

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА
АКАДЕМІЯ

**ДІАГНОСТИКА
АКУШЕРСЬКОЇ ТА ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ
ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ**

За редакцією доктора медичних наук,
професора В.К.Ліхачова

Вінниця - 2019

УДК 618-07:612.018
ББК 57.1я73

Рекомендовано Вченою радою Української медичної стоматологічної академії як навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України (протокол засідання Вченої ради УМСА №9 від 15.05.2019 року).

Колектив авторів: Ліхачов В.К., Добровольська Л.М., Тарановська О.О.,
Макаров О.Г., Ващенко В.Л., Шиманська Я.В.

Рецензенти:

О.В.Кравченко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»;

А.Н.Гайструк, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;

Л.Є.Бобирьова, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами Української медичної стоматологічної академії

Л65 Діагностика акушерської та гінекологічної ендокринної патології: Навчальний посібник / [Ліхачов В.К., Добровольська Л.М., Тарановська О.О., Макаров О.Г., Ващенко В.Л., Шиманська Я.В.]; за ред. В.К.Ліхачова. – Вінниця, 2019. – 163 с.

Навчальний посібник підготовлено з урахуванням останніх досягнень доказової медицини в області гормональної діагностики найбільш розповсюджених гормонозалежних захворювань в акушерстві і гінекології. Висвітлені питання регуляції діяльності жіночої репродуктивної системи. Дана характеристика основних гормонів, що впливають на її роботу; описані біологічні властивості цих гормонів, їх референтна значимість і показання до визначення. Детально викладені інші методи гормональної діагностики, в т. ч. проби із лікарськими препаратами для оцінки діяльності різноманітних рівнів репродуктивної системи жінки. Докладно наведені зміни гормонального фону при актуальній гінекологічній і акушерській патології: порушеннях менструального циклу, полікістозних яєчниках, ендометріозі, ендокринному безплідді, міомі матки, гіперпластичних процесах ендометрія і молочної залози; невиношування вагітності, плацентарної недостатності, трофобластичної хвороби; описані методи гормонодіагностики ранніх термінів вагітності і біохімічних маркерів генетичного ризику внутрішньоутробної патології плоду. Посібник містить запитання та завдання, а також ситуаційні задачі, що дозволяють ефективніше опрацювати навчальний матеріал у процесі самостійної роботи.

Навчальний посібник рекомендується для лікарів-інтернів акушерів-гінекологів і лікарів-курсантів закладів (факультетів) післядипломної освіти.

УДК 618-07:612.018
ББК 57.1я73

ЗМІСТ

Вступ.....	6
Список скорочень.....	7
Розділ 1. Регуляція репродуктивної функції жінок.....	9
1.1. Фізіологія репродуктивної системи.....	9
1.2. Нейрогуморальна регуляція менструального циклу.....	18
Розділ 2. Лабораторне визначення і характеристика гормонів, що впливають на функціонування жіночої репродуктивної системи.....	23
2.1. Гормони передньої долі гіпофізу.....	23
2.1.1. Фолікулостимулюючий гормон..	23
2.1.2. Лютеїнізуючий гормон.....	25
2.1.3. Пролактин.....	27
2.1.4. Соматотропний гормон.....	28
2.1.5. Тиреотропний гормон.....	29
2.1.6. Адренкортикотропний гормон.....	30
2.2. Гормони яєчників.....	31
2.2.1. Естрогенні гормони.....	31
2.2.2. Прогестерон.....	33
2.2.3. Тестостерон.....	35
2.2.4. Інгібін.....	36
2.2.5. Антимюллерів гормон.....	37
2.3. Гормони наднирників.....	38
2.3.1. Кортизол.....	38
2.3.2. Дегідроепіандростерон.....	40
2.3.3. Альдостерон.....	41
2.4. Гормони щитоподібної залози.....	42
2.4.1. Трийодтиронін.....	42
2.4.2. Тироксин.....	43
2.5. Гормони фетоплацентарного комплексу і специфічні білки вагітності.....	45
2.5.1. Естріол.....	45
2.5.2. Хоріонічний гонадотропін людини.....	46

2.5.3.	Протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю.....	48
2.5.4.	Альфа-фетопротеїн.....	49
2.5.5.	Плацентарний лактоген.....	50
Розділ 3.	Інші методи гормонодіагностики в акушерстві і гінекології.....	55
3.1.	Загальне клінічне дослідження.....	55
3.2.	Тести функціональної діагностики.....	58
3.3.	Функціональні проби з лікарськими препаратами.....	61
3.3.1.	Проби для встановлення рівня ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи.....	61
3.3.2.	Проба для оцінки здатності яєчників відповідати на дію гонадотропінів.....	62
3.3.3.	Проби для виявлення форми аменореї (яєчничкової або маткової).....	62
3.3.4.	Проби для оцінки секреції пролактину.....	63
3.3.5.	Проби для виявлення джерела гіперандрогенемії.....	64
3.4.	Експрес-тести.....	65
3.5.	Терміни визначення гормонів в залежності від фаз МЦ.....	66
3.6.	Інструментальні методи обстеження в гінекологічній ендокринології.....	68
3.6.1.	Ультразвукове обстеження.....	68
3.6.2.	Рентгенологічне обстеження....	69
3.6.3.	Гістероскопія.....	69
3.6.4.	Лапароскопія.....	70
3.6.5.	Оцінки мінеральної щільності кісткової тканини.....	70
3.6.6.	Гістологічне дослідження ендометрія.....	71
3.7.	Оцінка оваріального резерву.....	71

Розділ 4. Спеціальна гормонодіагностика в гінекології..	75
4.1. Аменорея.....	75
4.2. Аномальні маткові кровотечі.....	82
4.3. Альгодисменорея.....	93
4.4. Передменструальний синдром.....	97
4.5. Полікістозні яєчники.....	99
4.6. Ендометріоз.....	104
4.7. Ендокринне безпліддя.....	108
4.8. Клімактерій.....	112
4.9. Лейоміома матки.....	116
4.10. Гіперпластичні процеси ендометрія.....	123
4.11. Дигормональні гіперплазії молочних залоз (мастопатії).....	132
4.12. Гіперпролактинемія.....	139
Розділ 5. Спеціальна гормонодіагностика в акушерстві...	147
5.1. Діагностика вагітності ранніх термінів.....	147
5.2. Невиношування вагітності	148
5.3. Гестаційна трофобластична хвороба..	155
5.4. Плацентарна недостатність.....	161
5.5. Біохімічні маркери генетичного ризику.....	163
Відповіді до ситуаційних задач.....	168
Посилання.....	169

Вступ

В останні роки в ендокринній гінекології досягнуті значні успіхи, зумовлені прогресом в області сучасної діагностики найбільш розповсюджених гормонозалежних захворювань. Доказовою медициною накопичені багаточисельні наукові факти, що поглиблюють та розширюють наші уявлення про патологію та патогенез цих захворювань. Впровадження доступних методів діагностики рівня гормонів в крові жінок, вивчення ролі специфічних гормональних рецепторів, виконання функціональних гормональних проб, сучасні інструментальні методи обстеження (УЗД, гістеро- та лапароскопія, оцінка мінеральної щільності кісткової тканини), визначення оваріального резерву визначили нові підходи до діагностики та терапії в гінекологічній та акушерській ендокринній патології: порушення менструального циклу, полікістозі яєчників, ендометріозі, ендокринному неплідді, міомі матки, гіперпластичних процесах ендометрію і молочної залози, невиношуванні вагітності, плацентарній недостатності, трофобластичній хворобі. Прогрес в області клінічної фармакології дозволяє застосовувати нові форми гормональних препаратів.

При написанні даного посібника ми поставили задачу надати читачу стисло викладені сучасні уявлення про етіологію і патогенез наведених гормонозалежних захворювань, а також конкретні рекомендації по їх діагностиці. Ми сподіваємось, що у практичного лікаря, який відкриє наш посібник, виникатиме мінімальна потреба звертатись до інших літературних джерел. Ця надія спирається на достатньо вичерпні характеристики основних гормонів жіночого організму, наведені дані про їх референтні значення і показання до визначення; детальне викладення інших методів гормональної діагностики, в тому числі традиційних.

Сподіваємось також, що наш посібник дозволить лікарям підвищити якість лікувально-профілактичної допомоги жінкам.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

11-дезоксиг-КР	11- дезоксикортизол
17- КС	17- кетостероїди
17- ОКС	17-оксикортикостероїди
17- ОНП	17- гідроксипрогестерон
АКТГ	адренокортикотропний гормон
АМГ	антимюллерів гормон
ХПКЯ	хвороба полікістозних яєчників
ВВР	врожені вади розвитку
ГнРГ	гонадотропін - релізінг - гормон
ГЗСС	глобулінів'язуючі статеві стероїди
ГФР	Гепаринзв'язуючий фактор росту
ДГЕА	дегідроепіандростерон
ДГЕА - С	дегідроепіандростерон сульфат
ДМК	дисфункціональні маткові кровотечі
ЕФР	епідермальний фактор росту
ІМТ	індекс маси тіла
ІІФР	інсуліноподібний фактор росту
КРГ	кортико-релізінг гормон
КР	кортизол
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛМ	лейоміома матки

МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
МЦ	менструальний цикл
НЛФ	недостатність лютеїнової фази
ОР	оваріальний резерв
ПГ	прогестерон
ПН	плацентарна недостатність
ПРЛ	пролактин
РЕ	рецептори естрогенів
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
СТГ	соматотропний гормон
ТС	тестостерон
ТТГ	тиреотропний гормон
ТФР	трансформуючий фактор росту
ФПК	фетоплацентарний комплекс
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	хоріонічний гонадотропін людини
ХНН	хронічна ниркова недостатність
ЩЗ	щитоподібна залоза
β-ХГЛ	β – субодиниця ХГЛ
E₁	естрон
E₂	естрадіол
E₃	естріол
T₃	трийодтиронін
T₄	тироксин
Pg	простогландини

РОЗДІЛ 1

РЕГУЛЯЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНКИ

Менструальний цикл (МЦ) – комплекс складних біологічних процесів, циклічно протікаючих в організмі жінки, який характеризується змінами в більшості в репродуктивній системі і призначений для забезпечення зачаття і розвитку вагітності. Найяскравішим зовнішнім проявом МЦ являється менструація.

