стимуляція під дією АКТГ синтезу кортизолу в клітинах надниркових залоз.

На початку лютеїнової фази спостерігається короткочасне падіння концентрації стероїдів, і розірваний фолікул починає заповнюватися лютеальними клітинами, які мають жовте забарвлення й багаті на ліпіди. У міру заповнення порожнини фолікула утворюються нові кровоносні судини. Біохімічна спеціалізація лютеальних клітин така, що під впливом ЛГ, який діє через систему аденілатциклази, вони продукують велику і зростаючу кількість прогестерону й естрогену. Стимуляція стероїдогенезу здійснюється переважно на етапі, що каталізує десмолази, тобто так само, як і в інших стероїдопродукуючих клітинах, активність яких регулюється за допомогою цАМФ. Високі концентрації естрогену і прогестерону в крові інгібують гіпофізарну секрецію гонадотропінів. Цей ефект опосередкований головним чином впливом на центри гіпоталамуса.

При дегенерації жовтого тіла відбувається різке падіння концентрації естрогену і прогестерону в крові. Передбачається, що в інволюції жовтого тіла беруть участь простагландини, зокрема ПГР2а. При цьому вибірково зростає концентрація ФСГ, що запускає нову хвилю дозрівання фолікулів. Водночас у секреторному ендометрії, що зазнає тепер нестачу стероїдної стимуляції, виникають геморагічні й дегенеративні зміни. Накопичуючись, вони призводять до фази кровотечі й відторгнення ендометрія.

Функція репродуктивної системи включає в себе регуляцію менструального циклу. В основі нормального менструально-оваріального циклу лежать загальнобіологічні механізми, що утворилися в ході еволюції. Для здорової невагітної жінки характерна періодична поява кровотечі зі статевих шляхів, що пов'язано зі значними змінами в організмі. Власне менструація – це зовнішній прояв складних фізіологічних процесів, які циклічно відбуваються в усьому організмі жінки, особливо ці зміни спостерігаються в статевій, нервовій, серцево-судинній й ендокринній системах. Кожен нормальний менструальний цикл є підготовкою організму жінки до вагітності.

У регуляції різних функцій організму особлива роль належить гормонам. Їх значення в організмі жінки велике, оскільки з дією гормонів пов'язані ті циклічні зміни в ендокринній системі, які відповідальні за становлення та здійснення генеративної функції.

Секрецію гормонів ендокринними залозами регулює ЦНС, завдяки якій гормони, як і медіатори, переносять імпульс. Усе це дозволило об'єднати нервові утворення й ендокринні органи в єдиний фізіологічний комплекс, нейроендокринну систему.

У складній нейроендокринній регуляції менструально-оваріальної функції беруть участь 5 ланок: 1) кора головного мозку; 2) гіпоталамус; 3) гіпофіз; 4) яєчники, надниркові залози, щитоподібна залоза; 5) органи-мішені (матка, піхва, молочні залози), які завдяки наявності особливих гормональних рецепторів найбільш чітко реагують на дію статевих гормонів, що виробляються в яєчниках під час менструального циклу.

ТЕМА 4. ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ МЕНСТРУАЛЬНОМУ ЦИКЛІ

Менструальний цикл – це проміжок часу від 1-го дня попередньої менструації до 1-го дня наступної. Послідовний і поєднаний вплив на ендометрій гормонів яєчника в певних концентраціях необхідний для повноцінної фізіологічної підготовки слизової оболонки матки до імплантації заплідненої яйцеклітини, яка дробиться.

Менструальний цикл жінки зумовлений ритмічно повторюваними змінами в яєчниках (яєчниковий цикл), матці (матковий цикл), у піхві (вагінальний цикл). Матковий і вагінальний цикли знаходяться у прямій залежності від яєчникового і характеризуються закономірними змінами ендометрія та епітелію піхви.

Найбільш виражені зміни слизової порожнини матки протягом нормального менструального циклу відбуваються у її функціональному шарі.

Функціональний шар ендометрія – це своєрідна тканина, що в нормі існує протягом лише одного статевого циклу. При кожній черговій менструальній кровотечі функціональний шар гине і повністю викидається з порожнини матки разом із менструальною кров'ю. Після завершення десквамації функціонального шару, тобто наприкінці місячних, ендометрій зберігається в порожнині матки тільки у вигляді свого базального шару, який протягом циклу зазвичай не зазнає помітних змін. У процесі розгортання, прогресування чергового циклу функціональний шар поступово відновлюється, регенерує із залишків базального. При цьому товщина його і деталі морфологічної картини закономірно змінюються відповідно до динаміки гормонального статусу організму.

Фази менструального циклу

1. Фаза проліферації (фолікулінова):

- рання стадія – 5–7-й день;
- середня стадія – 8–10-й день;
- пізня стадія – 10–14-й день.

2. Фаза секретії (лютеїнова):

- рання стадія (перші ознаки секреторних перетворень) – 15–18-й день;
- середня стадія (найбільш виражена секретія) – 19–23-й день;
- пізня стадія (починається регрес) – 24–25-й день;
- регрес, що супроводжується ішемією, – 26–27-й день.

3. Фаза кровотечі (менструація):

- десквамація – 28–2-й день;
- регенерація – 3–4-й день.

При оцінюванні змін, що відбуваються в ендометрії відповідно до днів менструального циклу, необхідно враховувати тривалість циклу в даній жінки (крім найбільш поширеного 28-денного циклу бувають також

21-, 30- і 35-денні цикли) і те, що овуляція при нормальному 28-денному циклі може відбутися між 13-м і 16-м днями циклу. Отже залежно від часу овуляції структура ендометрія на тій чи іншій стадії фази секреції дещо змінюється в межах 2–3 днів.

Фаза проліферації

Ця фаза триває в середньому 14 днів. Вона може бути подовженою або скороченою в межах близько 3 днів. В ендометрії відбуваються зміни, що виникають в основному під впливом наростаючої кількості естрогенних гормонів, які продукуються фолікулом, що зростає та дозріває.

Рання стадія (5–7-й день)

Поверхня слизової оболонки вистелена сплосченим циліндричним епітелієм. Залози мають вигляд прямих або трохи звивистих трубочок з вузьким просвітом. На поперечному розрізі контури залоз округлі або овальні. Епітелій залоз однорядний низький, циліндричний; ядра овальні, розташовані біля основи клітини, інтенсивно забарвлюються. Цитоплазма базифільна, гомогенна. Апікальний край епітеліальних клітин рівний, чітко окреслений. На його поверхні електронно-мікроскопічно визначаються тонкі довгі мікрворсинки, наявність яких сприяє збільшенню поверхні клітини. Строма складається з веретеноподібних або зірчастих ретикулярних клітин з ніжними відростками. Цитоплазми дуже мало, її важко виявити навколо ядер. У клітинах строми, так само як і в епітеліальних, з'являються поодинокі мітози.

Середня стадія (8–10-й день)

Поверхня слизової оболонки вистелена високим призматичним епітелієм. Залози трохи звивисті. Ядра епітеліальних клітин місцями розташовані на різних рівнях, в них спостерігається багато мітозів. Порівняно з ранньою стадією фази проліферації ядра збільшені, менш інтенсивно забарвлюються і в деяких із них містяться дрібні ядерця. З 8-го дня циклу на апікальному краї епітеліальних клітин з'являється облямівка, яка містить кислі мукоїди. Активність лужної фосфатази наростає.

Строма набрякла, крихка; у сполучнотканинних клітинах уже більш помітна вузька облямівка цитоплазми. Збільшується кількість мітозів.

Пізня стадія (11–14-й день)

Залози стають ще більш звитими, ніж у середній стадії, іноді шпороподібними. Просвіт їх дещо розширений. Епітелій залоз високий призматичний, апікальний край клітин рівні, чіткі. У результаті інтенсивного поділу та збільшення кількості епітеліальних клітин ядра їх знаходяться на різному рівні. Таким чином, епітелій, що вистилає залози, тепер стає багаторядним (але не багаточаровим!). Збільшені ядра ще овальні, містять дрібні ядерця.

Наприкінці фази проліферації в епітелії деяких залоз виявляють дрібні субнуклеарні вакуолі, чітко видимі при звичайному забарвленні гематоксилін-еозином. У них визначається глікоген у вигляді дрібних гранул. Глікоген у цій стадії утворюється у зв'язку з передовуляторною секрецією гестагенів у досягломому до зрілості фолікулі. Активність лужної фосфатази в епітелії залоз досягає найвищого ступеня.

Строма соковита, ядра сполучнотканинних клітин стають більшими, округлими, забарвлюються менш інтенсивно, навколо них з'являється ще більш помітний обідок цитоплазми.

Судини. Спіральні артерії, що виростили з базального шару, досягають поверхні ендометрія, звиті несильно. На мікроскопічному препараті визначається тільки один або два сусідні поперечні перерізи судини.

Фаза секреції

Фізіологічна фаза секреції, що безпосередньо пов'язана з гормональною активністю менструального жовтого тіла, триває 14 (± 1) днів. Скорочення або подовження цієї фази більше ніж на 2 дні в жінок у репродуктивному періоді вважається у функціональному відношенні патологічним. Такі цикли виявляються стерильними.

Двофазні цикли, при яких секреторна фаза коливається від 9 до 16 днів, нерідко спостерігаються на початку і наприкінці репродуктивного періоду. День овуляції, що відбулася, може бути визначений. Зміни в ендометрії послідовно відображають функцію жовтого тіла, яка спершу наростає, а потім знижується.

Протягом 1-го тижня фази секреції день овуляції діагностується за змінами епітелію залоз; на 2-му тижні цей день найбільш точно може бути визначений за станом клітин строми ендометрія.

Рання стадія (15–18-й день)

У 1-й день після овуляції (15-й день циклу) мікроскопічні ознаки впливу прогестерону на ендометрій ще не виявляються. Вони з'являються лише через 36–48 год, тобто на 2-й день після овуляції (на 16-й день циклу).

Залози стають більш звитими, просвіт їх розширений. Найхарактернішою ознакою ранньої стадії фази секреції є наявність в епітелії залоз субнуклеарних вакуолей, що містять глікоген.

Якщо наприкінці фази проліферації виявлялися дуже дрібні вакуолі під ядрами лише в одиничних епітеліальних клітинах, то після овуляції вони стають значно більшими і спостерігаються в усіх клітинах. Ядра, відтиснуті вакуолями в центральні відділи клітин, спочатку знаходяться на різному рівні, але на 3-й день після овуляції (17-й день циклу) ядра, що лежать над великими вакуолями, розташовуються на одному рівні.

На 4-й день після овуляції (18-й день циклу) в деяких клітинах вакуолі частково просуваються з базальної частини повз ядра в апікальну

частину клітини, куди переміщається і глікоген. Ядра знову опиняються на різних рівнях, опускаючись до базальної частини клітин.

Змінюється і форма ядер: з овальних вони стають більш округлими.

У ранній стадії фази секреції цитоплазма клітин базофільна. В їх апікальних відділах все ще виявляються кислі мукоїди, тим часом як активність лужної фосфатази знижується. Численні на початку ранньої стадії секреції мітози в епітелії залоз наприкінці стадії відсутні.

Строма ендометрія соковита, пухка. На початку ранньої стадії фази секреції в поверхневих шарах слизової оболонки іноді спостерігаються осередкові крововиливи, які сталися під час овуляції і пов'язані з короткочасним зниженням рівня естрогенів.

Середня стадія (19–23-й день)

У середній стадії під впливом гормонів жовтого тіла, що досягає найвищої функції, секреторні перетворення тканини ендометрія найбільш виражені. Функціональний шар стає більш високим. Він чітко розділяється на глибокий і поверхневий. Глибокий шар, що межує з базальним, спонгіозний, губчастий, у ньому містяться сильно розвинені залози і невелика кількість стромы. Поверхневий шар – компактний, у ньому містяться менш покручені залози і багато сполучнотканинних клітин.

Залози. На 5-й день після овуляції (19-й день циклу) велика частина ядер знову знаходиться в базальній частині епітеліальних клітин. Всі ядра округлі, дуже світлі, пухирчасті (цей вид ядер є характерною ознакою, яка вирізняє ендометрій 5-го дня після овуляції від ендометрія 2-го дня, коли ядра епітелію овальні і темно забарвлені).

Апікальний відділ епітеліальних клітин стає куполоподібним; тут накопичується глікоген, який перемістився з базальних відділів клітин і тепер починає виділятися у просвіт залоз шляхом апокринової секреції.

На 6-й, 7-й і 8-й день після овуляції, тобто на 20-й, 21-й і 22-й день циклу, просвіти залоз розширюються, стінки їх поступово стають більш складчастими. Епітелій залоз однорядний, з базально розташованими ядрами. У результаті інтенсивної секреції клітини стають низькими, їх апікальні краї нечітко вираженими, ніби із зазублинами. Лужна фосфатаза повністю зникає. У просвіті залоз знаходиться секрет, що містить глікоген і кислі мукополісахариди. На 9-й день після овуляції (23-й день монструального циклу) секреція залоз закінчується.

Строма. На 6-й і 7-й день після овуляції (20-й, 21-й день циклу) з'являється периваскулярна децидуальна реакція стромы ендометрія. Сполучнотканинні клітини компактного шару навколо судин стають більшими, набувають округлих та полігональних обрисів. В їх цитоплазмі з'являється глікоген. Утворюються острівці предецидуальних клітин. У проміжній речовині стромы навколо судин і під епітелієм залоз збільшується кількість кислих мукополісахаридів. Пізніше предецидуальне перетворення клітин поширюється більш дифузно по всьому компактному шару, переважно

в його поверхневих відділах. Ступінь розвитку прецедуальних клітин індивідуально коливається.

Судини. Спіральні артерії різко звиті, утворюють «клубки»; у цей час вони виявляються не тільки в глибоких відділах функціонального шару, але й у поверхневих відділах компактного. Вени розширені. Наявність звивистих спіральних артерій у функціональному шарі ендометрія є однією з найбільш достовірних ознак, що визначають лютеїновий ефект.

З 9-го дня після овуляції (23-й день циклу) набряк стромы зменшується, внаслідок чого більш чітко позначаються клубки спіральних артерій, а також прецедуальні клітини, що їх оточують.

Під час середньої стадії секреції відбувається імплантація бластоцисти. Найкращі умови для імплантації надає структура та функціональний стан ендометрія на 20–22-й день 28-денного менструального циклу.

Пізня стадія (24–27-й день)

З 10-го дня після овуляції, тобто на 24-й день циклу, у зв'язку з початком регресу жовтого тіла і зниженням концентрації продукованих ним гормонів порушується трофіка ендометрія, і в ньому поступово наростають дегенеративні зміни. На 24–25-й день циклу в ендометрії морфологічно відзначаються початкові ознаки регресу, а на 26–27-й день цей процес супроводжується ішемією. При цьому найперше зменшується соковитість тканини, що призводить до зморщування стромы функціонального шару. Висота його в цей період становить 60–80 % максимальної висоти, що була в середині фази секреції.

Внаслідок зморщування тканин складчастість стінок залоз посилюється, вони набувають все більш різко виражених зірчастих обрисів на поперечних зрізах і пилкоподібних – на поздовжніх. Ядра деяких епітеліальних клітин залоз пікнотичні.

На початку пізньої стадії фази секреції прецедуальні клітини зближуються і більш чітко визначаються не тільки навколо спіральних судин, але також дифузно по всьому компактному шару. Серед прецедуальних клітин чітко виявляються розсіяні між ними дрібні клітини з темними ядрами – ендометріальні зернисті клітини.

Протягом пізньої стадії фази секреції відбувається виділення із зернистих клітин гранул, що містять релаксин, який сприяє розплавленню аргірофільних волокон функціонального шару, готуючи таким чином менструальне відторгнення слизової оболонки.

На 26–27-й день циклу в поверхневих шарах компактного шару спостерігається лакунарне розширення капілярів і вогнищеві крововиливи в строму. Внаслідок розплавлення волокнистих структур з'являються ділянки роз'єднання клітин стромы та епітелію залоз.

Стан ендометрія, підготовленого таким чином до розпаду і відторгнення, називається «анатомічною менструацією». Така будова ендометрія виявляється за добу до початку клінічної менструації.

Фаза кровотечі

У період менструації в ендометрії відбуваються процеси десквамації та регенерації.

Десквамація (28–2-й день)

У зв'язку з регресом жовтого тіла, що відбувся наприкінці фази секретії, а потім його загибеллю і різким спадом гормонів, у тканині ендометрія наростають гіпоксія й розлади кровообігу, які почалися ще перед менструацією і були зумовлені тривалим спазмом артерій (стаз, утворення тромбів, ламкість і проникність судинної стінки, крововиливи в строму, лейкоцитарна інфільтрація). У кінцевому підсумку розвивається некробіоз тканини і відбудовується її розплавлення. Цей процес починається з поверхневих шарів ендометрія і спочатку має осередковий характер.

Внаслідок розширення судин, що настає після тривалого спазму, в тканину ендометрія надходить значна кількість крові. Це призводить до розриву судин і відторгнення (десквамації) некротизованих відділів функціонального шару ендометрія, тобто до менструальної кровотечі.

Морфологічною ознакою, характерною для ендометрія менструальної фази, є наявність у пронизаній крововиливами тканині, яка розпадається, спалих залоз або їх обривків, а також клубків спіральних артерій. У 1-й день менструації в компактному шарі серед ділянок крововиливів можуть бути ще помітні окремі групи предецидуальних клітин. Розплавленню тканини та її відторгненню сприяють гідролітичні ферменти, одним з джерел яких є лейкоцити.

Повне відторгнення функціонального шару зазвичай закінчується на 3-й день циклу. Менструальне крововиділення відбувається з проксимальних відділів судин, що живлять функціональний шар ендометрія.

При десквамації серед некротизованої відторгнутої, розплавленої тканини ендометрія в менструальній крові містяться також дрібні його частки, що зберігають життєздатність і здатність до імплантації. Прямим доказом цього є виникнення ендометріозу на шийці матки при потраплянні менструальної крові, що витікає, на поверхню грануляційної тканини після діатермокоагуляції шийки.

Регенерація (3–4-й день)

Після відторгнення некротизованого функціонального шару відбувається регенерація ендометрія з тканин базального шару. Епітелізація поверхні рани відбувається з крайових відділів залоз базального шару, з яких у всі сторони на поверхню рани насуваються різко сплюснені епітеліальні клітини і закривають дефект.

У фізіологічних умовах на 4-й день циклу вся ранова поверхня слизової оболонки епітелізується. Епітелізація поверхні рани може відбуватися також із залоз функціонального шару в період, коли його більш глибокі відділи не відторгаються під час менструації, а піддаються процесу зворотного розвитку.

Варіанти нормальної будови ендометрія

Відмінності в морфології ендометрія, що укладаються в поняття фізіологічної норми, дуже значні. Вони можуть стосуватися як базального, так і функціонального шарів.

Середня товщина базального шару – 0,5–2,0 мм. Варіація товщини можлива в значних межах – від ледь помітного базального шару до товщини, що досягає місцями 6–7 мм.

Неоднаковість товщини можна пояснити фізіологічним призначенням базального шару, здатного заповнювати не тільки природні нерівності м'яза матки, але й дефекти, що утворилися, наприклад, при вишкрібанні порожнини матки. Іноді навіть при абсолютно рівній поверхні м'язового шару знаходять горбкуватість і випинання базального шару, які не є патологічними проявами, хоча іноді вони й можуть тлумачити як такі. Значні випинання базального шару знаходять, наприклад, у проміжках між двома фіброматозними вузлами, які заповнюють порожнину матки. При цьому спостерігається дуже нерівномірний розподіл базального шару.

До значних варіацій схильні залози базального шару, а також їх форма. Залози можуть розподілятися досить нерівномірно.

У деяких випадках базальний шар піддається вираженим секреторним перетворенням, іноді настільки, що його не можна відрізнити від функціонального.

Межа між шарами може проходити дуже нерівномірно, особливо за наявності фіброматозних вузлів у товщі маткової стінки, а також у місцях глибокого занурення базального шару в м'язовий. Гістологічна картина має при цьому вид початкового аденоміозу.

Товщина функціонального шару, який досяг повного розвитку, становить 4,5–5,0 мм. Іноді, незважаючи на відсутність патології, вона становить 1–1,5 мм або ж 10,0–12,0 мм і більше. Навіть така значна товщина не обов'язково свідчить про гіперплазію функціонального шару. Висота його залежить і від віку жінки.

Кількість залоз у функціональному шарі дорівнює їх кількості в базальному, оскільки кожна окрема залоза виходить із відповідної залози базального шару. Тому варіабельність кількості залоз у функціональному шарі зумовлена індивідуальними особливостями базального шару.

Гроноподібні розширення залоз не завжди є ознакою гіперплазії ендометрія. Вони можуть бути також наслідком місцевого зниження напруги строми з одночасним порушенням відтоку виділень залози. Іноді такі перетворення спостерігаються в цілої групи залоз при нормальній будові функціонального шару на інших його ділянках і відсутності клінічних ознак порушення циклу.

Заслужують на увагу відмінності, які іноді спостерігаються в одному й тому ж препараті, у функціональній активності окремих залоз або їх груп, коли, наприклад, поруч із залозами з добре вираженою секрецією розташовуються залози, що помітно відстають у розвитку. Явище це позначають терміном «змішаний ендометрій». Виникнення змішаного ендометрія пояснюють місцевими порушеннями іннервації та судинного живлення, в результаті чого виникають розбіжності в кількості статевих гормонів, що надходять до окремих груп залоз. Більш імовірна причина виникнення змішаного ендометрія – можливість невідторгнення острівців функціонального шару попереднього циклу.

Ендометрій у дівчаток до періоду статевого дозрівання схожий на ендометрій статевозрілої жінки в стадії проліферації – нейтральний ендометрій, ендометрій у стадії спокою. Таку будову має також ендометрій у літніх жінок у менопаузі.

Пізніше, коли функція яєчників повністю вимикається, ендометрій зазнає подальшого зворотного розвитку. Поступово функціональний шар зникає. Залишається тільки вкритий кубічним епітелієм базальний шар, який все більше зморщується і стає біднішим на строму. У ньому іноді можна бачити численні кістозні утворення. Згодом залишається просто епітеліальний шар, що складається з невеликих залозистих скупчень. Судини стають склеротичними і ясно виступають в препараті. Ендометрій переходить у стан атрофії (атрофічний ендометрій).

ТЕМА 5. ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЛИЗОВІЙ МАТКИ ПРИ ДЕЯКИХ ГОРМОНАЛЬНИХ РОЗЛАДАХ

Нормальною фізіологічною кровотечею з ендометрія є лише менструальне крововиділення, яким закінчується овуляторний двофазний цикл. Патологічні кровотечі можуть бути зумовлені багатьма причинами і пов'язані вони з порушенням секреції естрогенів і гестагенів яєчниками. Вони можуть виникати циклічно, але частіше бувають ациклічними.

Під дисфункціональними матковими кровотечами (ДМК) розуміють аномальні кровотечі з матки, не пов'язані з органічною патологією органів малого таза та із системними захворюваннями або ускладненнями вагітності.

Процеси, які становлять сутність статевого циклу, реалізуються в комплексі гіпоталамус – гіпофіз – яєчники – матка. Елементи цього комплексу тісно пов'язані між собою нервовою та ендокринною системами і становлять значну частину загальної системи гомеостазу організму.

Нормальна діяльність, а також порушення функції статевої системи, що призводять до ДМК, супроводжуються найбільш вираженими проявами в кінцевих її ланках – яєчниках і матці.

Етіологія та патогенез порушень менструального циклу відзначаються великою складністю, оскільки в здійсненні менструального циклу бере участь ряд вищих центрів і периферичних залоз. Зовнішнім, найбільш помітним проявом дисменореї є зміна ритму і кількості маткової кровотечі, а причина цього може залежати від порушень, що виникають у будь-якій ланці складного нейрогормонального ланцюга.

Стан слизової оболонки порожнини матки, яка при ДМК є безпосереднім джерелом кровотечі, визначається динамікою гормонального балансу в організмі жінки, а ця остання залежить головним чином від наявності, розмірів і функціональної активності фолікула та жовтого тіла в яєчнику.

Гістологічні зміни ендометрія при порушенні ендокринної функції яєчників можуть бути віднесені до двох основних груп:

- Ендометрій, що має структуру однієї з фаз менструального циклу, яка клінічно не відповідає часу, коли вона повинна спостерігатися при нормальній функції яєчників. Наприклад, структура фази проліферації в другій половині циклу або структура «постовуляторної фази» у дні перед очікуваною менструацією тощо.