Менструація – циклічно недовготривала маткова кровотеча, виникаюча в результаті відторгнення функціонального шару ендометрія в кінці двофазного менструального циклу. Перший день менструації приймають за перший день менструального циклу. Тривалість менструального циклу становить час між першими днями двох останніх менструацій і коливається в нормі від 21 до 35 днів, в середньому – 28 днів; тривалість менструації складає 2–7 днів; об'єм крововтррати – 40–150 мл.

1.1. Фізіологія репродуктивної системи жінки

Нейрогуморальна регуляція репродуктивної системи організована по ієрархічному принципу. В ній виділяють п'ять рівнів, кожний із яких регулюється вищележачими структурами по механізму зворотнього зв'язку: кора головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз, яєчники, матка і інші тканини-мішені для статевих гормонів.

Кора головного мозку

Вищим рівнем регуляції являється кора головного мозку: спеціалізовані нейрони отримують інформацію про стан внутрішнього і зовнішнього середовища, преретворюють її в нейрогуморальні сигнали, які через систему нейротрансмітерів поступають в нейросенсорні клітки гіпоталамуса. Функцію нейротрансмітерів виконують катехоламіни – дофамін і норадреналін, індоли – серотонін.

Дофамін, норадреналін і серотонін виконують контроль над гіпоталамічними нейронами, що секретують гонадотропін-рилізінг гормон (ГнРГ): дофамін – підтримуючу секрецію ГнРГ в аркуатних ядрах, а також гальмує виділення аденогіпофізом пролактину; норадреналін регулює передачу імпульсів в пребіотичні ядра

гіпоталамуса і стимулює овуляторний викид ГнРГ; серотонін контролює циклічну секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Опіоїдні пептиди подавляють секрецію ЛГ, пригнічують стимулюючу дію дофаміну, а їх антагоніст налоксон викликає різке підвищення рівня ГнРГ.

Г і п о т а л а м у с

Гіпоталамус являється одним із основних утворень мозку, що бере участь в регуляції вегетативних, вісцеральних, трофічних і нейроендокринних функцій. Ядра гіпофізіотропної зони гіпоталамуса (супраоптичні, паравентрикулярні, аркуатні і вентромедіальні) виробляють нейросекрети з протилежним фармакологічним ефектом: ліберини (рилізинг–гормони), що звільняють тропні гормони в передній долі гіпофізу, і статини, інгібуючі їх виділення.

В теперішній час відомо 7 рилізінг–гормонів (РГ): гонадотропний РГ (ГнРГ), пролактин – РГ, тиреотропний РГ, аденокортикотропний РГ, соматотропний РГ, меланотропний РГ, ліпотропний РГ і три статина: меланотропний інгібуючий гормон, соматотропний інгібуючий гормон, пролактин–інгібуючий гормон.

ГнРГ (стимулює вироблення ФСГ і ЛГ в гіпофізі) вивільнюється в порталний кровоток в пульсуючому (цирхоральному) режимі – 1 раз в 60–90 хв. Частота викиду ГнРГ генетично запрограмована. Протягом менструального циклу він змінюється в невеликих межах: максимальну частоту реєструють в преовуляторному періоді, мінімальну – у II фазі циклу.

Г і п о ф і з

Базофільні клітини аденогіпофізу (гонадотропоцити) виділяють гормони – гонадотропіни, що приймають безпосередню участь в регуляції менструального циклу; до них відносяться: фолітропін, або фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і лютропін, або лютеїнізуючий гормон (ЛГ). Група ацидофільних клітин передньої долі гіпофізу – лактотропоцити – продукують пролактин (ПРЛ). Секреція пролактину має циркадний ритм виділення.

Тонічне виділення гонадотропофінів сприяє розвитку фолікулів і продукції ними естрогенів; циклічно – забезпечує зміну фаз низької і високої секреції гормонів і, втому числі, їх преовуляторний пік [3].

Біологічна дія ФСГ: стимулює ріст і дозрівання фолікулів,

проліферацію клітин гранульози; індукує утворення рецепторів ЛГ на поверхні клітин гранульози; підвищує рівень ароматаз в дозріваючому фолікулі.

Біологічна дія ЛГ: стимулює синтез андрогенів (попередників естрогенів) в тека-клітинах; активує дію простагландинів і протеолітичних ферментів, які призводять до потоншення і розриву фолікула; викликають лютеїнізацію клітин гранульози (утворення жовтого тіла); за участю ПРЛ контролює синтез прогестерону в клітинах жовтого тіла.

Біологічна дія ПРЛ: стимулює ріст молочних залоз і регулює лактацію; володіє жиромобілізуючим і гіпотензивним ефектом; в підвищених кількостях інгібує ріст і дозрівання фолікула; бере участь в регуляції ендокринної функції жовтого тіла.

Яєчники

Дві основні функції: генеративна і ендокринна.

Генеративна функція яєчників

характеризується циклічним виділенням яйцеклітини, здатної до зачаття, дозріванням фолікула, овуляцією і забезпеченням секреторних перетворень в ендометрії, необхідних для сприйняття заплідненої яйцеклітини. Яєчниковий цикл складається із двох фаз – фолікулінової і лютеїнової. Пеша фаза закінчується овуляцією, друга починається після овуляції і закінчується менструацією. Фолікул і жовте тіло – залози внутрішньої секреції.

Дозрівання фолікула

Основною морфофункціональною одиницею яєчників являється фолікул. Міжнародна гістологічна класифікація (1994) виділяє 4 типи фолікулів: примордіальні, первинні, вторинні (антральні, порожнисті) і зрілі (преовуляторні, граафові).

Примордіальні фолікули утворюються на п'ятому місяці внутрішньоутробного розвитку плоду (в результаті мейозу в них міститься гаплоїдний – одинарний - набір хромосом) і продовжують існувати все життя жінки аж до настання менопаузи. До моменту народження дівчинки в обох яєчниках міститься біля 300–500 тис. примордіальних фолікулів. В подальшому їх число різко знижується і до 40 років внаслідок фізіологічної атрезії становить біля 40–50 тис. Примордіальний фолікул складається із яйцеклітини, оточеної одним рядом фолікулярного епітелія; діаметр його не перевищує 50 мкм.

Первинний фолікул характеризується посиленням

розмноженням фолікулярного епітелія, клітини якого утворюють зернистий (гранульозний) шар. Секрет, що виділяється клітинами цього шару, накопичується в міжклітинному просторі. Величина яйцеклітини поступово збільшується до 55–90 мкм в діаметрі.

Для *вторинного (антрального) фолікула* характерно розтягнення рідиною його стінок; овоцит в цьому фолікулі вже не збільшується (діаметр його складає 100–180 мкм), однак діаметр самого фолікула збільшується і становить 20–24 мм.

В *зрілому (преовуляторному) фолікулі* яйцеклітина, вміщена в яйценосний горбик, покрита прозорою оболонкою, на якій зернисті клітини розташовуються в радіальному напрямі і утворюють променистий вінець.

Овуляція – розрив зрілого фолікула з виходом яйцеклітини, оточеної променистим вінцем, в черевну порожнину, а в подальшому - в ампулярний відділ маткової труби.

У здорової жінки протягом менструального циклу дозріває один фолікул (рідко – два), причому за весь репродуктивний період овулує біля 400 яйцеклітин, решта овоцитів піддається атрезії. Життєздатність яйцеклітини зберігається до 48 годин.

Лютеїнізація представляє собою специфічні претворення фолікула в постовуляторному періоді. В результаті лютеїнізації (зафарбовування в жовтий колір внаслідок накопичення ліпохромного пігменту – лютеїну), розмноження і розростання клітин зернистої мембрани фолікула, що прооволовав, формується жовте тіло. Якщо запліднення невідбувається, жовте тіло існує 12–14 днів, а потім зазнає зворотнього розвитку.

Гормональна функція яєчників. Клітини гранульозної мембрани, внутрішньої оболонки фолікула і жовтого тіла в період свого існування виконують функцію залози внутрішньої секреції і синтезують три основних типи стероїдних гормонів – естрогени, гестагени, андрогени.

Естрогени секретуються в фолікулі клітинами зернистої мембрани, внутрішньої оболонки і, в меншій мірі, інтерстиціальними клітинами. В незначній кількості естрогени утворюються в жовтому тілі і кірковому шарі наднирників; у вагітних – в плаценті. Основні естрогени яєчника: естрон, естрадіол і естріол (здебільшого синтезують перші два гормони). Активність 0,1 мг естрона прийнята за 1 МО естрогенної активності. По тесту Аллена і Дойзі (найменшу кількість препарату, що викликає тічку у кастрованих мишей) найбільшою активністю володіє естрадіол, далі

естрон і естріол (співвідношення 1 : 7 : 100).

Метаболізм естрогенів. Естрогени циркулюють в крові у вільному і зв'язаному з білком (біологічно неактивному) виді. В печінці естрогени інактивуються шляхом утворення парних з'єднань з сіркою і глюкуроновою кислотами, які виводяться нирками.

Вплив естрогенів на організм:

- вегетативний вплив (чітко специфічно) – естрогени стимулюють розвиток вторинних статевих ознак, викликають проліферацію ендометрія і епітелія піхви, покращують кровопостачання матки, сприяють розвитку вивідної системи молочних залоз;
- генеративний вплив (менше специфічно) – естрогени підготовлюють яєчники до впливу гонадотропних гормонів, стимулюють трофічні процеси в період дозрівання фолікула, сприяють формуванню і росту гранульоzi, розвитку яйцеклітини і жовтого тіла;
- загальний вплив (неспецифічно) – естрогени в фізіологічній кількості стимулюють ретикулоендотеліальну систему, посилюють вироблення антитіл і активність фагоцитів, затримуть в м'яких тканинах азот, в кістках – кальцій, фосфор. Викликають збільшення концентрації глікогену, фосфору, креатиніну, заліза і міді в крові і м'язах; знижують вміст холестерину і загального жиру в печінці і крові, прискорюють синтез вищих жирних кислот [2].