- Ендометрій, будова якого не відповідає жодній із фаз нормального менструального циклу. До таких патологічних структур належать гіпо- та гіперпластичні стани ендометрія, які виникають у результаті дії на нього ряду факторів: ізольованого або спільного впливу стероїдних гормонів; кількості (концентрації) гормонів; тривалості гормонального впливу на ендометрій; реактивності тканин останнього.

Виникнення ДМК пов'язане з патологічною функцією статевих залоз, зі змінами характеру, кількості та періодичності екскреції яєчниками статевих гормонів, переважно естрогенів і гестагенів.

ДМК виникають при різних рівнях гормональної насиченості організму. Це зазвичай ті ж рівні, які спостерігаються і протягом нормального менструального циклу в різні його фази. Початок ДМК зумовлюється не будь-яким незвичайним гормональним рівнем, а неприродною динамікою гормональної насиченості у хворой. ДМК з'являються при довготривалому існуванні одноманітного гормонального рівня, пов'язаного з більш довготривалим, ніж у нормі, функціонуванням фолікула або жовтого тіла і при різкому зниженні, падінні гормонального рівня в організмі в результаті швидкого їх зворотного розвитку фолікула або жовтого тіла. Штучне відтворення аналогічних гормональних ситуацій шляхом введення природних або синтетичних гормональних препаратів ззовні також закономірно викликає появу ДМК.

Дія статевих гормонів зумовлює розвиток специфічних гістологічних структур функціонального шару слизової порожнини матки – «функціональних станів» ендометрія. У кожен даний момент ендометрій перебуває в певному функціональному стані, що відбиває характер, інтенсивність і тривалість попередніх гормональних впливів.

Естрогени викликають проліферацію функціонального шару. Тривалий естрогенний вплив призводить до надлишкової проліферації – гіперплазії функціонального шару ендометрія. Перебуваючи під гестагенним впливом, ендометрій у стані проліферації зазнає секреторних перетворень. Пролонгована дія гестагенів тягне за собою надмірне розростання – гіперплазію секреторно зміненого функціонального шару ендометрія. Активність клітинних поділів у залозистому епітелії та стромі слизової порожнини матки адекватна кількості діючих в організмі естрогенів.

Маткові кровотечі виникають і внаслідок «морфологічної» патології, тобто змін, пов'язаних з матковою або ектопічною вагітністю, запальними процесами, доброякісними або злоякісними новоутвореннями. Клінічно ці стани не завжди розпізнаються своєчасно.

Отже гістологічну будову матеріалу, отриманого з порожнини матки, вивчають у двох напрямках. Перший із них – розпізнавання патологічних структур «морфологічного» характеру, здатних спричинити маткову кровотечу, і без будь-яких порушень статевого циклу. Другий – інтерпретація гормонально зумовлених морфологічних особливостей ендометрія, функціональних його станів, тобто структур, що виникають у результаті дії в організмі статевих гормонів.

На підставі оцінки наявних клінічних проявів, морфологічних змін ендометрія і даних про гормональну насиченість організму клініцист

робить діагностичний висновок про сутність функціональних порушень в обстежуваній хворій з ДМК.

Гормонально зумовлені маткові кровотечі, тобто ДМК, можуть виникати у жінок без будь-яких відхилень від норми або поєднуватися з іншою патологією, з'являтися на тлі різних захворювань статевих органів, бути їх причиною або наслідком.

На сьогодні немає прямого способу встановлення залежності наявної маткової кровотечі від порушення функції статевих залоз. Тому клініцист не має іншої можливості крім того, що вважати кровотечу дисфункціональною тільки в тому випадку, якщо надійно виключені згадані вже морфологічні зміни в ендометрії або доведена їх непричетність до виникнення істинної кровотечі. Нерідко при будь-якій клінічній симптоматиці це може бути забезпечено тільки ретельним гістологічним дослідженням зіскрібка або аспірату з порожнини матки.

Структурні особливості слизової порожнини матки залежать від характеру, інтенсивності та тривалості гормональних впливів. Тому будова функціонального шару ендометрія дозволяє визначити, які статеві гормони, в яких концентраціях і як довго діяли в організмі.

Ознаки проліферації свідчать про переважну дію естрогенів, ознаки секреції – про гестагенний вплив. Ступінь мітотичної активності клітинних елементів пропорційна кількості діючих естрогенів. Протягом часу, близького до середньої тривалості фаз циклу, виникають гістологічні картини слизової, що спостерігаються в різні фази нормального циклу. Гіперплазії функціонального шару розвиваються зазвичай за час, який тією чи іншою мірою перевищує тривалість циклу.

Оскільки для розвитку кожної «функціональної» структури слизової необхідний певний час, будова ендометрія не завжди відображає актуальну гормональну насиченість, тобто стан гормональної насиченості організму в момент отримання матеріалу для дослідження. Дні про наявну в день дослідження гормональну насиченість можна отримати за допомогою лабораторних методів дослідження.

Відомо, що для формування будь-якої структури функціонального шару ендометрія потрібні дії статевих гормонів певної тривалості та інтенсивності. Наявність цих гормонів забезпечується в організмі переважно фолікулом, що розвивається, або жовтим тілом. Тому встановлення під час гістологічного дослідження будови ендометрія, ідентичної тій, що спостерігається на одній зі стадій нормального менструального циклу, дає підставу вважати, що в групі, яка обстежується, хворий фолікул або жовте тіло у процесі свого розвитку досягли стадії, яка існує при такій ж будові функціонального шару у відповідну фазу нормального циклу, за умов, коли розвиток функціонального шару і діяльність яєчника не порушені.

Значно знижений естрогенний рівень свідчить про відсутність в організмі в момент дослідження істотного джерела статевих гормонів. Фолікул або жовте тіло розвивалися нормально до стадії, яка знайшла своє відображення в морфології функціонального шару ендометрія. Після цього функціонування джерела статевих гормонів – фолікула або жовтого тіла – припинилося, відбулася його атрезія, з появою дисфункціональної кровотечі.

Якщо функціональний шар ендометрія у стані проліферації, то говорять про атрезію фолікула. Секреторні перетворення ендометрія дають підставу для висновку про наявність атрезії жовтого тіла.

Стадію, на якій сталася атрезія фолікула або жовтого тіла, визначають на підставі ступеня вираженості проліферативних або секреторних змін у функціональному шарі ендометрія, відповідно до градацій в ендометрії протягом нормального менструального циклу.

Гормональна зумовленість ДМК при атрезії фолікулів і жовтих тіл – виникнення кровотечі у зв'язку з падінням гормонального рівня – аналогічна тій, яка спостерігається при нормальних місячних. Менструальна кровотеча також починається під впливом різкого зниження рівня гормональної насиченості після природної, фізіологічної атрезії жовтого тіла наприкінці циклу.

Морфологічні відмінності функціонального шару ендометрія при нормальних місячних і ДМК у зв'язку з атрезією фолікулів і жовтих тіл доволі суттєві.

Розпад і десквамація спостерігаються лише наприкінці клінічно нормального циклу при добре розвиненому функціональному шарі, що перебуває в стані пізньої секреції. У порівняно рідкісних випадках – при ановуляторних менструальних циклах нормальної тривалості – функціональний шар до моменту початку місячних може перебувати в стані пізньої проліферації. Некротичні прояви у функціональному шарі перед початком менструальної кровотечі чітко виражені й охоплюють одночасно всю його товщу. Десквамація функціонального шару при цьому рівномірна на всій поверхні слизової і закінчується повним його відторгненням до базального шару.

При ДМК у зв'язку з атрезією фолікулів і жовтих тіл некротичні прояви в слизовій, що знаходиться на одній зі стадій свого розвитку, зазвичай бувають виражені по-різному і нерівномірно на поверхні слизової. Нерідко розпад і некроз функціонального шару ендометрія має осередковий характер, поруч із якими структура слизової зберігається. Відторгнення при цьому зазвичай не буває повним, як це спостерігається при нормальних місячних. Очевидно, це можна пояснити недостатньо крутим перепадом гормонального рівня при передчасних і сповільнених патологічних атрезіях фолікулів і жовтих тіл на різних стадіях їх розвитку на

відміну від швидкого і різкого гормонального спаду у зв'язку з раптовим припиненням функції зрілого жовтого тіла наприкінці нормального менструального циклу.

Якщо при ДМК знаходять будову ендометрія, яка спостерігається в одну із фаз нормального менструального циклу, то це означає, що початку кровотечі та отриманню зіскрібка в організмі жінки передувала дія статевих гормонів, за тривалістю і характером більш-менш близька до того, як це буває при нормальному циклі.

Зазвичай ДМК, при яких визначається будова функціонального шару ендометрія, що відповідає одній зі стадій нормального менструального циклу, починаються в межах одного циклу під впливом різкого падіння гормонального рівня в організмі хворої у зв'язку з передчасною загибеллю, швидкою атрезією фолікула або жовтого тіла. На підставі аналізу морфології слизової можна припустити, що фолікул або жовте тіло до певного моменту розвивалися нормально, оскільки їх фізіологічна гормональна активність зумовила відповідну будову функціонального шару.

Якою була функція фолікула або жовтого тіла в момент початку кровотечі, а також у день вишкрібання порожнини матки, встановити шляхом вивчення мікроскопічних особливостей слизової неможливо: будова функціонального шару ендометрія, відображаючи характер і тривалість попередніх гормональних впливів, не дозволяє судити про актуальну гормональну насиченість.

Відомості про гормональний статус хворої в момент взяття матеріалу для гістологічного дослідження необхідні клініцистові разом із даними анамнезу і результатами мікроскопічного вивчення слизової порожнини матки для встановлення діагнозу форми порушення діяльності статевих залоз. При атрезії фолікулів і жовтих тіл на різних стадіях їх розвитку виявляється значно знижена естрогенна насиченість, яка свідчить про те, що в яєчнику хворої в момент дослідження немає достатніх обсягів продуцента статевих гормонів.

Виявлення в зіскрібку гіперплазії ендометрія свідчить про більш тривалий гормональний вплив на ендометрій.

Протрагована гормональна насиченість зумовлюється порушеннями статевого циклу, наслідком яких є одноманітна, порівняно мало змінювана функціональна активність основного джерела статевих гормонів. Фолікул або жовте тіло ніби зупиняються при цьому на одній зі стадій свого розвитку.

Тривалість персистенції фолікула або жовтого тіла найчастіше виходить за межі одного циклу, тому ДМК, при яких знаходять гіперплазію ендометрія, починаються зазвичай після більш-менш тривалої затримки місячних.

У розвитку гіперплазії ендометрія провідна роль належить естрогенним гормонам. Гіперплазія з ознаками проліферації вказує на тривалу дію переважно естрогенних гормонів у досить високих концентраціях, що передують отриманню слизової. Деталі будови гіперплазованого ендометрія дозволяють судити про те, наскільки діюча естрогенна насиченість наближалася до фізіологічного її максимуму.

Гістологічний висновок «гіперплазія ендометрія з ознаками проліферації» дає підставу припустити наявність зв'язку маткової кровотечі з тривалим існуванням одноманітного гормонального рівня внаслідок персистенції фолікула.

Гістологічна картина гіперплазії ендометрія з ознаками секреції свідчить про попередню персистенцію однієї зі стадій жовтого тіла.

У стадії розвитку персистуючого фолікула або жовтого тіла гормональна насиченість вища: вона адекватна нормальній функціональній активності тієї стадії розвитку фолікула або жовтого тіла, на якій настала їх персистенція. Згодом гормональна насиченість падає і при достатній тривалості захворювання може стати значно зниженою.

Особливості гістологічної структури змішаної гіперплазії ендометрія дозволяють визначити характер переважаючої гормональної дії, під впливом якої ця структура формувалася.

Гіперплазія строми – результат пролонгованої естрогенної насиченості. Гістологічний висновок про наявність диспластичного або перехідного ендометрія вказує на тривалу дію в організмі жінки істотно знижених гормональних концентрацій. Такі гістологічні структури можуть формуватися з різних видів гіперплазії ендометрія в результаті повільного зворотного їх розвитку.

Виявлення будь-якого з описаних функціональних станів ендометрія, що пов'язані з патологічною гормональною стимуляцією у жінок з матковими кровотечами, ще не є достатньою підставою для твердження, що кровотеча зумовлюється наявністю саме знайдених морфологічних особливостей. Дегенерація функціонального шару, його геморагічний некроз і розпад можуть бути виражені лише на окремих ділянках, при інтактній на ешті слизової. Тому з упевненістю відповісти на питання про причини кровотечі можна іноді тільки ретельно вивчивши весь отриманий із порожнини матки матеріал.

ТЕМА 6. КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Менструальний цикл – це сукупність змін, спрямованих на періодичне забезпечення можливості настання вагітності, що найбільше виражено в органах статеві системи. Зовні це проявляється регулярною менструацією. Менструальний цикл – це прояв призначення організму: функції відтворення, збереження людини як біологічного виду. Показником повноцінності статеві системи є здатність до зачаття, виношування і природного народження життєздатної дитини.

Кровотеча при нормальній менструації є наслідком відторгнення функціонального шару ендометрія в результаті зниження рівня гормонів (естрогенів, гестагенів). Величина крововтрати в середньому становить 30–40 мл, верхньою межею прийнято вважати 80 мл. За період життя жінка має до 400–450 менструальних циклів.

Дисфункціональна маткова кровотеча (ДМК) є наслідком розладів статеві циклу, тобто кровотеча, пов'язана з порушенням процесів, які зумовлюють появу менструацій і не пов'язані ні з органічними змінами в статеві органах, ні з системними захворюваннями, а також з ускладненнями вагітності.

Зміни менструальних кровотеч можуть бути у вигляді гіперменореї, рясних менструальних кровотеч, що перевищують втрати крові понад 80 мл при збереженні їх регулярності. Порушення ритму у вигляді частих (поліменорея) або рідкісних (олігоменорея) менструацій.

Класифікація дисфункціональних маткових кровотеч за МКХ-10

№ 92. Надмірні, часті та нерегулярні менструації.

№ 92.0. Надмірні та часті менструації з регулярним циклом.

Періодичні надмірні менструації БДВ:

– менорагія БДВ;

– поліменорея.

№ 92.1. Надмірні та часті менструації з нерегулярним циклом.

Нерегулярні кровотечі в міжменструальному періоді.

Нерегулярні, вкорочені інтервали між менструальними кровотечами:

– менометрорагія;

– метрорагія.

№ 92.3. Овуляторні кровотечі.

Регулярні міжменструальні кровотечі.

№ 92.4. Надмірна кровотеча в перименопаузі.

Менорагія або метрорагія:

– клімактерична;

– менопаузальна;

– передклімактерична;

– передменопаузальна.

№ 92.5. Інша уточнена нерегулярна менструація.

№ 92.6. Нерегулярна менструація, не уточнена.

Нерегулярні:

- кровотеча БДВ;
- менструальні цикли БДВ.

Клініко-патогенетична класифікація маткових кровотеч (I.S. Fraser, J. Arachchi, 1999)

Овуляторні кровотечі – кровотечі при овуляторному менструальному циклі, які виникають у результаті порушень на рівні ендометріальних факторів регуляції (порушення метаболізму простагландинів, розлади місцевих систем коагуляції та фібринолізу, порушення активності цитокінів, матричних металопротеїназ тощо).

Ановуляторні кровотечі – це кровотечі при ановуляторному менструальному циклі, які виникають у результаті порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій регуляції.

Ановуляторні кровотечі поділяються на такі (Gordon, Sperov, 1994):

- естрогенні кровотечі прориву;
- естрогенні кровотечі відміни;
- прогестинові кровотечі прориву;
- прогестинові кровотечі відміни.

Морфофункціональна класифікація (Ю. А. Гуркін, 1994)

Ановуляторні кровотечі:

- персистенція фолікула короткочасна;
- персистенція фолікула тривала;
- атрезія недостиглого (одного або декількох) фолікулів.

Овуляторні кровотечі:

- недостатність жовтого тіла;
- персистенція жовтого тіла.

Етіологія і патогенез

Патогенез ДМК зумовлений функціональними порушеннями в репродуктивній системі, зі змінами циклічності процесів у різних її ланках (гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–матка). ДМК – поліетіологічне захворювання. Різні несприятливі чинники можуть впливати на репродуктивну систему на різних етапах становлення, формування, розвитку та згасання функцій жіночого організму, але найчастіше в ті періоди, коли репродуктивна система найбільш вразлива, тобто в періоди статевого дозрівання (становлення) і клімактеричному (згасання). Це пов'язано з недостатньою зрілістю репродуктивної системи у дівчат та інволютивними змінами у жінок старшого віку.

У всіх вікових періодах основною причиною ДМК є ановуляція. Дуже рідко менструальний цикл овуляторний, і ДМК в цьому випадку

пов'язані з неповноцінною лютеїновою фазою циклу. Ановуляція зумовлена порушенням циклічності функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, зміною рівня та ритму секреції ЛГ і ФСГ, порушенням співвідношення ЛГ/ФСГ на тлі дезінтеграції функції репродуктивної системи, що унеможливає здійснення процесу овуляції. Тривала продукція естрадіолу без утворення жовтого тіла і секреції прогестерону призводить до тривалої проліферації ендометрія з асинхронним розвитком його стромы, залоз і кровоносних судин, застійним повнокрів'ям, порушенням кровообігу, зміною проникності судин, дистрофічними та некротичними процесами в ньому. У результаті ендометрій відторгається нерівномірно, відторгнення функціонального шару ускладнене і відбувається у вигляді кровотеч різного ступеня вираженості та тривалості. Підвищення фібринолітичної активності та зменшення агрегації тромбоцитів підтримують кровотечу, гальмуючи процеси тромбоутворення на локальному рівні.

На тлі ановуляції в яєчниках відбувається персистенція або атрезія фолікулів при відносній або абсолютній гіперестрогенії. Персистенція може бути короткочасною або тривалою, при цьому фолікули нерідко досягають великих розмірів. При атрезії фолікулів секреція естрогенів може бути знижена, але вона має тривалий, хвилеподібний характер і так само, як при персистенції, викликає проліферацію ендометрія.

Однією з рідкісних причин ДМК є зміна тривалості існування жовтого тіла.

У пубертатному віці важливу роль у виникненні ДМК, або ювенільних кровотеч (ЮК), відіграють хронічні та гострі інфекційні захворювання, гіповітаміноз, фізичні перевантаження та психічні травми. Порушення циклічного утворення та виділення гонадотропінів порушує процеси фолікулогенезу і призводить до ановуляції. Для ЮК характерна ановуляція, при якій відбувається атрезія фолікулів, продукція естрогенів має монотонний і тривалий характер (відносна гіперестрогенія), прогестерон утворюється в дуже незначних кількостях. У результаті відбувається проліферація ендометрія без секреторної трансформації.

У репродуктивному віці причиною ДМК є ускладнені аборти та пологи, запальні захворювання статевих органів, хвороби ендокринних залоз, нейроендокринні захворювання, емоційні та психічні стреси. У яєчниках частіше відбувається персистенція фолікулів з надлишковою продукцією естрогенів (абсолютної гіперестрогенії, на відміну від ЮК). Проліферація ендометрія більш виражена, ніж при ЮК, розвиваються гіперпластичні процеси. При ановуляції в поєднанні з гіперестрогенією підвищується ризик атипичних змін в ендометрії.

У клімактеричному періоді ДМК часто пов'язані з гострими та хронічними інфекційними захворюваннями, нервово-психічними травмами.

Порушується циклічність виділення гонадотропнів, знижується здатність фолікулів до секреції естрадіолу, продукція прогестерону знижується і лютеїнова фаза циклу коротшає. Формується неповноцінність жовтого тіла, що переходить в ановуляторну дисфункцію яєчників. Кровотечі відбуваються з гіперплазованого ендометрія.

Особлива роль у патогенезі розладів менструального циклу належить порушенням функції гіпоталамуса, який за допомогою продукованих у його клітинах рилізінг-гормонів контролює гонадотропну функцію гіпофіза, гальмуючи або стимулюючи вироблення гонадотропних гормонів.

У клімактеричному періоді при ДМК спостерігається відносна гіперестрогенія, на відміну від абсолютної в дітородному віці. Можна вважати, що в клімактеричному періоді знижується поріг чутливості рецепторних органів до ендогенних гормональних впливів. Це припущення підтверджується даними про високий відсоток гіперпластичних процесів у матці і молочних залозах при ДМК в клімактеричному періоді.

Зворотний розвиток персистоючих фолікулів або фолікулів, які атрезуються, призводить до значного зниження рівня естрогенів, і у відповідь на це виникає маткова кровотеча з ендометрія, яка не піддається секреторній трансформації.

Певне значення у виникненні ДМК мають зміни гемокоагуляції. Встановлено, що ДМК супроводжуються змінами гемо- і фібринолізу в судинному руслі, а також порушеннями внутрішньоматкового гемостазу. Однак механізми змін у системі згортання крові при ДМК донині не з'ясовані. Більшість дослідників виявило зниження тромбoplastичної активності крові при ДМК, збільшення концентрації продуктів фібринолізу, наявність гіпофібриногенемії. Встановлено значну зміну кровотоку в ендометрії у хворих з ДМК, що може вплинути на механізм розвитку кровотечі.

ТЕМА 7. КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА

Ановуляторні кровотечі

Естрогенні кровотечі прориву. Найбільш часто розвиваються на тлі абсолютної або відносної гіперестрогенії при персистенції фолікула і клінічно проявляються затримкою місячних, утворенням кісти яєчника та профузною кровотечею після затримки, яка описана R. Shreder (1915) як геморагічна метропатія Шредера.

Постійні низькі дози естрогенів, характерні для атрезії недозрілих фолікулів, викликають тривалі кровомазання, як правило, без масивних крововтрат.

Естрогенні кровотечі відміни (як правило, ятрогенні). Виникають після білатеральної оваріоектомії або відміни прийому екзогенних естрогенів (гормональних препаратів).

Гестагенні кровотечі прориву. Виникають на тлі аномально високого співвідношення прогестерон/естрогену, наприклад при прийомі пролонгованих гестагенних препаратів або низькодозованих комбінованих оральних контрацептивів, і можуть проявлятися як у вигляді кровомазання, так і масивними кровотечами.

Гестагенні кровотечі відміни. Виникають у результаті скасування гестагенного впливу, якщо в ендометрії відбулися проліферативні зміни під дією екзогенних чи ендогенних естрогенів.

Овуляторні кровотечі. Клінічно характеризуються надмірною менструальною крововтратою без порушення регулярності циклу.

Клімактеричні кровотечі (кровотечі в перименопаузі). У патогенетичному варіанті найбільш часто спостерігаються ановуляторні естрогенні кровотечі прориву, що розвиваються в результаті відносної гіперестрогенії на тлі абсолютної гіпопрогестеронемії та виникають, як правило, після затримки місячних.

Рідше спостерігаються кровотечі без порушень регулярності менструального циклу (овуляторні кровотечі), які розвиваються в результаті недостатності лютеїнової фази і вторинного формування дисбалансу локальних ендометріальних факторів на тлі абсолютної гіпопрогестеронемії.

При обох клінічних варіантах морфологічним субстратом кровотечі в ендометрії, як правило, є гіперпластичний процес.

Детальний збір анамнезу на етапі первинного обстеження – одна з основних передумов первинної діагностики, яка мінімізує необхідність застосування консервативних та інвазивних методів. Збір анамнезу включає в себе вивчення скарг хворих: преморбідний фон, особливості менструальної та дітородної функції, можливі причини захворювання, його тривалість, ефективність попередньої терапії, методи контрацепції тощо.

Поява маткових кровотеч після затримки менструації свідчить, як правило, про її функціональний характер. Циклічні, рясні кровотечі частіше спостерігаються при субмукозній міомі, аденоміозі, захворюваннях крові.

Виникненню ДМК зазвичай передують несприятливий преморбідний фон, який характеризується великою кількістю перенесених інфекційних захворювань, запальних процесів статевих органів, пізнім менархе, тривалим становленням менструальної функції, а також безпліддя, невиношування вагітності. Особливо важливо уточнити характер становлення менструальної функції в пубертатному періоді. Ювенільні кровотечі вказують на нестійкість функції репродуктивної системи. З'ясувати, які лікарські препарати або засоби контрацепції використовує пацієнтка і чи є зв'язок кровотеч із прийомом цих препаратів.

Об'єктивне дослідження включає в себе загальний огляд і гінекологічне дослідження.

При загальному огляді необхідно звернути увагу на забарвлення шкірних покривів, характер відкладення жирової тканини, смуги розтягнення, стан щитоподібної залози та молочних залоз.