Гестагени секретуються лютеїновими клітинами жовтого тіла і клітинами гранульоzi і оболонки фолікула, а також кірковою речовиною наднирників і плацентою. Основний гестаген яєчників – прогестерон. Крім прогестерону яєчники синтезують 17 α -окси-прогестерон, D₄-прегненол-20 α -ОН-3, D₄-прегненол-20 β -ОН-3.

Ефекти гестагенів:

- вегетативний вплив – гестагени після попередньої естрогенної стимуляції подавляють проліферацію ендометрія, викликану естрогенами, здійснюють секреторні перетворення в ендометрії; при заплідненні яйцеклітини подавляють овуляцію, перешкоджають скороченню матки («протектор» вагітності), сприяють розвитку альвеол в молочних залозах;

- генеративний вплив – гестагени в малих дозах стимулюють секрецію ФСГ, в великих – блокують виділення як ФСГ, так і ЛГ; викликають збудження терморегулюючого центру, локалізованого в гіпоталамусі, що проявляється підвищенням базальної температури;
- загальний вплив – гестагени в фізіологічних умовах зменшують вміст амінного азоту в плазмі крові, збільшують екскрецію амінокислот, підсилюють виділення шлункового соку, гальмують виділення жовчі.

Андрогени секретуються клітинами внутрішньої оболонки фолікула, інтерстиціальними клітинами (в незначній кількості) і клітинами сітчастої зони кіркової речовини наднирників (основне джерело у жінок). Основні андрогени яєчників – андростендіон і дегідроепіандростерон, в малих дозах синтезуються тестостерон і епітестостерон.

Специфічна дія андрогенів на репродуктивну систему залежить від величини їх секреції:

- вірильний ефект – великі дози андрогенів викликають гіпертрофію клітора, оволосіння за чоловічим типом, розростання перстнеподібного хряща, появу акне;
- гонадотропний ефект – малі дози андрогенів стимулюють секрецію гонадотропних гормонів, сприяють росту і дозріванню фолікула, овуляції, лютеїнізації;
- антигонадотропний ефект – високий рівень концентрації андрогенів в преовуляторному періоді подавляє овуляцію і в подальшому викликає атрезію фолікула;
- естрогенний ефект – в малих дозах викликають проліферацію ендометрія і епітелія піхви;
- антиестрогенний ефект – великі дози андрогенів блокують процеси проліферації в ендометрії;
- загальний вплив – виражена анаболічна активність, посилення синтезу білка; затримка в організмі азоту, натрію і хлору. Прискорення росту кісток і окостеніння епіфізарних хрящів, збільшення кількості еритроцитів і гемоглобіна.

Інші гормони яєчників: **інгібін В**, що синтезується зернистими клітинами фолікула, чинить гальмуючий вплив на синтез ФСГ; **окситоцин** (виявлений в фолікулярній рідині і жовтому тілі) – володіє лютеолітичним впливом, сприяє регресу жовтого тіла;

релаксин, утворюється в клітинах гранульози і в жовтому тілі, сприяє овуляції, розслабляє міометрій.

М а т к а

В міометрії і ендометрії спостерігаються цикличні зміни, що відповідають фолікуліновій і лютеїновій фазам в яєчниках. Для фолікулінової фази характерна гіпертрофія клітин м'язового шару матки, для лютеїнової – їх гіперплазія. Функціональні зміни в ендометрії відображаються послідовною зміною стадій регенерації, проліферації, секреції, десквамації (менструації).

Фаза регенерації (3–4-й день МЦ) коротка, характеризується регенерацією функціонального шару ендометрія із клітин базального шару. Після закінчення менструації товщина ендометрія складає 1–2 мм. Ендометрій складається практично тільки із базального шару. Залози вузькі, прямі і короткі, вистелені низьким циліндричним епітелієм. Епітелізація ранньової поверхні відбувається із крайових відділів залоз базального шару, а також із невідторгнутих глибоких відділів функціонального шару.

Фаза проліферації відбувається під впливом естрогенів в фолікулінову фазу яєчникового циклу.

Рання стадія проліферації (до 7–8 дня менструального циклу): поверхня ендометрія вистелена ущільненим циліндричним епітелієм, залози мають вигляд прямих або злегка звивистих коротких трубок з вузьким просвітом, епітелій залоз однорядний, низький, циліндричний.

Середня стадія проліферації (до 10–12 дня МЦ): поверхня слизової оболонки вистелена високим призматичним епітелієм, залози подовжуються, стають більш звивистими, строма набрякла, розрихлена.

Пізня стадія проліферації (до овуляції): залози різко звивисті, інколи шпороподібні, просвіт їх розширюється, епітелій, вистилаючий залози, богаторядний, строма соковита, спіральні артерії досягають поверхності ендометрія, помірно звивисті. Ендометрій 8 – 10мм.

Фаза секреції (відповідає лютеїновій фазі яєчникового циклу) відбувається під впливом прогестерону.

Рання стадія секреції (до 18-го дня МЦ) характеризується подальшим розвитком залоз і розширенням їх просвіту з появою в епітелії субнуклеарних вакуолей, що містять глікоген.

Середня стадія секреції (19–23 день менструального циклу) – період максимальної гестагенної насиченості. Функціональний

шар стає більш високим, чітко поділяється на глибокий (спонгіозний) і поверхневий (компактний) шар. Залози розширюються, появляється секрет, що містить глікоген і кислі мукополісахариди. Спіральні артерії різко звивисті, утворюють «клубки» (ознака, яка визначає лютеїнізуючий ефект). Структура і функціональний стан ендометрія представляють оптимальні умови для імплантації бластоцисти. Товщина ендометрія – 10–14 мм.

Пізня стадія секреції (24–27 день менструального циклу): на фоні регресу жовтого тіла зі зниженням концентрації прогестерону порушується трофіка ендометрія, формуються його дегенеративні зміни. З'являються ознаки ішемії ендометрія, зменшується соковитість його тканини, зморщується строма функціонального шару. Складчастість стінок залоз посилюється. В поверхневих зонах компактного шару спостерігаються лакунарні розширення капілярів і крапкові крововиливи в строми; з'являються ділянки роз'єднання клітин строми і епітелія залоз. Цей стан називається «анатомічною менструацією» і безпосередньо передуює клінічній менструації.

Фаза десквамації (менструація) (28–29 день менструального циклу) виникає на фоні низького рівня естрогенів і прогестерону в крові. В механізмі менструальної кровотечі ведуче значення відводиться порушенням кровообігу в спіральних артеріях (спазм, стаз крові, утворення тромбів, підвищення ломкості і проникності судинної стінки) з некробіозом ендометрія і його розплавленням. Внаслідок розширення судин, наступаючого після їх довготривалого спазму, в тканину ендометрія поступає велика кількість крові, що призводить до розриву судин і відторгнення некротизованих відділів функціонального шару ендометрія, тобто до менструальної кровотечі. В наступанні менструації велику роль відіграє простагландин F_{2a} (судиннозвужуюча дія на спіральні артерії, скорочення міометрія і видалення відторгнутої слизової оболонки матки).

Тканини-мішені – інші точки прикладення дії статевих гормонів (окрім матки): мозкова тканина, статеві органи, молочні залози, волосяні фолікули і шкіра, кістки, жирова тканина. Клітини цих органів і тканин містять рецептори до статевих гормонів. Медіатором цього рівня регуляції репродуктивної системи являється цАМФ, яка регулює метаболізм в клітинах тканин-мішеней у відповідності з потребами організму у відповідь на вплив гормонів. До міжклітинних регуляторів також відносяться простагландини.

Мозок – орган-мішень для статевих гормонів, які через фактори росту можуть впливати як на нейрони, так і на клітки глії. Статеві гормони впливають на регуляцію репродуктивної поведінки (вентромедіальне, гіпоталамічне і мигдалеподібне ядра), синтез і виділення гормонів гіпоталамусом і гіпофізом.

В гіпоталамусі основною мішенню для статевих гормонів являються нейрони, формуючі аркуатне ядро, в якому синтезується ГнРГ, що виділяється в імпульсному режимі. Естрогени стимулюють синтез рецепторів до ендогенних опіоїдів (особливо β -ендорфіну, який впливає на поведінку, терморегуляцію, викликає аналгезію). В постменопаузі і після оваріоектомії відбувається зниження кількості рецепторів до β -індорфіну, що сприяє виникненню приливів і підвищеної пітливості, а також зміні настрою, поведінки, моніцептивним порушенням. Естрогени збуджують ЦНС також через підвищення чутливості рецепторів до нейротрансмітерів в естрогенчутливих нейронах, що призводять до підвищення настрою, підвищеної активності і антидепресивних ефектам. Низькі ж рівні естрогенів в менопаузі обумовлюють розвиток депресії.

Маткові труби

Функціональний стан маткових труб варіює в залежності від фази менструального циклу. Для фолікулінової фази характерні підвищений тонус труб і їх спастичне скорочення. В лютеїновій фазі циклу виникають перистальтичні хвилі, направлені від ампулярного до маткового кінця труби, активується війчастий апарат мерехтливоного епітелія, зростає висота його клітин, над апікальною частиною яких накопичується секрет; поєднана дія цих факторів в лютеїновій фазі забезпечує оптимальні умови для транспорту яйцеклітини.

Піхва

Протягом МЦ структура епітелія піхви зазнає проліферативну і регресивну фази.

Проліферативна фаза відповідає фолікуліновій фазі яєчників і характеризується розростанням, збільшенням і диференціацією епітеліальних клітин. В період, що відповідає ранній фолікуліновій фазі, розростання епітелія відбувається, головним чином, за рахунок клітин базального шару, до середини фази збільшується вміст проміжних клітин. В преовуляторному періоді активується дозрівання клітин поверхневого шару.