Гінекологічне дослідження. При огляді піхви звертають увагу на травматичні пошкодження, наявність сторонніх тіл, ознаки запальних процесів, атрофічні зміни слизової оболонки піхви. Огляд шийки матки дає можливість діагностувати цервіцит, ектопію, поліпи, пролапс субмукозної міоми, підозру на рак.

Лабораторні методи: клінічний аналіз крові, тест на вагітність, дослідження згортання крові (особливо важливе у підлітків), визначення рівня гормонів у крові (ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, пролактин, тестостерон, дегідротестостерону сульфат), біохімічне дослідження функції печінки, вивчення функції щитоподібної залози.

Проводять тести функціональної діагностики: контроль базальної температури, гормональна кольпоцитологія, симптоми естрогенної насиченості (симптоми «вічка», «папороті»). Вони допомагають визначити гормональний гомеостаз пацієнтки, особливо при відсутності можливостей визначення вмісту гормонів у сироватці крові. Результати тестів функціональної діагностики дозволяють судити про овуляторний або ановуляторний менструальний цикл, про нормальну чи неповноцінну функцію жовтого тіла.

Цінність гормональної кольпоцитології полягає у простоті та доступності методу. Потреба оволодіння доступною методикою для визначення характеру гормонального профілю при різних видах менструальних розладів очевидна. Для більш детальної характеристики гормонального профілю та аналізу цитологічних змін істотне значення має опис цитологічної картини вагінального мазка. Різні форми змін у межах поверхневих шарів свідчать про можливість кольпоцитологічної діагностики гормонального впливу та ступеня його активності.

Кольпоцитограма естрогенного типу. Основу мазка становлять поверхневі клітини, що не тільки лежать ізольовано, але й утворюють групи та дрібні скупчення. Ядра клітин маленькі, гіперхромні. Протоплазма добре збережена. Іноді спостерігаються без'ядерні клітини різної величини або зі слабкими залишками ядерної речовини. Ступінь чистоти мазка варіабельна.

Кольпоцитограми помірного та слабого впливу естрогенів складаються з проміжних клітин, які можуть бути різної величини та форми. Іноді спостерігається вихід голих ядер. Кількість лейкоцитів – від одиничних до значної. Цитограми можуть мати й інший характер.

Кольпоцитограма тривалих ранніх проліферативних зрушень. У мазку великі полігональні клітини з гіперхроматозом ядер. Клітини розташовані ізольовано і в скупченнях. Протоплазма добре забарвлена. Є невелика кількість перехідних клітин зі світлими та гіперхромними ядрами. Ступінь чистоти мазка III–IV.

Кольпоцитограми з проміжними клітинами і світлими ядрами. Форма клітин витягнута, контури невизначені. Місцями є парабазальні клітини. Кількість лейкоцитів і ступінь чистоти мазка різні.

Кольпоцитограма впливу гормону жовтого тіла. При різко вираженому впливі гормону жовтого тіла в мазках рясна десквамація клітин поверхневого та проміжного шарів; розташування клітин у вигляді скупчень, краї клітин згорнуті, лізис і деструкція клітин з викидом з них голих ядер.

При слабкому впливі гормону жовтого тіла десквамація недостатня. Мало перехідних клітин. Поверхневі клітини переважають над проміжними. Відсутні голі ядра.

Кольпоцитограма змішаного типу. Поверхневі і проміжні клітини в різних співвідношеннях. Ядра поверхневих клітин гіперхромні, а проміжних – інтенсивно забарвлені. Вони великі.

Кольпоцитограма різко виражених регресивних зрушень – це виражений ступінь згасання гормональної функції. У мазках значна кількість парабазальних клітин.

Діагностика патології щитоподібної залози повинна ґрунтуватися на результатах комплексного клініко-лабораторного дослідження: збільшення щитоподібної залози, вегето-судинні порушення, радіоімунологічний метод визначення тиреотропного та тиреоїдних гормонів у плазмі крові.

Діагностичне вишкрібання є обов'язковим для всіх пацієнток періоду постменопаузального віку, а також для молодих пацієнток при наявності УЗ-ознак патології та факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія.

Діагностичне вишкрібання має бути тотальним і роздільним. Його слід проводити на початку кровотечі або через 10–14 днів після припинення.

Порушення функції статевої системи, що ведуть до ДМК, супроводжуються найбільш вираженими проявами в кінцевих її ланках – яєчниках

і матці. Ендометрій при ДМК є безпосереднім джерелом ДМК і залежить від динаміки гормонального балансу в організмі жінки, від функціональної активності фолікула та жовтого тіла. Дія гормонів зумовлює розвиток специфічних гістологічних структур функціонального шару. Ендометрій відображає характер, інтенсивність і тривалість гормональних впливів. Естрогени викликають проліферацію, а тривалий їх вплив призводить до надлишкової проліферації – гіперплазії функціонального шару. Тривала дія гестагенів веде до гіперплазії секреторно зміненого функціонального шару. Гістологічна будова ендометрія вивчається з метою:

- розпізнавання патологічних структур морфологічного характеру, здатних давати матковій кровотечі;

- інтерпретації гормонально зумовлених морфологічних особливостей ендометрія; будова функціонального шару ендометрія дозволяє визначити, які статеві гормони, в яких концентраціях і як довго діяли в організмі.

Однак цей метод дослідження не дозволяє виявити аденоміоз, не завжди діагностуються субмукозні вузли, з цією метою застосовують гістероскопію, УЗД, контрастну гістерографію.

Трансвагінальна ультрасонографія дозволяє виявити внутрішньоматкові поліпи, субмукозні міоми, виміряти товщину ендометрія, виявити новоутворення яєчників.

Традиційний метод контрастної гістеросальпінгографії для виявлення внутрішньоматкової патології використовують нині рідше, проте він більш інформативний за наявності аденоміозу, ніж УЗД, але менш інформативний, ніж гістероскопія.

Гістероскопія (ГС) вважається «золотим» стандартом серед діагностичних процедур для виявлення внутрішньоматкової патології та біопсії зразка тканини для гістологічного дослідження. ГС можна здійснювати в поліклінічних умовах. ГС оцінює стан ендометрія в будь-яку фазу циклу.

УЗД, гістероскопія та гістологічне дослідження ендометрія – це найнадійніші методи оцінки стану порожнини матки. Чутливість УЗД у визначенні внутрішньоматкової патології становить 54 %, а чутливість гістероскопії – 79 %.

Якщо в результаті проведеного обстеження виключають системні захворювання і патології статевих органів (головним чином, внутрішньоматкова), кровотечі мають ациклічний характер і виявлена тільки гіперплазія ендометрія, ставлять діагноз "дисфункціональна маткова кровотеча".

МРТ, комп'ютерна томографія, лапароскопія, ангіографія – всі ці обстеження вимагають великих витрат і дуже рідко дають додаткову інформацію після застосування більш простих і менш цінних методів діагностики.

Тест на вагітність (визначення хоріонічного гонадотропіну) є важливим для виключення позаматкової вагітності, трофобластичної хвороби, ускладненої маткової вагітності.

ТЕМА 8. ЛІКУВАННЯ

Лікування менометрорагій має бути етапним та комплексним.

І етап

Хірургічний гемостаз (вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу) є найбільш ефективним не тільки лікувальним, а й діагностичним методом. Діагностичне вишкрібання вважається головним методом зупинки кровотечі в жінок репродуктивного та клімактеричного періоду, з огляду на зростання частоти раку ендометрія в загальній популяції.

Гормональний гемостаз можна проводити лише молодим пацієнткам, що не народжували і не належать до груп ризику за розвитком гіперпроліферативних процесів ендометрія, або якщо діагностичне вишкрібання було проведене не більше трьох місяців тому і при цьому не було виявлено патологічних змін ендометрія.

Поширеним і ефективним методом гормонального гемостазу є гемостаз з використанням монофазних комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Застосовують препарати, що містять 0,03–0,05 мг етинілестрадіолу та гестагени групи 19-норстероїдів, які мають виражену супресивну дію на ендометрій:

- етинілестрадіол (0,03 мг) – левоноргестрел (0,15 мг);
- етинілестрадіол (0,03 мг) – дезогестрел (0,15 мг);
- етинілестрадіол (0,03 мг) – дієногест (2,0 мг);
- етинілестрадіол (0,03 мг) – гестоден (0,75 мг);
- етинілестрадіол (0,05 мг) – норетистерон (1,0 мг);
- етинілестрадіол (0,05 мг) – левоноргестрел (0,25 мг).

Препарати призначають у дозі 3–6 табл. на добу, поступово знижуючи дозу на 1 табл. кожні 1–3 дні після досягнення гемостазу, надалі прийом продовжують по 1 табл. (загальний термін прийому – 21 день).

Гестагенний гемостаз. Його застосування патогенетично обґрунтовано при ановуляторних гіперестрогенних кровотечах прориву. При цьому слід зазначити, що такий гемостаз досягається повільніше, ніж коли призначають КОК, і може бути рекомендований лише пацієнткам, які не мають вираженої анемії.

З метою гемостазу застосовують таблетки дидрогестерону (10,0 мг), норетистерону (5,0 мг), лінестренолу (10,0 мг). Препарати призначають по 3–5 табл. на добу до досягнення гемостазу з подальшим зменшенням дози на 1 табл. кожні 2–3 дні. Загальний термін застосування гестагенів – по 2 табл. на добу не менше 10 днів.

Симптоматична (негормональна) гемостатична терапія. Доведена ефективність застосування інгібіторів фібринолізу (амінокапронова кислота та її похідні). Амінокапронову кислоту призначають внутрішньовенно краплинно 100 мл 5 % розчину або перорально по 30 мл 3–5 разів на добу.

II етап

Загальні принципи протирецидивного лікування ДМК

- Проведення загальнозміцнюючих заходів – регуляція режиму роботи, харчування та відпочинку з уникненням стресових ситуацій та негативних емоцій.
- Лікування анемії (препарати заліза, полівітамінні та мінеральні засоби, замітники та препарати крові).
- Інгібітори синтезу простагландинів (мефенамінова кислота 0,5 г 3 рази на добу, німесулід 100 мг 2 рази на добу) в перші 1–2 дні місячних.
- Антифібринолітики в перші 1–2 дня місячних (амінокапронова кислота та її похідні).
- Вітамінотерапія: токоферолу ацетат протягом 2 міс, фолієва кислота – 1 табл. на день з 5-го дня циклу протягом 10 днів, аскорбінова кислота по 1,0 г на добу з 16-го дня циклу протягом 10 днів, а також полівітамінні та мінеральні препарати, які містять залізо та цинк.
- Препарати, які стабілізують ЦНС (валеріана, новопасит тощо).
- Препарати негормональної дії рекомендуються як при овуляторних, так і при ановуляторних кровотечах.

Гормональна терапія

При овуляторних кровотечах:

1. Гестагени в лютеїнову фазу циклу (з 15-го по 25-й день):

- мікронізований прогемтерон – 200 мг на добу;
- дидрогестерон – 10–20 мг на добу;
- норетистерон – 5–10 мг на добу;
- лінестренол – 10–20 мг на добу.

Період лікування гестагенами становить 3–6 міс.

2. ВМЗ з левоноргестрелом (ВМЗ–ЛНГ).

У всьому світі клініцисти дійшли висновку, що оптимальним методом профілактики є циклічний прийом гормональних контрацептивів: у перші три місяці – однофазні, наступні три місяці можна використовувати тільки прогестини – з 16-го по 26-й день сформованого циклу. Кращим вважають утрожестан, тому що він має цілий ряд переваг перед синтетичними прогестинами. У більшості випадків доза утрожестану становить 200–300 мг/добу (100 мг зранку не раніше ніж через годину після їжі та 100–200 мг ввечері).

Контролем овуляторного циклу є базальна температура, розміри фолікула і товщина ендометрія при УЗД.

У перименопаузальному періоді гемостаз проводять тільки хірургічним шляхом – вишкрібання під контролем гістроскопії. Гормональний або будь-який інший консервативний гемостаз є лікарською помилкою.

При ановуляторних кровотечах:

1. Монофазні естроген-гестагенні препарати в циклічному режимі:

- етинілестрадіол (0,03 мг) – левоноргестрел (0,15 мг);
- етинілестрадіол (0,03 мг) – дезогестрел (0,15 мг);

- етинілестрадіол (0,03 мг) – дієногест (2,0 мг);
- етинілестрадіол (0,03 мг) – гестоден (0,75 мг);
- етинілестрадіол (0,05 мг) – норетистерон (1,0 мг);
- етинілестрадіол (0,05 мг) – левоноргестрел (0,25 мг).

Кількість курсів індивідуальна, проте не менш 3–6 міс.

2. За наявності гіперпроліферативних процесів ендометрія гестагени призначають з 5-го по 25-й день менструального циклу протягом 3–6 міс:

- дидрогестерон – 20–30 мг на добу;
- норетистерон – 10–20 мг на добу;
- лінестренол – 10–20 мг на добу;
- ВМС з левоноргестрелом.

Гормональними препаратами другого вибору для лікування як овуляторних, так і ановуляторних ДМК є агоністи ГнРГ, які призначають по одній ін'єкції в 28 днів протягом 3–4 міс.

Застосування агоністів ГнРГ (аГнРГ), особливо при поєднанні кровотеч з ендометріозом і міомою матки, знижує величину крововтрати і в результаті призводить до медикаментозної менопаузи.

Використання аГнРГ спрямоване на створення зворотного гіпогонадотропного стану, що забезпечує зниження у крові концентрації статевих гормонів. В основі подібного ефекту аГнРГ лежить їх здатність після транзиторної стимуляції гонадотрофів гіпофіза викликати їх рефрактерність до впливу рилізінг-гормону.

На відміну від натурального ГнРГ, його синтетичні аналоги мають значно більший період напіввиведення і ступінь афінності до рецепторів ГнРГ, що зумовлює реалізацію основних терапевтичних ефектів аГнРГ.

Агоністи ГнРГ існують у різних формах, наприклад для інтраназального щоденного введення або в ін'єкціях для підшкірних уведень, проте найбільш зручною в застосуванні формою аГнРГ є депонована форма, до якої, зокрема, належить препарат диферелін.

Диферелін (трипторелін або D-Trp6-LHRH) – аналог природного ГнРГ. Препарат містить 3,75 мг або 11,25 мг активної речовини у формі мікросфер з тривалістю дії 28 днів (4 тиж) і 90 днів (3 міс) відповідно. Мікросфери являють собою біосумісну полімерну мережу: полілактид когліколіду, яка робить можливим поступове вивільнення пептиду шляхом прогресуючої деградації матричної системи.

Протягом 24 год після ін'єкції диферелін зв'язується з рецепторами ГнРГ, що приводить до поступової блокади гонадотропної функції гіпофіза, яка досягає свого максимуму до кінця другого тижня дії препарату. Після першої ін'єкції дифереліну відбувається тимчасове підвищення концентрації ФСГ і ЛГ, що в ряді випадків призводить до погіршення симптоматики в перші дні після початку терапії. Надалі концентрації гонадотропнів починають знижувати (причому швидкість зниження ФСГ перевищує

таку ЛГ), що призводить до падіння концентрації естрогенів до рівня, який спостерігається в менопаузі. Рівні тестостерону, андростендіону та пролактину знижуються паралельно зменшенню концентрації ЛГ. Після відміни препарату в крові поступово починається підвищення концентрації ФСГ й естрадіолу, проте рівень ЛГ залишається пригніченим ще протягом 4 тиж. На тлі прийому агоністів ГнРГ у більшості жінок спостерігається аменорея, і лише у 12–30 % можуть бути мажучі кров'яністі виділення. Профузні кровотечі трапляються вкрай рідко і, як правило, є наслідком некрозу субмукозного міоматозного вузла.

Оскільки середня тривалість лікування найчастіше становить 3–6 міс, велике значення у виборі препарату набуває фактор якості життя пацієнтки під час усього курсу терапії і стає очевидним, що депоновані препарати мають велику перевагу перед іншими формами.

Терапевтична концентрація дифереліну зберігається протягом чотирьох тижнів після ін'єкції 3,75 мг або 90 днів після ін'єкції 11,25 мг, а після повторної ін'єкції підтримується постійний рівень препарату – 400 пкг/мл. Таким чином, для підтримки постійної концентрації трипто-реліну в крові досить робити одну ін'єкцію кожні чотири тижні або раз на три місяці, що не створює значного дискомфорту в житті жінки, на відміну від необхідності щоденних ін'єкцій або триразових щоденних упорскувань інших препаратів у ніс.

Диферелін не має андрогенного ефекту. На тлі терапії дифереліном не спостерігається збільшення маси тіла, гірсутизму, себореї, метаболічних і тромбоемболічних ускладнень. Спектр побічних ефектів обмежується симптомами, характерними для клімактеричного синдрому, однак у більшості випадків вони помірні й швидко нівелюються після закінчення введення препарату.

Гормональна терапія та профілактика ДМК проводяться протягом тривалого часу. Крім впливу на репродуктивну систему, гормональні препарати впливають на метаболічні процеси організму. З огляду на це необхідний періодичний контроль біохімічних показників ліпідного та вуглеводного обміну, показників згортання крові, контроль за масою тіла.

Неефективна гормональна терапія вказує на недиагностовані причини кровотеч: поліпи ендометрія, субмукозна міома матки, аденоміоз, злоякісні процеси в ендометрії, пухлини яєчників. Необхідне додаткове та ретельне дообстеження. Крім того, причиною неефективної терапії може бути неправильний вибір препарату або його дози, індивідуальна чутливість, передчасне припинення курсу терапії.

Хірургічні методи лікування менорагій

Кріодеструкція гіперплазованого ендометрія з використанням спеціальних приладів, що працюють за принципом примусової циркуляції рідкого азоту. Після кріодеструкції нормалізується вміст цитозолрецепто-

рів E₂, що перешкоджає його проліферації. Кріодеструкція не має проти-показань і дає стійкий терапевтичний ефект.

Абляція ендометрія проводиться у випадках неефективності гормонотерапії із застосуванням лазера, або резектоскопа, або петлі, або кулькового електрода під контролем гістероскопа. Метод застосовується у пацієнок, які не зацікавлені в дітонородженні, мають протипоказання до хірургічного лікування або відмовляються від нього.

Гістероскопічна резекція ендометрія проводиться за допомогою електричного струму – електрохірургічна резектоскопічна методика. Для різних зон використовують різні типи електродів з різним кутом нахилу. Переваги цього методу: мала травматичність, хороша переносимість, скорочення післяопераційного періоду. Критерієм ефективності вважається аменорея, яка спостерігається після операції у 65–70 % хворих. Для полегшення проведення операції рекомендується передопераційна гормональна підготовка протягом 1–3 міс аГнРГ, у результаті якої відбувається атрофія ендометрія, що покращує візуалізацію порожнини матки, знижує крововтрату під час операції та скорочує її тривалість.

Останніми роками під час хірургічного лікування різних видів внутрішньоматкової патології використовують лазерний промінь. Для внутрішньоматкової аплікації лазера застосовують гістероскоп з операційним каналом. Існує кілька методик проведення лазерної абляції ендометрія: загальноприйнята (поверхню ендометрія руйнують послідовними і безперервними рухами волоконного лазера по периметру трикутника); методика М. Goldrath (волокно лазера вводять у прямий контакт з ендометрієм і подають енергію в безперервному режимі – ефект «зішкрібання»); методика М. Loffer – між лазерним волокном і поверхнею ендометрія встановлюється зазор від 1 до 5 мм («недоторканна» абляція).

До нових методів абляції ендометрія належить використання електромагнітної енергії.

Незважаючи на те, що нові методики хірургічного лікування ДМК не такі дорогі, як лазер або резектоскоп, результатів їх використання ще недостатньо, щоб оцінити ефективність. Необхідні подальші дослідження.

Усі зазначені методики внутрішньоматкових хірургічних утручань мають свої переваги та недоліки і повинні застосовуватися з урахуванням показань і протипоказань. Питання про метод операції слід вирішувати індивідуально залежно від виду внутрішньоматкової патології, оснащеності обладнанням і кваліфікації хірурга.

Гістеректомія – радикальний метод лікування менорагії. Вона показана пацієнткам, які не реагують на медикаментозну терапію, тому є останнім етапом лікування, особливо в пацієнок з рефрактерною менорагією.

ТЕМА 9. ЮВЕНІЛЬНІ РОЗЛАДИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

Ювенільні маткові кровотечі – це дисфункціональні маткові кровотечі в періоді статевого дозрівання (з менархе до 18-річного віку).

Причиною виникнення пубертатних кровотеч є порушення гормонального гомеостазу дівчини при відсутності органічних порушень статевої сфери (пухлини, аномалії розвитку, порушення згортання крові, тромбозитопенія, несприятливий перебіг антенатального періоду, гострі та хронічні інфекційні захворювання, хронічні соматичні захворювання, гострі та хронічні форми стресу, патологічні стани ендокринних залоз (щитоподібна залоза, надниркові залози, гіпоталамічний синдром).

Основні симптоми пубертатних маткових кровотеч: тривалі (більше ніж 7–8 днів) кров'яністі виділення зі статевих шляхів; кровотечі, інтервал між якими менше 21 дня; крововтрата більше ніж 100–120 мл на добу.

Важкість захворювання визначається характером крововтрати (інтенсивність, тривалість) та ступенем вторинної постгеморагічної анемії (легка, середня, важка).

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, нижня межа нормального рівня гемоглобіну (Hb) у жінок становить 120 г/л, у підлітків – 130 г/л. Якщо цей показник знижений, то це є ознакою анемії.

Розрізняють три ступеня тяжкості анемії: легка – рівень Hb 119–90 г/л; середня – рівень Hb 89–70 г/л; важка – рівень Hb 69 г/л і нижче.

Алгоритм обстеження дівчат

з пубертатними матковими кровотечами

Обстеження: загальний стан (з урахуванням гемодинамічних показників: пульс, артеріальний тиск), колір шкіри та слизових оболонок, фізичний розвиток, зріст, маса тіла, ступінь розвитку вторинних статевих ознак (молочні залози, оволосіння паху, лобка), наявність гіперандрогенії, огляд живота (виключення пухлини черевної порожнини).

Гінекологічний огляд (проводиться у присутності матері хворої дівчини чи близьких родичів): огляд зовнішніх статевих органів (ступінь розвитку, наявність аномалій розвитку, характер кровотечі), ректоабдомінальне обстеження – для оцінки стану внутрішніх статевих органів, огляд за допомогою гінекологічних дзеркал і бімануальне обстеження в сексуально активних дівчат.

Ультразвукове дослідження органів малого таза, яке дозволяє оцінити розміри та структуру матки, розміри та стан фолікулярного апарату яєчників, наявність гіперплазії ендометрія.

Лабораторне обстеження: клінічний аналіз крові загальний, включаючи визначення початку й закінчення кровотечі, його тривалості, кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів, біохімічний

аналіз крові з визначенням сироваткового заліза, коагулограма, при можливості – вивчення рівня гонадотропних (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) і статевих гормонів крові, кількоцитограма.

Консультації профільних фахівців: ендокринолога, гематолога, педіатра, невролога.

Лікування пубертатних кровотеч

Лікування складається з двох етапів:

- перший – власне гемостаз (проводиться у відділеннях дитячої гінекології або гінекологічних відділеннях);
- другий – профілактика рецидивів захворювання (проводиться амбулаторно).

Обсяг, індивідуальний підбір терапевтичних заходів та лікарських засобів визначається особливостями перебігу кровотеч, наявністю або відсутністю ускладнень і ступенем їх тяжкості. Перед призначенням лікування вивчають анамнез з метою виявлення медикаментозної алергії і протипоказань з боку соматичної захворюваності дівчини (*табл. 9.1, рис. 9.1*).

Таблиця 9.1

Медикаменти, які застосовуються з метою гемостазу (симптоматична терапія) хворим з пубертатними матковими кровотечами

Фармакотерапевтична група засобів	Назва препарату	Спосіб застосування	Добова доза	Тривалість призначення
Гормон задньої частки гіпофіза	Окситоцин	В/венно краплинно в 500 мл 5 % розчину глюкози	1 мл	До 7 днів
Гемостатичні засоби	Етамзилат натрію	В/м'язово	2 мл 1–4 рази	7 днів
		Перорально	0,25 × 4	
	Вікасол	В/м'язово	1 % 1 мл	3 дні
		Перорально	По 0,015 3 рази	3 дні
Засоби, що укріплюють судинну стінку	Аскорутин	Перорально	По 0,25 3 рази	7 днів
Засоби, що підвищують тонус і активність міометрія	Кропива, водяний перець	Перорально у вигляді настоянки	100 мл 3 рази	7 днів
Протианемічні засоби	Залізовмісні засоби	Перорально	1 раз а день	До нормалізації Hb

Гормональні препарати призначають дівчатам-підліткам за згодою батьків. Показання до гормонального гемостазу: тривала та рясна кровотеча з наявністю вторинної анемії, відсутність ефекту від симптоматичної терапії, наявність гіперплазії ендометрія (М-ехо більше 10 мм).