Регресивна фаза відповідає лютеїновій фазі яєчникового

циклу. В цій фазі розростання епітелія припиняється, товщина його зменшується, частина клітин піддається зворотньому розвитку. Закінчується фаза десквамацією клітин великими і компактними групами.

Молочні залози збільшуюються, починаючи з моменту овуляції і досягаючи максимуму до першого дня менструації. Це відбувається за рахунок посилення кровотоку в них, збільшення вмісту рідини в сполучній тканині, розвиток міждолькового набряку і розширення міждолькових протоків.

1.2. Нейрогуморальна регуляція менструального циклу

Регуляція нормального менструального циклу здійснюється на рівні спеціалізованих нейронів головного мозку, які, отримуючи інформацію про стан внутрішнього і зовнішнього середовищ, перетворюють їх у нейрогормональні сигнали. Останні через систему нейротрансмітерів поступають в нейросекреторні клітини гіпоталамуса і стимулюють секрецію ГнРГ. ГнРГ через локальну кровоносну сітку гіпоталамо-гіпофізарної ворітної системи проникає безпосередньо в аденогіпофіз, де забезпечує цирхоральне виділення і викид глікопротеїнових гонадотропінів: ФСГ і ЛГ. ФСГ стимулює ріст і дозрівання фолікула, ЛГ – овуляцію і стероїдогенез. Під впливом ФСГ і ЛГ (за участю ПРЛ) яєчники продукують естрогени і прогестерон, які, в свою чергу, обумовлюють циклічні перетворення в органах-мішенях.

Функціональний стан репродуктивної системи регулюється зв'язуючими ланками між складаючими її підсистемами (гіпоталамус, гіпофіз, яєчники, органи-мішені для статевих гормонів).

Взаємовідношення між цими підсистемами засновані на принципі зворотнього зв'язку, яка має як негативний (взаємодія типу «плюс-мінус»), так і позитивний (взаємодія типу «плюс-плюс») характер. Гармонічність процесів, що відбуваються в репродуктивній системі, визначається: повноцінністю гонадотропної стимуляції; нормальним функціонуванням яєчників, особливо правильним протіканням процесів у граафовому міхурці і формуючим потім на його місці жовтим тілом; правильною взаємодією периферичної і центральної ланок – зворотною аферентацією.

Система є саморегулюючою і функціонує протягом всього репродуктивного періоду (від менархе до менопаузи).

На початку першої половини МЦ низький рівень естрадіолу (E_2) в крові стимулює вироблення гіпоталамічного нейрогормона ГнРГ, що проявляється пришвидшенням (до 1 години) піків його секреції. Це призводить до активації вироблення гіпофізом ФСГ і прогресуючого збільшення його концентрації в крові (від 2 -3 до 15 - 25 МО/л).

Приріст рівня у крові ФСГ стимулює активацію росту декількох (від 3 до 30) примордіальних фолікулів. При цьому, основні зміни стосуються фолікулярних (гранульозних) клітин, число яких значно зростає. Вони формують антральний (міхурцевий) фолікул і синтезують фолікулярну рідину, в якій накопичується велика кількість статевих стероїдних гормонів – естрогенів і андрогенів. До 7-го дня циклу (середина фолікулярної фази) появляється один домінантний фолікул (граафів міхурець), навколо якого формується оболонка – тека. Врай рідко може утворитися два граафових міхурця. Останні фолікули піддаються зворотньому розвитку з формуванням атретичних тіл.

Епітелій первинного фолікула має рецептори до ФСГ, естрогенів і тестостерону. Останній виробляється клітинами внутрішньої теки фолікула і являється субстратом для утворення естрогенів. Цей процес каталізує ароматаза, стимуляція якої регулюється ФСГ. E_2 активує подальшу проліферацію фолікулярних клітин і експресію в них великої кількості рецепторів до ФСГ і стероїдів, а це призводить до ще більшого вироблення E_2 . В матці відбувається проліферація ендометрія.

Ключове значення для адекватної регуляції центральної ланки репродуктивної систем має естрадіол. Особливість впливу цього гормону на гіпоталамо - гіпофізарну систему заключається в тому, що при його низькому вмісту ГнРГ стимулює утворення в передній долі гіпофізу ФСГ, а при високому – ЛГ. Тому приріст концентрації в крові E_2 із другої половини фолікулярної фази (7 – 8 дні МЦ) переключається гіпофізарний синтез з ФСГ на ЛГ. Крім естрадіолу вироблення ФСГ подавляє інгібін А, представляючий собою пептидний гормон, що виробляється зернистими клітинами зростаючих фолікулів яєчника.

Таким чином, наростаючий із другої половини фолікулярної фази рівень E_2 і інгібіну А по механізму позитивного зворотнього зв'язку викликає преовуляторний викид із гіпофізу ЛГ, а по механізму негативного зворотнього зв'язку – гальмує секрецію ФСГ. Ці зсуви запобігають подальшому росту інших фолікулів.

Овуляція настає через 24 – 36 годин після виникнення надпорогового рівня E_2 і через 10 -12 годин після піка ЛГ. Викид ЛГ в середині циклу супроводжується повторним співдружним викидом ФСГ. Важливу роль в овуляції грають простагландини. До моменту овуляції їх вміст в клітинах гранульози досягає максимуму і забезпечує розрив стінки зрілого фолікула (простагландини підвищують скоротливу активність гладком'язових елементів оболонки фолікула і зменшують утворення колагену).

Після овуляції ЛГ, взаємодіючи з рецепторами фолікулярних клітин і клітин теки фолікула, викликає їх перетворення в жовте тіло і стимулює синтез ПГ, що забезпечує секрецію ендометрія для створення оптимальних умов для імплантації заплідненої яйцеклітки.

Рівень ПГ досягає максимуму на 8- й день після викиду ЛГ. У другій половині лютеїнової фази при відсутності запліднення під впливом високого вмісту в крові ПГ і E_2 гальмується секреція ЛГ. Це веде до регресії жовтого тіла і зниження вироблення ПГ. Вміст ПГ за 2 – 3 дні до менструації зменшується до мінімуму, що, поряд з падінням рівня E_2 , розгальмовує секрецію ФСГ в гіпофізі і сприяє скороченню спіральних артерій функціонального шару ендометрія і наступанню менструальної кровотечі. Інтенсивність менструації визначається не тільки структурою ендометрія до моменту його відторгнення, але і підвищеною скоротливою активністю міометрія і артеріол на фоні посиленого синтезу простагландину F_{2a} .

Питання та завдання

- 1) Які рівні нейрогормональної регуляції репродуктивної системи Вам відомі?
- 2) Перелічіть відомі Вам рилізінг-гормони та статини.
- 3) Яку роль у фізіології репродуктивної системи відіграє ГнРГ?
- 4) Назвіть гормони, які належать до гонадотропінів.
- 5) В чому полягає біологічна дія ЛГ і ПРЛ?
- 6) Дайте характеристику типів фолікулів.
- 7) Що представляє собою лютеїнізація?
- 8) Де секретуються естрогени, гестагени та андрогени, і який вплив на організм вони здійснюють?
- 9) Які циклічні зміни проходять в міометрії та ендометрії протягом всього МЦ?
- 10) Назвіть тканини-мішені та які циклічні зміни в них відбуваються.

Ситуаційні задачі

1

До шкільного лікаря звернулась дівчина 13 років. Вперше з'явилися помірні кров'янисті виділення із статевих шляхів 2 доби тому. Вторинні статеві ознаки розвинені. Яка найбільш вірогідна причина кров'янистих виділень?

- A Менархе*
- B Ювенільна кровотеча*
- C Гемофілія*
- D Рак ендометрія*
- E Хвороба Верльгофа*

2

У дівчинки 9 років почались менструації, прогресує кістковий ріст, відмічається стрибок росту, є вторинні статеві ознаки. При проведенні проби з гонадоліберином рівень ЛГ збільшився в 10 разів. При ЯМР, томографії черепа патології головного мозку не виявлено. Встановлено діагноз: передчасне статеве дозрівання. Яке лікування буде раціональним в данному випадку?

- A Призначення гестагенів в циклічному режимі.*
- B Призначення монофазних оральних контрацептивів.*
- C Призначення аналогів гонадотропін-рилізінг гормонів.*
- D Призначення гемостатичних препаратів.*
- E Призначення фітотерапії*

3

Хвора В., 15 років звернулася в гінекологічне відділення зі скаргами на надмірні кров'яні виділення зі статевих шляхів, слабкість, головокружіння. В анамнезі перенесений паротит, краснуха. Менструації з 13 років регулярні протягом першого року (через 30 днів по 3–4 дні), помірні неbolючі. Статеве життя заперечує. Протягом останнього року прогресуючі затримки менструацій зі збільшенням інтервалів між ними до 2–4 місяців з наступними кровотечами, симптомами анемізації. Захворіла 10 днів тому, коли після 2-х місяців затримки менструації з'явилися помірні кров'яні виділення зі статевих шляхів. В останні дні інтенсивність кровотечі наростала. З'явилися слабкість та головокружіння. Болі внизу живота не відмічає. Який попередній діагноз?

- A Персистенція фолікулу.*
- B Персистенція жовтого тіла.*

С Синдром аменореї-галактореї.

Д Хвороба Віллібранта.

Е Гіпотиреоз.

4

Хвора 15 років поступила в стаціонар у зв'язку зі скаргами на кров'яні виділення зі статевих шляхів, які з'явилися після затримки чергової менструації на 3 місяці і тривають протягом 12 днів. З анамнезу відмічає часті носові кровотечі. При огляді шкірні покриви бліді, пульс 82 уд/хв., ритмічний. АТ 110/70 мм. рт. ст., Нь 90 г/л, Нт 28%. Живіт м'який, не болючий. Результати гінекологічного дослідження: зовнішні статеві органи розвинені правильно, оволошіння за жіночим типом, дівоча пліва ціла. При ректоабдомінальному дослідженні: матка нормальних розмірів, щільна не болюча, додатки з обох боків не збільшені, виділення зі статевих шляхів кров'яні, помірні. Яке додаткове дослідження слід провести хворій для уточнення діагнозу?

А Окреме діагностичне вишкрібання слизової оболонки цервікального каналу і стінок порожнини матки.

В УЗД органів малого тазу і черевної порожнини.

С Вивчення стану системи згортання крові – гемостазіограму.

Д Розгорнутий аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів і коагулограму.

Е Усе перераховане.

РОЗДІЛ 2

ЛАБОРАТОРНЕ ВИЗНАЧЕННЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Відомості про механізми дії та концентрації гормонів ми надаємо за даними Д.Гарднер, Д.Шобек [4] і О.В.Небыльцовой с соавторами [14].

2.1. Гормони передньої долі гіпофізу

2.1.1. Фолікулостимулюючий гормон (фолітропін, ФСГ, Follicle stimulating hormone, FSH) - регулятор розвитку оваріальних фолікулів.

Контроль секреції ФСГ гіпофізом здійснюється гонадолібериним гіпоталамуса, статевими гормонами і інгібіном. Гормон викидується в кров імпульсами з інтервалом в 1 - 4 години. Концентрація ФСГ під час викиду в 1,5-2,5 рази перевищує його середній рівень; викид триває близько 15 хвилин. ФСГ потенціює утворення фолікулів і, в комплексі з ЛГ, стимулює біосинтез естрадіолу. Збільшення рівня естрадіолу знижує секрецію ФСГ за механізмом негативного зворотнього зв'язку. Пік концентрації ФСГ спостерігаються в середині менструального циклу, одночасно з овуляторним піком ЛГ. Абсолютні концентрації ФСГ при цьому значно нижче, ніж ЛГ. Під час менопаузи зменшення концентрації естрадіолу викликає підвищення рівня ФСГ.

Біологічна роль ФСГ заключається в стимуляції:

- росту примордіальних фолікулів;
- синтезу фолікулярної рідини;
- утворення рецепторів до ЛГ в гранульозних клітинах;
- активації ароматази клітин гранульози – фермента, перетворюючого андрогени в естрогени (E_1 і E_2).

Таблиця 2.1

Показник	Вік	мМО/мл	Коеф. пере-рахунку	МО/л
Фолікуло-стимулюючий гормон (ФСГ)	Дорослі жінки (>18) Фолікулярна фаза Пік середини циклу Лютеїнова фаза Перименопауза	4-13 мМО/мл 5-22 мМО/мл 2-13 мМО/мл 20-138 мМО/мл	1,00	4-13 МО/л 5-22 МО/л 2-13 МО/л 20-138 МО/л
	Дівчатка 2 тиж 1-18 міс 19 міс-7 років 8-9 років 10-11 років 12-14 років 15-18 років	2,1-30,45 мМО/мл 1,1-14,35 мМО/мл 0,70-3,39 мМО/мл 0,28-5,64 мМО/мл 0,68-7,26 мМО/мл 1,02-9,24 мМО/мл 0,3-10,54 мМО/мл	1,00	2,1-30,45 МО/л 1,1-14,35 МО/л 0,70-3,39 МО/л 0,28-5,64 МО/л 0,68-7,26 МО/л 1,02-9,24 МО/л 0,3-10,54 МО/л

Вміст ФСГ збільшується в кінці попереднього циклу і утримується на високому рівні до 7 - го дня МЦ, після чого тимчасово знижується, а потім повторно підвищується з піком ЛГ в середині МЦ.

Показання до визначення вмісту ФСГ у крові:

- діагностика гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних дисфункцій;
- полікістоз яєчників;
- порушення МЦ різноманітного генезу, аменорея;
- діагностика дисфункціональних маткових кровотеч;
- дифдіагностика центральних і периферичних форм захворювань жіночої статеві системи;
- визначення фаз МЦ в ході діагностики причин безпліддя;
- оцінка синдрому менопаузи;
- контроль ефективності гормонотерапії.

Підвищений рівень ФСГ:

- синдром виснаження яєчників;
- базофільна аденома гіпофізу;
- ендометріодні кісти;
- синдроми Свайера і Шерешевського-Тернера;
- дисфункціональні маткові кровотечі (при персистенції фолікула);
- синдром тестикулярної фемінізації;
- ектопічні виділення агентів, діючих аналогічно гонадотропіну (особливо при новоутвореннях легень).

Знижений рівень ФСГ:

- вторинна гіпоталамічна аменорея;
- гіпогонадотропний гіпогонадизм (центральна форма);
- гіпофізарний нанізм;
- синдроми Сіммондса, Шихана, Денні -Марфана;
- гіперпролактинемія;
- синдром полікістозних яєчників (атипова форма);
- ожиріння, метаболічний синдром.

2.1.2. Лютеїнізуючий гормон (лютропін, ЛГ) – регулятор МЦ і утворення статевих гормонів.

Глікопротеїдний гонадотропний гормон, що виробляється в передній долі гіпофізу під впливом гонадотропінрилізинг-гормону (люліберину) гіпоталамусу і статевих стероїдів (негативний зворотній зв'язок). Секреція ЛГ протягом доби носить імпульсний характер.

ЛГ стимулює синтез естрогенів, регулює формування жовтого тіла і секрецію прогестерону. Концентрація ЛГ змінюється протягом менструального циклу з преовуляторним піком концентрації в середині циклу (концентрація ЛГ значно перевищує рівень ФСГ). Масивний викид ЛГ в цей період викликає овуляцію, утворення жовтого тіла і переведення біосинтезу стероїдів на продукцію прогестерону. Протягом фолікулярної і лютеїнової фази естрогени проявляють негативний зворотній вплив на вироблення ЛГ. Після менопаузи зниження гальмуючого зворотнього впливу естрогенів приводить до підвищення рівня ЛГ.

При яєчниковій формі безпліддя спостерігається збільшення концентрацій ЛГ і ФСГ, що поєднується з низької концентрацією статевих стероїдів. Знижені рівні гонадотропнів і статевих стероїдів мають місце у випадку гіпофункції гіпофізу. Важливе співвідношення ЛГ/ФСГ, які в період від двох років після настання менархе і до менопаузи складає від 1,5 до 2.

Біологічна роль ЛГ заключається в стимуляції:

- синтезу андрогенів в клітинах теки фолікулів;
- дія простагландинів і протеолітичних ферментів, що призводить до потоншення і розриву стінки фолікула;
- процесу лютеїнізації клітин гранульози фолікула, що прооволовав, і формування жовтого тіла;
- секреції прогестерону, простагландинів в клітинах жовтого тіла.

Таблиця 2.2

Показник	Вік	мМО/мл	Коеф. пере-рахунку	МО/л
Лютетінізуючий гормон (ЛГ)	Дорослі жінки (>18) Фолікулярна фаза Пік середини циклу Лютетінова фаза Перименопауза	1,68-15,0 мМО/мл 21,9-56,6 мМО/мл 0,61-16,3 мМО/мл 9,0-52 мМО/мл	1,0	1,68-15,0 МЕ/л 21,9-56,6 МЕ/л 0,61-16,3 МЕ/л 9,0-52 МЕ/л
	Дівчатка Пуповинна кров 2 тиж 1-18 міс 19 мес-7 років 8-9 років 10-11 років 12-14 років 15-18 років	0,04-2,6 мМО/мл 0,29-7,91 мМО/мл 0,02-1,77 мМО/мл 0,03-0,55 мМО/мл 0,02-0,24 мМО/мл 0,02-4,12 мМО/мл 0,28-29,0 мМО/мл 0,11-29,0 мМО/мл	1,0	0,04-2,6 МО/л 0,29-7,91 МО/л 0,02-1,77 МО/л 0,03-0,55 МО/л 0,02-0,24 МО/л 0,02-4,12 МО/л 0,28-29,0 МО/л 0,11-29,0 МО/л

Показання до визначення вмісту ЛГ в крові:

- діагностика гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних дисфункцій;
- полікістоз яєчників (синдром Штейна-Левенталя);
- вроджені захворювання з хромосомними аберациями (синдром Тернера);
- порушення МЦ різноманітного генезу, в т.ч. ДМК;
- діагностика і лікування безпліддя;
- ектопічна секреція ЛГ новоутвореннями;
- діагностика патології перименопаузального періоду;
- дифдіагностика центральних і периферичних форм захворювань жіночої статеві системи;
- контроль ефективності гормонотерапії.

Підвищений рівень ЛГ:

- базофільна аденома гіпофізу;
- синдром виснаження яєчників;
- синдром полікістозних яєчників, ендометріоз;
- синдроми Шерешевського-Тернера, тестикулярної фемінізації;
- інтенсивні спортивні тренування.

Знижений рівень ЛГ:

- вторинна гіпоталамічна аменорея;
- гіперпролактинемія;
- гіпогонадотропний гіпогонадизм (центральна форма);
- гіпофізарний нанізм;
- синдроми Шихана, Сіммондса, Денні-Марфана;
- синдром полікістозних яєчників: атипова форма;

- недостатності лютеїнової фази МЦ;
- ожиріння, куріння, стреси;
- хірургічні втручання.

2.1.3. Пролактин (маммотропін, ПРЛ, Prolactin) – поліпептидний гормон з молекулярною масою біля 23 кДа, що виробляється лактотропними клітинами в передній долі гіпофізу. Крім гіпофізу, пролактин-синтезуючою здатністю володіють децидуальна оболонка, ендометрій і деякі інші тканини.

Секреція пролактину знаходиться під тонічним інгібуючим контролем допаміну. Естрогени стимулюють вироблення пролактину. Високий вміст пролактину під час вагітності і низький під час менопаузи опосередковані естроген-чутливими механізмами. Тиреотропінрелізінг-гормон також являється релізінг-фактором для пролактину, тому гіпер-пролактинемія може спостерігатись при гіпотиреозі. Високі дози пролактину інгібують секрецію гонадотропінрелізінг-гормонів і проявляють ановуляторний ефект.