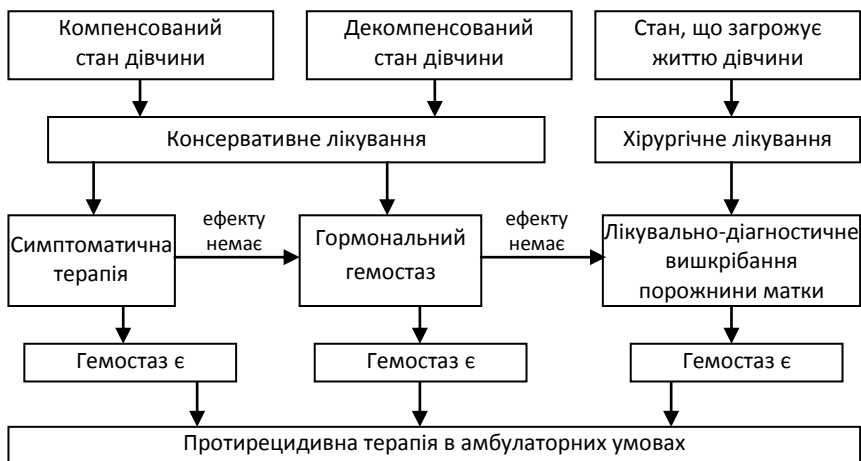


Рис. 9.1. Алгоритм терапевтичних та лікарських засобів досягнення гемостазу у хворих з пубертатними матковими кровотечами

Терапія статевими стероїдними гормонами у дівчат-підлітків вимагає дотримання таких принципів: можливість цілеспрямовано впливати на оптимізацію процесу статевого дозрівання, гормонотерапія не повинна порушувати фолікулогенез і має сприяти нормалізації стероїдогенезу та секреторної трансформації ендометрія, а також не повинна загострювати хронічні соматичні захворювання (табл. 9.2).

Таблиця 9.2

Медикаменти, що використовуються з метою гормонального гемостазу

Фармакотерапевтична група засобів	Склад	Кількість діючої речовини в пігулці, мг	Добова доза (пігулки)	Тривалість призначення
Гестаген	Дидрогестерон	10 мг	2	15–21 день
	Норетистерону ацетат	5 мг	1–2	15–21 день
Комбіновані естроген-гестагенні препарати (КОК)	Етинілестрадіол + Норетистерону ацетат	0,05 1,0	1–3	15–21 день
	Етинілестрадіол + Левоноргстрел	0,05 0,15	1–3	15–21 день
	Етинілестрадіол + Левоноргстрел	0,03 0,15	1–3	15–21 день
	Етинілестрадіол + Левоноргстрел	0,03 0,15	1–3	15–21 день

Лікувально-діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки проводиться за такими показаннями: профузна маткова кровотеча, що загрожує життю пацієнтки, виражена вторинна анемія (Hb 70 г/л і нижче, гематокрит нижче 25,0 %), підозра на патологічні зміни структури ендометрія (поліп ендометрія за даними УЗД малого таза).

Умови для проведення лікувально-діагностичного вишкрібання матки: згода батьків неповнолітньої хворої, наявність анестезіологічної служби для адекватного знеболення, наявність інструментарію, що дозволяє провести вишкрібання зі збереженням цілісності дівочої пліви, що досягається правильним введенням відповідних інструментів у піхву пацієнтки, патогістологічне дослідження отриманого матеріалу.

Другим етапом лікування ПМК є формування менструального циклу, що відіграє важливу роль у попередженні подальших порушень менструальної функції: ліквідація етіологічних факторів, які сприяють виникненню пубертатних маткових кровотеч; нормалізація менструальної функції дівчини, що забезпечується призначенням медикаментозних засобів; дотримання режиму повноцінного харчування; загальнооздоровчі засоби; за наявності вторинної анемії – призначення залізовмісних засобів (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

Медикаменти, що застосовуються з метою нормалізації менструального циклу. Симптоматична терапія (протирецидивна терапія)

Фармакотерапевтична група засобів	Назва препарату	Спосіб застосування	Добова доза	Тривалість призначення
Вітаміни	Фолієва кислота	Пероральний	1 мг 3 рази	5–15-й день циклу
	Токоферолу ацетат	Пероральний	100 мг	16–28-й день циклу
	Аскорбінова кислота	Пероральний	50 мг 3 рази	16–28-й день циклу
Гомеопатичні препарати, що нормалізують менструальний цикл		Пероральний		3 міс

Протирецидивну терапію гормональними препаратами призначають протягом 2–3 менструальних циклів. Кількість циклів гормональної терапії залежить від загального стану дівчини, а також стану яєчників й ендометрія (за даними ультразвукового дослідження) (табл. 9.4). При цьому, якщо гормони призначалися на тлі гіперплазії ендометрія, то на час настання менструальноподібної реакції хворій рекомендується госпіталізація.

За наявності виражених гіперпластичних процесів ендометрія (аденоматозних поліпів) гестагени призначають з 5-го дня від проведеного лікувально-діагностичного вишкрібання по 25-й день менструального циклу протягом 3 міс з обов'язковим УЗД малого таза в динаміці лікування. При цьому особливу увагу пацієнток звертають на необхідність позачергового

УЗД при затримці менструації на 10 днів для своєчасного виявлення гіперплазії ендометрія. За даними УЗД ендометрія матки через 3 міс вирішується питання про подальше призначення гормональної терапії.

Таблиця 9.4

**Медикаменти, що застосовуються з метою гормональної корекції
(протирецидивна терапія)**

Фармакотерапевтична група засобів	Склад	Кількість діючої речовини в пігулці, мг	Добова доза (пігулки)	Тривалість призначення	
Гестаген	Дидрогестерон	10	2	16–25-й день	
	Норетистерону ацетат	5	1	16–25-й день	
Комбіновані естроген-гестагенні засоби (КОК)	Етинілестрадіол + Гестоден	0,05 0,075	1	5–25-й день	
	Етинілестрадіол + Дезогестрел	0,03 0,15	1	5–25-й день	
	Етинілестрадіол + Гестоден	0,02 0,075	1	5–25-й день	

Критеріями ефективності лікування пубертатних маткових кровотеч є нормалізація менструального циклу протягом року, відсутність рясних і тривалих кров'янистих виділень, а також больового синдрому під час місячних, відсутність патологічних змін з боку внутрішніх геніталій при ректоабдомінальному і ультразвуковому їх обстеженні.

Лікування порушень менструального циклу тривале. Починати його важливо в період статевого дозрівання, оскільки саме в цьому віці можна досягти максимального ефекту. Терапія, особливо в пубертатному періоді, викликає значні труднощі, тому що етіологія і патогенез захворювання не завжди до кінця з'ясовані. Для лікування порушень менструального циклу були запропоновані різноманітні методи терапії, які переважно можна поділити на негормональні та гормональні.

Стимулююча гормональна терапія серед дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу ефективна у 69 % хворих, що зумовлює необхідність призначення циклічної гормональної терапії, спрямованої на окремі ланки патогенезу захворювання, враховуючи весь комплекс патологічних змін в організмі дівчини-підлітка. Циклічна гормональна терапія спрямована на формування двох фаз менструального циклу: в першу фазу необхідно поступово насичувати організм естрогенами, у другу – призначати гестагени для отримання менструальноподібної реакції.

На сьогодні вже доведено, що використання різних видів естрогенів (естрадіолу валеріату, кон'югованих естрогенів і 17 β -естрадіолу), а також різні шляхи їх введення по-різному впливають на систему гомеостазу, метаболічні процеси і ліпідний обмін.

При пероральному введенні препаратів завдяки всмоктуванню в кишечнику створюється значно більша концентрація естрогенів у крові, що надходять до печінки через магістральні судини, ніж при дермальному застосуванні. Естрогени для перорального застосування в шлунково-кишковому тракті частково перетворюються в естрон, і в печінці відбувається його первинний метаболізм, тому необхідно застосовувати більш високі дози препаратів для досягнення терапевтичної концентрації.

Трансдермальне введення естрогенів виключає ефект первинного проходження через печінку, естрадіол затримується в підшкірній клітковині і вивільняється в системний кровообіг поступово, що зводить до мінімуму всі побічні дії. Враховуючи сказане вище, при розробці циклічної патогенетично обґрунтованої та безпечної терапії при аменореях у дівчат-підлітків більш доцільним вважають трансдермальне введення 17- β -естрадіолу у формі препарату естрожель.

Естрожель – це трансдермальна форма 17- β -естрадіолу у вигляді водно-спиртового гелю зі шпателем-дозатором. При цьому естрадіол надходить у підшкірну клітковину і вивільняється в системний кровотік поступово. Це дозволяє забезпечувати стабільну концентрацію гормону в плазмі крові без пікових концентрацій, характерних для перорального прийому. Дуже важливою перевагою трансдермального застосування є виключення ефекту первинного проходження через печінку. Не метаболізуючись у печінці, трансдермально введений естрадіол забезпечує фізіологічне співвідношення естрон/естрадіол, що відповідає фолікулярній фазі менструального циклу. Середня добова доза становить 2,5 г гелю (1,5 мг естрадіолу). Естрожель наносять на чисту шкіру живота, поперекової ділянки, плечей і передпліч 1 раз на день. Площа нанесення відповідає площі 1–2 долонь.

Для створення другої фази менструального циклу можливе використання різних препаратів гестагенної дії. Особливий інтерес викликає природний мікронізований утрожестан. Цей препарат, що застосовується як вагінально, так і перорально, повністю ідентичний ендogenous прогестерону. Він не затримує рідину в організмі, не призводить до збільшення маси тіла, що є перевагою при вживанні дівчатами-підлітками. Мікронізований прогестерон зв'язується тільки з прогестероновими рецепторами, внаслідок чого не виникає множинних побічних дій і він добре переноситься. У більшості випадків доза утрожестану становить 200–300 мг/доб (100 мг зранку не раніше ніж через годину після їжі та 100–200 мг у ввечері).

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАТЬ ПРИ САМОСТІЙНІЙ РОБОТІ

1. Чи є гістероскопія інформативним методом при обстеженні жінок з дисфункціональною матковою кровотечею?
 1. Так.
 2. Ні.
2. Чи показана лапароскопія при дисфункціональних маткових кровотечах?
 1. Ні.
 2. Так.
 3. Залежить від віку жінки.
3. Про що свідчить монотонна базальна температура нижче 37 °С протягом менструального циклу?
 1. Нормальний двофазний цикл.
 2. Двофазний цикл з недостатністю другої фази.
 3. Двофазний цикл з недостатністю першої фази.
 4. Однофазний ановуляторний цикл.
4. Базальна температура характеризується великими розмахами, немає піднесення у другій фазі. Про що це свідчить?
 1. Ановуляторний цикл з гіперестрогенією.
 2. Двофазний цикл з недостатністю жовтого тіла.
 3. Ановуляція з естрогенною недостатністю.
5. Рівень прогестерону в організмі при тривалій персистенції фолікула:
 1. Підвищений.
 2. Не змінений.
 3. Знижений.
6. Рівень естрогенів в організмі при короткочасній персистенції фолікула:
 1. Нормальний.
 2. Знижений.
 3. Підвищений.
7. Які зміни відбуваються у ендометрії при тривалій персистенції і атрезії фолікулів?
 1. Гіперпластичні процеси.
 2. Гіпопластичні процеси.
 3. Секреторна трансформація.
8. Рівень естрогенів в організмі при тривалій атрезії фолікула:
 1. Постійно знижений.
 2. Не змінюється.
 3. Підвищений.
 4. Періодично знижений.
 5. Періодично підвищений.
9. За своїм характером ювенільні кровотечі частіше є:
 1. Циклічними.
 2. Ациклічними.
10. Овуляторні кровотечі:
 1. Пов'язані з атрезією фолікула.
 2. Пов'язані з персистенцією фолікула.
 3. Не пов'язані з персистенцією жовтого тіла.
 4. Пов'язані з передчасною інволюцією жовтого тіла.
11. Вміст прогестерону у крові при персистенції жовтого тіла:
 1. Нормальний.
 2. Знижений.
 3. Підвищений.
12. Чи залишається підвищеною базальна температура при тривалій персистенції жовтого тіла і кровотечі?
 1. Так.
 2. Ні.

- 13.** Вміст естрогенів у крові при вкороченні лютеїнової фази:
 1. *Нормальний.* 2. *Знижений.* 3. *Підвищений.*
- 14.** Яке з тверджень є невірним відносно гормонального гомеостазу?
 1. *Може проводитися як естрогенами, так і гестагенами.*
 2. *Може проводитися синтетичними прогестинами.*
 3. *Може проводитися у будь-якому віковому періоді.*
 4. *Може проводитися прогестероном і андрогенами.*
- 15.** Ановуляторні дисфункціональні маткові кровотечі:
 1. *Не пов'язані з персистенцією фолікула.*
 2. *Пов'язані з атрезією фолікула.*
 3. *Пов'язані з персистенцією жовтого тіла.*
 4. *Пов'язані з передчасною інволюцією жовтого тіла.*
- 16.** Вміст естрогенів у крові при персистенції жовтого тіла:
 1. *Нормальний.* 2. *Знижений.* 3. *Підвищений.*
- 17.** Чи можуть виникати вторинні гормональні зміни у результаті перенесених запальних процесів?
 1. *Так.* 2. *Ні.*
- 18.** Які зміни спостерігаються у яєчниках при тривалій атрезії фолікулів?
 1. *Змін не відбувається.*
 2. *Виникають дрібні множинні кістозні включення.*
 3. *Виникають кістозні включення розміром 2 см та більше.*
- 19.** При персистенції фолікула порушення менструального циклу проявляються як:
 1. *Олігоменорея.* 2. *Гіпоменорея.* 3. *Гіперполіменорея.*
- 20.** Чи може бути проліферація ендометрія або залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія при ювенільних кровотечах?
 1. *Так.* 2. *Ні.*
- 21.** Чи може гіперпродукція пролактину призводити до аменореї?
 1. *Так.* 2. *Ні.* 3. *Так, тільки до первинної.*
- 22.** Дисфункціональні маткові кровотечі частіше пов'язані з:
 1. *Овуляторним менструальним циклом.*
 2. *Оновуляторним менструальним циклом.*
- 23.** Чи можуть виникати дисфункціональні маткові кровотечі через неправильне положення матки?
 1. *Так.* 2. *Ні.*
- 24.** Чи спостерігаються дисфункціональні маткові кровотечі при пухлинах гіпофіза?
 1. *Так.* 2. *Ні.*
- 25.** Чи можуть бути пухлини яєчників етіологічним фактором дисфункціональних маткових кровотеч?
 1. *Так.* 2. *Ні.*

- 26.** Дисфункціональні маткові кровотечі:
1. Складають 30–35 % всіх гінекологічних захворювань.
 2. Найчастіше пов'язані зі структурними змінами у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–матка.
 3. Найчастіше виникають у періоді статевого дозрівання і клімактеричному періоді.
- 27.** Що найчастіше є причиною дисфункціональних маткових кровотеч у ювенільному періоді?
1. Персистенція чи атрезія фолікула.
 2. Персистенція жовтого тіла.
 3. Пухлина яєчника.
- 28.** При якому захворюванні має місце гіпоталамічна аменорея?
1. Синдром Шихана.
 2. Синдром Шерешевського-Тернера.
 3. Хвороба Іценко-Кушинга.
 4. Синдром Кіарі-Фроммеля.
 5. Хвороби Симондса.
- 29.** Який з вітамінів входить у схему комплексного лікування альгоменореї?
1. С.
 2. РР.
 3. В1.
 4. Е.
 5. А.
- 30.** Які з перерахованих методів сприяють дозріванню фолікула і овуляції?
1. Вагінальні радонові зрошування.
 2. Електрофорез з йодистим калієм.
 3. Ендоназальний електрофорез з вітаміном В6.
 4. Електрофорез гіалуронідази.
- 31.** Що є найбільш частою причиною передчасної статевої зрілості?
1. Синдром полікістозних яєчників.
 2. Фемінізуюча мезенхімома яєчників.
 3. Гіперплазія надниркових залоз.
 4. Гіпопітуїтаризм.
 5. Гіпотиреоїдизм.
- 32.** Що не може бути причиною рецидиву клімактеричних кровотеч?
1. Неправильний вибір дози гормональних препаратів.
 2. Індивідуальна реакція на гормональні препарати.
 3. Органічна патологія матки і яєчників.
 4. Гіперпролактинемія.
- 33.** Клімактеричний синдром:
1. Не супроводжується порушеннями діяльності серцево-судинної системи.
 2. Вкрай рідко мають місце зміни функції щитоподібної залози.
 3. Його виникнення не пов'язане з порушеннями функції яєчників.
 4. Відзначається у 50–70 % жінок відповідного віку.
- 34.** При полікістозі яєчників:
1. Підвищений рівень ФСГ.
 2. Підвищений рівень ЛГ.
 3. Підвищений рівень ФСГ та ЛГ.
 4. Не підвищений рівень ФСГ та ЛГ.
- 35.** Частота передменструального синдрому становить:
1. 0,1–0,7 %.
 2. 1–8 %.
 3. 28–45 %.
 4. 80–90 %.

- 36.** Для синдрому Штейн-Левенталя характерним є:
1. Виникнення у віці 30–35 років.
 2. Підвищення у сечі фракції 17-КС.
 3. Рідко виникає ожиріння.
 4. Негативна проба з хоріонічним гонадотропіном.
- 37.** Чи показано при лікуванні дисфункціональних маткових кровотеч у клімактеричному періоді застосування андрогенів?
1. Так.
 2. Ні.
- 38.** Для синдрому полікістозних яєчників характерно:
1. Виникнення після 45 років.
 2. Відсутність порушень менструального циклу.
 3. Велика кількість вагітностей у анамнезі.
 4. Безпліддя.
- 39.** Гірсутизм у жінок виникає у всіх випадках, крім:
1. Синдром склерокістозних яєчників.
 2. Аденобластома.
 3. Хвороба Шредера.
 4. Пухлина надниркових залоз.
 5. Аденогенітальний синдром.
- 40.** Що призначать хворій при встановленні діагнозу "аденогенітальний синдром"?
1. Естрогени та прогестерон.
 2. Гестагени.
 3. Синтетичні прогестини.
 4. Глюкокортикоїди.
- 41.** Як правильно називаються гормони, які виробляє гіпофіз?
1. ФСГ, АКТГ, КГ.
 2. ЛГ, КГ, ФСГ.
 3. ФСГ, ЛГ.
- 42.** Яка фаза є найтривалішою у матковому циклі?
1. Десквамації.
 2. Регенерації.
 3. Проліферації.
 4. Секреції.
- 43.** Що не є ознакою фізіологічного менструального циклу?
1. Тривалість його 23 дні.
 2. Кількість втраченої крові 100–150 мл.
 3. Болючість менструації.
 4. Тривалість менструації 3 дні.
- 44.** Піковий рівень прогестерону:
1. У першій фазі менструального циклу.
 2. У середині менструального циклу.
 3. У другій фазі менструального циклу.
 4. Під час менструації.
- 45.** Чи стимулює серотонін продукцію пролактину?
1. Так.
 2. Ні.
- 46.** Чи залежить екскреція 17-КС від фази менструального циклу?
1. Так.
 2. Ні.

47. Де в організмі жінки виробляються андрогени?

1. Аденогіпофіз. 3. Яєчники і надниркові залози.
2. Наднирники.

48. При якому захворюванні наявна гіпоталамічна аменорея?

1. Синдром Шихана. 4. Синдром Кіарі-Фроммеля.
2. Синдром Шерешевського-Тернера. 5. Хвороба Сімондса.
3. Хвороба Іценко-Кушинга.

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	1	4	1	3	3	1	1	2	4	3	1	2	3	2	1
17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	2	3	1	1	2	2	1	2	3	1	4	4	3	2	4
33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
4	1	3	2	1	4	3	4	3	4	3	3	2	1	3	4

ЛІТЕРАТУРА

1. Браян А. Магован, Оуен Філіп, Томсон Ендрю. Клінічне акушерство та гінекологія. 4-е вид. Київ : Медицина, 2021. 454 с.

2. Комісаренко Ю. І., Михальчишин Р. П. Ендокринологія. 5-те вид. Вінниця : Нова книга, 2020. 536 с.

3. Гінекологія : підручник / Н. П. Бондаренко, О. А. Бурка, І. Б. Венцківська та ін. ; за ред. Б. М. Венцківського та ін. Київ : Медицина, 2012. 352 с.

4. Гістологія. Цитологія. Ембріологія / за ред. О. Д. Луцика. Вінниця : Нова книга, 2018. 592 с.

5. Степаненко О. Ю., Мар'єнко Н. І. Гістологія, цитологія та ембріологія : атлас гістологічних зображень з описами (двомовне укр.-англ. вид.). Київ : Медицина, 2024. 327 с.

6. Ліхачов В. К. Гінекологія : підручник. 2-ге вид., оновл. Вінниця : Нова книга, 2021. 680 с.

7. Пирогова В. І., Булавенко О. В. Гінекологія. Вінниця : Нова книга, 2022. 400 с.

8. Акушерство та гінекологія: нац. підручник : у 4 т. Т. 3: Неоперативна гінекологія / В. М. Запорожан, І. Б. Вовк, І. Ю. Гордієнко та ін. ; за ред. В. М. Запорожана. Київ : ВСВ "Медицина", 2014. 928 с.

9. Акушерство та гінекологія : нац. підручник : у 4 т. Т. 4: Оперативна гінекологія / В. М. Запорожан, І. Ф. Татарчук, І. З. Гладчук та ін. ; за ред. В. М. Запорожана. Київ : ВСВ "Медицина", 2013. 704 с.

10. Роджер П. Сміт. Акушерство та гінекологія за Неттером. Пер. 4-го вид. Київ : Медицина, 2024. 720 с.

11. Джон Е. Голл, Майкл Е. Голл. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом : підручник : у 2 т. Пер. з англ. 14-го вид. Київ : Медицина, 2022. Т. 2. 584 с.

12. Корнієвський Ю. І., Богуславська Н. Ю., Круть Ю. Я., Корнієвська В. Г. Фітотерапія в акушерстві та гінекології : навч. посібник. Запоріжжя, 2014. 337 с.

13. Войцех Павліна, Майкл Г. Росс. Гістологія : підручник і атлас. З основами клітинної та молекулярної біології : у 2 т. Пер. з англ. 8-го вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 1. 462 с.

14. Войцех Павліна, Майкл Г. Росс. Гістологія : підручник і атлас. З основами клітинної та молекулярної біології : у 2 т. Пер. з англ. 8-го вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 2. 624 с.

15. Ендокринологія / П. М. Боднар та ін. ; за ред. Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. Вінниця : Нова книга, 2020. 536 с.

16. Болотна М. А., Бойко В. І., Бабар Т. В. Акушерство та гінекологія : навч. посіб. Суми : СумДУ, 2018. 307 с.

17. Акушерство і гінекологія : підручник : у 2 кн. Кн. 2. Гінекологія / В. І. Грищенко, М. О. Щербина, Б. М. Венцківський та ін. ; за ред. В. І. Грищенко та ін. ; 4-е вид. стер. Київ : Медицина, 2020. 424 с.

18. Медицина за Девідсоном: принципи і практика : у 3 т. / за ред. Стюарта Г. Ралстона, Яна Д. Пенмана, Марка В. Дж. Стрекена, Річарда П. Гобсона. 23-є вид. Київ : Медицина, 2021. Т. 3. 664 с.

19. Сексуальне здоров'я жінки: функція і дисфункція : посібник / Б. М. Ворнік, Т. Ф. Татарчук, О. В. Грищенко та ін. Київ : Медицина, 2023. 231 с.

20. Фізіологія / В. Г. Шевчук та ін. Вінниця : Нова книга, 2021. 448 с.

21. Горбань Н. Є., Вовк І. Б., Гойда Н. Г., Линчак О. В. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019. № 3. С. 77–83. DOI: 10.11603/1681-2786.2019.3.10596.

Навчальне видання

Щербаков Андрій Юрійович

Шаповал Дмитро Миколайович

РОЗЛАДИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

***Навчально-методичний посібник
для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології
лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю,
загальної практики – сімейної медицини***

Відповідальний за випуск А. Ю. Щербаков



Редактор М. В. Тарасенко
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 5,1. Зам. № 25-62.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.