У жінок спостерігається підвищення рівня гормону в період статевого дозрівання і зниження – в період менопаузи. Секреція ПРЛ має циркадний ритм: підвищується зранку і знижується до вечора. ПРЛ являється стресовим гормоном, його вміст зростає при підвищеному навантаженні, перевтомленні, психотравмі.

Біологічна роль ПРЛ - ріст і розвиток молочної залози і інтенсивна стимуляція лактації; у не вагітних нормальний рівень ПРЛ необхідний для синтезу жовтим тілом прогестерону.

Таблиця 2.3

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. Пере-рахунку	Одиниці СІ
Пролактин (ПРЛ)	Невагітні Вагітні Перименопауза	3,0-30,0 нг/мл 10,0-209,0 нг/мл 2,0-20,0 нг/мл	0,045	0,14-1,35 нмоль/л 0,45-9,4 нмоль/л 0,09-0,9 нмоль/л

Показання до визначення вмісту ПРЛ в крові:

- порушення лактації;
- діагностика причин безпліддя, менструальних розладів, ановуляторних циклів;
- синдроми галактореї і аменореї: диференціальна діагностика функціональної (транзиторної) гіперпролактинемії, мікро - і макропролактиноми;

- вибір тактики лікування пролактиноми і інших пухлин гіпофізу.

Підвищений рівень ПРЛ:

- захворювання гіпоталамусу і гіпофізу ;
- гіпофункція щитоподібної залози;
- синдром полікістозних яєчників;
- пухлини, що продукують естрогени;
- ектопічна секреція гормонів (лімфоцитами, ендометрієм);
- аутоімунні захворювання.

Знижений рівень ПРЛ:

- синдром Шихана (апоплексія гіпофізу);
- істинне переносування вагітності.

2.1.4. Соматотропний гормон (гормон росту, соматотропін, СТГ) – глікопротеїд з молекулярною масою 22 кДа. Секретується гонадотропними клітинами передньої долі гіпофізу. Синтез СТГ знаходиться під контролем: соматотропін-релізінг фактору і соматостатину, що виробляються гіпоталамусом. СТГ відноситься до анаболічних гормонів (посилює біосинтез білка, ДНК, глікогену), володіє лактогенною активністю. Свої біологічні дії СТГ здійснює за участю ІПФР-I. СТГ регулює процеси росту і розвитку всього організму, прискорює ріст кісток і підтримує гомеостаз глюкози. При надлишку СТГ у дітей розвивається гігантизм, у дорослих — акромегалія, при дефіциті в період росту - карликовість.

Біологічна роль СТГ:

- анаболічний ефект - стимуляція синтезу РНК, білків;
- збільшення вмісту глікогену у м'язах;
- збільшення концентрації глюкози в крові;
- еритропоетичний ефект;
- стимуляція секреції молока;
- стимуляція остеогенезу і хондрогенезу;
- посилення функції нирок.

Таблиця 2.4

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. пере-рахунку	Одиниці СІ
Соматотропний гормон (СТГ) (гормон росту)	Діти	< 13 нг/мл	46,5	< 604 пмоль/л
	Дорослі	< 5 нг/мл		< 232 пмоль/л
	Після навантаження глюкозою (75 г)	< 1 нг/мл		< 46 пмоль/л

Показання до визначення вмісту СТГ:

- затримка росту, прискорення темпу росту;
- м'язова слабкість, остеопороз;
- порушення росту волосся, посилене потовиділення;
- схильність до гіпоглікемії;
- порфірія.

Підвищений рівень СТГ:

- гіпофізарний гігантизм;
- ацидофільна аденома гіпофізу (акромегалія);
- ектопічна секреція (пухлини шлунка, підшлункової залози, парацитоподібної залози, легені).

Знижений рівень СТГ:

- гіпофізарний нанізм;
- гіпопітуїтаризм;
- гіперфункція кори наднирників (синдром Іценко-Кушинга).

2.1.5.Тиреотропний гормон (тиреотропін, ТТГ, Thyroid Stimulating Hormone, TSH) – гормон, регулюючий діяльність щитоподібної залози, глікопротеїн з молекулярною масою біля 28 кДа. Синтезується в передній долі гіпофізу. Активує продукцію і секрецію тиреоїдних гормонів.

Синтез і секреція ТТГ стимулюються тиротропінрелізінг-гормоном гіпоталамуса у відповідь на зниження рівня циркулюючих тиреоїдних гормонів, особливо T_4 .

Соматостатин і дофамін виконують інгібуючий вплив на секрецію ТТГ, норадреналін - стимулюючий. Для ТТГ характерні добові коливання концентрації: найвища - в 2-4 години ночі, мінімальна - в 17-18 годин. В I триместрі вагітності спостерігається короткочасне підвищення вмісту T_4 і зниження рівня ТТГ, протягом II і III триместрів рівень ТТГ повертається до норми.

Таблиця 2.5

Показник	Вік	мМО/мл	Коеф. перерахунку	МО/л
Тиреотропний гормон (ТТГ)	Не вагітні жінки	0,4-5,50 мМО/мл	1,00	0,4-5,50 МО/л
	Вагітні			
	I триместр	0,3-4,5 мМО/мл		0,3-4,5 МО/л
	II триместр	0,5-4,6 мМО/мл		0,5-4,6 МО/л
	III триместр	0,8-5,2 мМО/мл		0,8-5,2 МО/л

Показання до визначення вмісту ТТГ:

- виявлення гіпотиреозу, дифузного токсичного зобу;
- затримка розумового і статевого розвитку;
- міопатії, серцеві аритмії, ідіопатична гіпотермія;
- безпліддя, аменорея.

Підвищений рівень ТТГ:

- тиротропінома, базофільна аденома гіпофізу;
- первинний і вторинний гіпотиреоз;
- підгострий тиреоїдит і тиреоїдит Хашімото;
- ектопічна секреція при пухлинах легені;
- тяжкий гестоз (протягом всієї вагітності).

Знижений рівень ТТГ:

- токсичний зоб, тиротоксична аденома, ТТГ-незалежний тиреотоксикоз;
- гіпертиреоз вагітних і післяпологовий некроз гіпофізу;
- Т₃-токсикоз, латентний і транзиторний тиреотоксикоз.

2.1.6. Адренкортикотропний гормон (АКТГ) — поліпептидний гормон, що виділяється передньою долею гіпофізу під впливом тропних факторів гіпоталамуса (кортикотропін-рилізінг-гормона). АКТГ — найважливіший стимулятор кори наднирників (вироблення кортизолу). Підвищення рівня вільного кортизолу в крові гальмує секрецію КРГ, а зниження його рівня активує звільнення КРГ гіпоталамусом.

Секреція АКТГ підтверджена добовим ритмом, максимальна — в 6 годин, мінімальна — в 22 години. Сильним стимулятором його виділення являється стрес. Час півжиття в крові складає 3–8 хвилин.

Таблиця 2.6

Показник	Умови визначення	Звичайні одиниці	Коеф. перерахунку	Одиниці СІ
АКТГ	Базальний рівень	3-52 пг/мл	0,222	0,7-11 пмоль/л
	Після подавлення дексаметазоном	2-5 пг/мг		0,4-1,1 пмоль/л

Показання до визначення вмісту АКТГ:

- первинна надниркова недостатність (хвороба Аддісона);
- вроджена дисфункція кори наднирників;
- АКТГ-ектопічний синдром;

- синдром Нельсона;
- посттравматичні і постопераційні стани;
- вторинна наднирникова недостатність;
- рак або аденома кори наднирників;
- гіпопітуїтаризм;
- приймання глюкокортикоїдів.

Підвищений рівень АКТГ:

- паранеоплазматичний синдром і синдром Нельсона;
- хвороби Аддісона і Іценко-Кушинга;
- наднирниковий вірилізм;
- приймання АКТГ, метопірону, інсуліну, вазопресину;
- ектопічна продукція АКТГ;
- посттравматичні і постопераційні стани.

Знижений рівень АКТГ:

- гіпофункція кори наднирників;
- пухлина кори наднирників, виділяюча кортизол;
- застосування криптогептадину;
- введення глюкокортикоїдів.

2.2. Гормони яєчників

2.2.1. Естрогенні гормони:

- сприяють розвитку вторинних статевих ознак, матки і інших відділів статеві системи, а також формуванню скелету за жіночим типом;
- посилюють проліферацію клітинних елементів:
 - гіперплазію м'язових елементів матки;
 - проліферацію функціонального шару ендометрія в I фазі менструального циклу;
 - проліферацію вивідних протоків молочних залоз;
 - розмноження клітин епітелія піхви;
- в матці посилюють синтез скоротливого м'язового білка, збільшують кількість фосфорних з'єднань і глікогену, що сприяють підвищенню тону, збудженості і скоротливої діяльності матки;
- підвищують чутливість міометрію до речовин, стимулюючих моторну функцію матки;
- беруть участь у формуванні статевого відчуття;
- надлишок естрогенів може пригнічувати виділення ФСГ гіпофізом, викликає затримку менструації і гіперплазію ендометрія.

Естрон (3-гідроксиестра-1,3,5(10)-трієн-17-он, E₁) — основний метаболіт естрадіолу, хоча може утворюватися і безпосередньо із андрогенів шляхом їх ароматизації. E₁ має

невелику естрогенну активність, синтезується фолікулярним епітелієм, при вагітності - плацентою. В незміненому виді виділяється із сечею. Велика патогенетична роль надлишкового утворення E_1 жировою тканиною при СПКЯ, з наступною підвищеною продукцією яєчниками андростендіону, гальмуванням гіпофізарної секреції ФСГ і активації секреції ЛГ.

Естрадіол (17- β -естрадіол, 17- β -естра-1,3,5(10)-трієн-3,17-диол, E_2) – стероїдний гормон з молекулярною вагою

272,4 кДа. Синтезується в клітинах фолікулів, жовтому тілі і плаценті під впливом ФСГ із андрогенів шляхом їх ароматизації. **Ароматаза** – фермент, який також називається естроген-синтетазою, каталізує утворення ароматичних C18-естрогенів (E_1 і E_2) із C19-андрогенів (андростендіона і Тс). Разом з E_2 в фолікулах синтезується E_1 і E_3 , які представляють собою метаболіти E_2 .

Естрадіол чинить вплив на розвиток і функції статевих органів і формування вторинних статевих ознак, а також на розвиток яйцеклітини і регуляцію МЦ. Вміст E_2 в фолікулярній фазі наростає, досягаючи максимуму перед овуляцією, в лютеїновій фазі – знижується, досягаючи проміжного максимуму в середині цієї фази.

Показання до визначення вмісту E_2 :

- порушення МЦ і їх диференціальна діагностика;
- ендокринне безпліддя і контроль за його лікуванням;
- порушення статевого дозрівання;
- контроль за індукованою овуляцією;
- естроген продукуючі пухлини, гінекомастія;
- остеопороз.

Таблиця 2.7

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. перерахунку	Одиниці СІ
Естрадіол	Рання фолікулярна фаза	20-150 пг/мл	3,67	73-550 пмоль/л
	Пізня фолікулярна фаза	40-350 пг/мл		147-1285 пмоль/л
	Пік середини цикла	150-750 пг/мл		550,5-2753 пмоль/л
	Лютеїнова фаза	30-450 пг/мл		110-1651 пмоль/л
	Перименопауза	<20 пг/мл		<73 пмоль/л
Естрон	Рання фолікулярна фаза	15-150 нг/л	3,70	55,5-555 пмоль/л
	Пізня фолікулярна фаза	100-250 нг/л		370-925 пмоль/л
	Лютеїнова фаза	15-200 нг/л		55,5-740 пмоль/л
	Перименопауза	15-55 нг/л		55,5-240 пмоль/л

Підвищений рівень E_2 :

- персистенція фолікула (гіперестрогенія);
- ендометріюїдні кісти яєчників;
- гормоносекретуюча пухлина яєчників.

Знижений рівень E_2 :

- синдром Шерешевського-Тернера, тестикулярна фемінізація;
- гіпогонадізм, гіперпролактинемія, гіпофізарний нанізм;
- недостатність лютеїнової фази (НЛФ);
- вірильний синдром;
- хронічне запалення внутрішніх статевих органів;
- загроза переривання вагітності ендокринного генезу.

Естріол ($16\alpha,17\beta$ -естріол, E_3) – стероїдний гормон з молекулярною масою біля 250 кДа. У невагітних синтез E_3 відбувається в печінці шляхом перетворення E_2 і E_1 . Має низьку естрогенну активність; чинить протипухлинну дію; пригнічує гонадотропну функцію гіпофізу; стимулює проліферацію епітелію шийки матки, піхви, вульви і цервікальну секрецію. Підвищений рівень E_3 чинить антиімплантаційну дію. Кількісно переважає тільки при вагітності, коли за його рівнем можна оцінювати стан фетоплацентарного комплексу.

Показання до визначення вмісту E_3 :

- оцінка стану фетоплацентарної системи;
- контроль за перебігом вагітності.

2.2.2. Прогестерон (Progesteron, PROG, ПГ) – стероїдний гормон з молекулярною масою 314,5 кДа. Синтезується гранулярними клітинами гранульози і теки жовтого тіла, плацентою і корою наднирників під впливом ЛГ, а при вагітності – ХГЛ. В крові знаходиться як у вільному, так і у зв'язаному білками стані. Період напіврозпаду становить декілька хвилин, основна частина ПГ метаболізується в печінці і секретується в сечу у вигляді прегнандіола і його сполук з глюкоуроною і сірчаною кислотами.

Крім ПГ в яєчниках і наднирниках синтезується **17α -гідроксипрогестерон** (17 – ОНП), визначення якого надзвичайно важливо для діагностики вродженої гіперплазії кори наднирників. 17 ОНП метаболізується печінкою і виводиться з сечею у вигляді прегнантріола.

ПГ викликає секреторні зміни в ендометрії, готуючи його до імплантації зародку; сприяє збереженню вагітності, подавляючи

активність гладкої мускулатури матки і розвиток фолікулів в яєчниках; стимулює розвиток кінцевих секреторних відділів молочних залоз; підтримує тонус шийки матки.

Таблиця 2.8

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. пере-рахунку	Одиниці СІ
Прогестерон	Фолікулярна фаза	<1,4 нг/мл	0,0318	<0,0445 нмоль/л
	Лютетінова фаза	3,3-26,0 нг/мл		0,105-0,827 нмоль/л
	Середина			
	лютетінової фази	4,4-28 нг/мл		0,140-0,890 нмоль/л
	Перименопауза	<0,7 нг/мл		<0,022 нмоль/л
	Вагітність			
	I триместр	11,0-45,0 нг/мл		0,350-1,431 нмоль/л
	II триместр	26,0-89,0 нг/мл		0,827-2,830 нмоль/л
	III триместр	46,0-423,0 нг/мл		1,463-13,451 нмоль/л

Показання до визначення вмісту ПГ:

- підтвердження овуляції;
- контроль функціонування жовтого тіла;
- дифдіагностика причин безпліддя, порушень МЦ, ДМК;
- контроль за виконуваним лікуванням;
- тестування функції яєчників;
- пухлини і кістозні переродження яєчників;
- спостереження за перебігом вагітності.

Підвищений рівень ПГ:

- ДМК з подовженням лютетінової фази;
- деякі види вторинної аменореї;
- дисфункція фетоплацентарного комплексу;
- уповільнене дозрівання плаценти;
- порушення виведення прогестерона при ХПН.

Знижений рівень ПГ:

- хронічне запалення внутрішніх статевих органів;
- персистенція фолікула (гіперестрогенія);
- ановуляторні ДМК (зниження секреції прогестерона в II фазі МЦ);
- різні форми первинної і вторинної аменореї;
- загроза переривання вагітності ендокринного генезу;
- плацентарна недостатність;
- затримка внутрішньоутробного розвитку плода;
- істинне переносування.

2.2.3. Тестостерон (Тс) – стероїдний гормон з молекулярною масою 288,4 кДа. Продукується корою наднирників і яєчниками в співвідношенні 1:1 в кількості біля 1 мг/ добу. Гормон циркулюється в крові у зв'язаній з глобулінами формі. В печінці відбувається інактивація Тс і перетворення його в 17 – КС.

Поряд з Тс яєчники утворюють **Δ4–андростендіон (Δ4–АСД)** – андроген, який відноситься до 17-КС і утворюється корою наднирників. В периферичних тканинах гормон перетворюється в Тс і 5α-дигідро-Тс, виявлення якого важливо в оцінці периферичного ефекту андрогенів.

Андрогени в жіночому організмі слугують субстратом для утворення естрогенів, а також стимулюють преовуляторний викид ЛГ. При низькому вмісті в крові і фолікулярної рідини андрогени підсилюють процес ароматизації і утворення естрогенів. Підвищення їх рівня в крові (при гіперплазії кори наднирників і при гормональноактивних пухлинах) викликають атрезію фолікула і вирилізацію жіночого організму.

Для оцінки периферичного ефекту андрогенів незамінним являється визначення в крові вмісту **5α-дигідротестостерона (5α-дигідро-Тс)**.

Показання до визначення вмісту андрогенів у крові:

- порушення функції статевих залоз і наднирників;
- діагностика гірсутизму і вірилізму;
- синдром Клайнфельтера і інші хромосомні захворювання;
- гіпопітуїтаризм;
- андрогенсинтезуючі пухлини яєчників, і наднирників;
- діагностика причин ановуляції, аменореї, СПКЯ;
- сексуальні розлади.

Таблиця 2.9

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. перерахунку	Одиниці СІ
Тестостерон, загальний	Пременопауза Постменопауза	15-70 нг% 5-51 нг%	0,0347	0,52-2,43 нмоль/л 0,17-1,77 нмоль/л
Тестостерон, вільний	Пременопауза Постменопауза	1,0-8,5 нг/л 0,6-6,7 нг/л	3,47	3,47-29,5 пмоль/л 2,08-23,2 пмоль/л

Підвищений рівень Тс:

- хвороба і синдром Іценко - Кушинга;
- адреногенітальний синдром;
- вірилізуєча пухлина яєчників;
- зниження рівня ГСПС.

Знижений рівень Тс:

- порушення продукції гонадотропних гормонів гіпофізу;
- гіперпролактинемія;
- приймання глюкокортикоїдів;
- недостатність наднирників;
- гіпогонадізм.

2.2.4. Інгібін (інгібітор зв'язування ФСГ) - пептид з молекулярною масою 32 кДа. Інгібін А складається із α - і β A- субодиниць, інгібін В – із α - і β B- субодиниць.

Гормон синтезується гранульозними клітинами яєчників. Під час вагітності основним продукуєчим органом інгібіну являється плацента. Інгібін селективно інгібує вивільнення ФСГ із передньої долі гіпофізу. Підвищення його активності веде до порушення дозрівання фолікулів.

Рівень інгібіну А на початку фолікулярної фази низький, підвищується до її кінця і досягає максимуму в середині лютеїнової фази. Через тиждень з моменту утворення жовтого тіла початок його зворотнього розвитку, знижується секреція естрадіолу, прогестерону і інгібіну А. Падіння рівня інгібіну А усуває його блокуючий ефект на секрецію ФСГ. У відповідь на підвищення ФСГ формується пул антральних фолікулів, із яких в подальшому розвинеться домінантний фолікул.

Інгібін В відображає фолікулярний ріст у відповідь на стимуляцію ФСГ, його рівень потенційно визначається кількістю здорових ранніх антральних фолікулів. Даний показник можна використовувати в якості прогностичного при екстракорпоральному заплідненні: концентрація інгібіну В, вимірювання на 3 - 5 день циклу, відображає потенціальну чутливість яєчників до індукції овуляції. Під час контролюючої стимуляції яєчників визначення інгібіну В застосовується для моніторингу фолікулярного росту. По мірі старіння організму і зменшення числа дозріваючих фолікулів відмічається зниження концентрації інгібіну В, що призводить до підвищення рівня ФСГ. В якості маркеру оваріального резерву рівень інгібіну В більш точний, ніж рівень ФСГ.

Показання до визначення вмісту інгібіну в крові:

- оцінка чутливості яєчників до потенціальної стимуляції овуляції;
- виявлення гранульозоклітинних пухлин яєчників;
- невдалі спроби ЕКЗ, недостатня відповідь на стимуляцію;
- беспліддя нез'ясованого генезу;
- скорочення менструального циклу;
- мажучі виділення у кінці циклу;
- передопераційна підготовка (при операціях на яєчниках);
- пограничні або підвищені значення ФСГ;
- пременопауза.

Підвищений рівень інгібіну:

- синдром полікістозних яєчників;
- гранульозноклітинні пухлини яєчників.

Знижений рівень інгібіну:

- вікове зниження функції яєчників;
- менопауза;
- передчасна недостатність функції яєчників;
- видалення яєчників;
- протипухлинна хіміотерапія.

2.2.5. Антимюллерів гормон (АМГ, інгібуюча речовина Мюллера) – димерний глікопротеїн сімейства β -трансформуючих факторів росту, продукується гранульозними клітинами первинних фолікулів. Максимальна кількість АМГ виробляється в преантральних і антральних фолікулах діаметром 4 мм. Після вибору домінантного фолікула експресія АМГ знижується і практично відсутня при розмірі фолікулів більш 8-9 мм, що являється необхідною умовою для селекції домінантного фолікула. Виділяють дві основні дії АМГ на яєчник: подавлення первинних стадій росту фолікулів; подавлення ФСГ-залежного росту і селекції преантральних і невеликих антральних фолікулів.

АМГ не знаходиться під контролем гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) і адекватно відображається кількість фолікулів. Тому його визначення вважається важливим маркером для виснаження фолікулярного резерву яєчника. Зниження значення АМГ свідчить про зниження оваріального резерву і оваріального старіння.

Оваріальний резерв пацієнтки за результатами потрійного тесту (інгібін В, АМГ і ФСГ на 3-й день циклу) дозволяє прогнозувати репродуктивну функцію.

Рівні АМГ: низький 0,01-0,9 нг/мл; середній 1,0-2,5 нг/мл; високий > 2,5 нг/мл.

Показання до визначення вмісту АМГ:

- передчасне або уповільнене статеве дозрівання;
- становлення статі у сучасних умовах;
- обстеження оваріального резерву і пременопаузальних змін;
- діагностика і контроль гранульозоклітинного раку яєчника;
- невдалі спроби ЕКЗ, недостатня відповідь на стимуляцію;
- безпліддя нез'ясованого генезу;
- пограничні або підвищені значення ФСГ;
- при аутоотрансплантації тканин яєчника;
- при хіміотерапії як маркер оваріальної функції;
- при оцінці ефективності антиандрогенної терапії.

Підвищений рівень АМГ:

- гранульозоклітинні пухлини яєчників;
- замримка статевого розвитку;
- дефекти рецепторів ЛГ;
- нормогонадотропні ановуляторні безпліддя;
- полікістоз яєчників;
- антиандрогенна терапія.

Знижений рівень АМГ:

- зниження оваріального резерву;
- ожиріння в пізньому репродуктивному віці;
- менопауза;
- гіпогонадотропний гіпогонадизм, дисгенезія гонад;
- передчасне статеве дозрівання.

2.3. Гормони наднирників

Головні гормони кори наднирників: **кортизол, кортикостерон і альдостерон.**

2.3.1. Кортизол (Кр) — глюкокортикоїдний гормон, синтезується в корі наднирників під впливом АКТГ. В крові кортизол зв'язаний з білками (транскортином і альбуміном). Метаболізується в печінці і виділяється з сечею. Біля 10% кортизолу знаходиться в плазмі крові у вільній формі. Ця фракція являється біологічно активною формою гормону.

Кортизол бере участь у захисті організму при стресі, регулює АТ, підвищує концентрацію глюкози, впливає на вміст натрію і кальцію, посилює розщеплення жирів, володіє протизапальним ефектом (за рахунок здатності стабілізувати мембрани лізосом, знижує проникність капілярів, подавляє функції Т-лімфоцитів, і

вивільнює інтерлейкін -1 із лейкоцитів). Надлишок кортизолу може викликати ожиріння з відкладенням жиру у шийно-комірцевій зоні і обличчя.

До основних дій кортизолу відносять:

- вплив на метаболізм білків, ліпідів і вуглеводів;
- зниження синтезу білка в клітинах;
- збільшення звільнення глюкози із печінки з одночасним зниженням її потреби клітинами (розвиток стероїдного діабету);
- мобілізація жирних кислот;
- вплив на кровотворення, метаболізм електролітів і води;
- участь в процесах розвитку запалення і алергічних реакцій.

Таблиця 2.10

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. пере-рахунку	Одиниці СІ
Кортизол	<u>Сировотка</u> <i>Загальний</i> Зранку Ввечері	8-25 мкг% 4-125 мкг%	27,59	221-690 нмоль/л 110-345 нмоль/л
	<u>Вільний</u> Зранку Ввечері	0,4-1,92 мкг% 0,2-0,9 мкг%		11-53 нмоль/л 5-25 нмоль/л
	У добовій сечі	4-50 мкг/24г	2,76	11-138 нмоль/24ч

Показання до визначення вмісту Кр в крові:

- порушення функціонування системи гіпоталамус - гіпофіз - кора наднирників;
- діагностика причин порушень МЦ, СПКЯ, ендокринного безпліддя, невиношування вагітності;
- діагностика хвороб Аддісона і Іценко - Кушинга;
- лікування естрогенами;
- гостра інфекція, шок і стреси;
- приймання амфетаміну;
- злоякісні захворювання з ектопічною секрецією Кр (пухлини легень, підшлункової залози, тимусу);
- аутоімунні і алергічні захворювання;
- довготривале лікування кортикостероїдами.

Підвищений рівень Кр:

- базофільна аденома гіпофізу;
- синдром Іценко - Кушинга;
- аденома, пухлини, гіперплазія наднирників;
- поєднана форма синдрому полікістозних яєчників;
- гіпотиреоз, гіпертиреозні стани;
- гіпоглікемія, ожиріння.

Знижений рівень Кр:

- гіпопітуїтаризм;
- хвороба Аддісона;
- адреногенітальний синдром;
- вроджена недостатність кори наднирників.

2.3.2. Дегідроепіандростерон (ДГЕА) – андроген, що відноситься до 17 - кортикостероїдів; секретується сітчастою зоною кори наднирників. У нього короткий період напіврозпаду, а концентрація у крові максимальна у ранкові години. ДГЕА катаболізується в андростендіол, Тс і 5 α -дигідро-Тс.

ДГЕА являється дуже чутливим показником активності синтезу андрогенів в наднирниках. Він незамінний для визначення джерела гіперандрогенемії: наднирники або яєчники. При одночасному збільшенні рівня тестостерону і ДГЕА причина гіперандрогенії – наднирники. Ріст рівня ДГЕА корелює з розвитком вторинних статевих ознак.

Інформативним являється визначення **ДГЕА-сульфату**, оскільки його абсолютний вміст в крові в 300 раз вище, ніж у ДГЕА. Довготривалий період напіврозпаду, відсутність добового ритму секреції і зв'язування з транспортними білками крові дозволяють використовувати його в якості специфічного маркеру андрогенної наднирникової недостатності.

Таблиця 2.11

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. перерахунку	Одиниці СІ
Дегідроепіандростерон (ДГЕА)	Жінки <6 років 6-8 років 8-10 років 20 років і > Перименопауза	20-130 нг% 20-275 нг% 31-345 нг% 160-800 нг% 30-450 нг%	0,347	0,7-4,5 нмоль/л 0,7-9,5 нмоль/л 1,1-12,0 нмоль/л 5,6-27,8 нмоль/л 1,0-15,6 нмоль/л

ДГЕА-сульфат (ДГЕА-С)	Жінки 6-9 років 10-11 років 12-14 років 15-17 років 18-30 років 31-50 років 51-60 років 61-83 років	<140 мкг% 15-260 мкг% 20-535 мкг% 35-535 мкг% 45-380 мкг% 12-379 мкг% <245 мкг% <115 мкг%	0,0272	<3,81 мкмоль/л 0,40-7,10 мкмоль/л 0,54-14,6 мкмоль/л 0,95-14,6 мкмоль/л 1,22-10,3 мкмоль/л 0,33-10,3 мкмоль/л <6,7 мкмоль/л <3,1 мкмоль/л
------------------------------	---	--	--------	--

Показання до визначення вмісту ДГЕА—сульфату:

- дифдіагностика захворювань яєчників і наднирників: при підвищенні Тс, одночасне зростання ДГЕА вказує на наднирникову причину гіперандрогенії;
- пухлини наднирників;
- остеопороз;
- діагностика причин аменореї, безпліддя, гірсутизму;
- затримка статевого дозрівання; раннє статеве дозрівання.

Підвищений рівень ДГЕА—С:

- адреногенітальний синдром;
- пухлини кори наднирників, ектопічні АКТГ—продукуючі пухлини;
- хвороба Кушинга (гіпоталамо – гіпофізарний нанізм);
- дисфункція плаценти;
- гірсутизм (при нормальному показнику—захворювання не зв’язане з патологією наднирників).

Знижений рівень ДГЕА—С:

- приймання препаратів гестагенового ряду.

2.3.3. Альдостерон (Ал) — гормон, що бере участь у регуляції вмісту натрію шляхом збільшення його реабсорбції в дистальних каналцях нирок.

Альдостерон викликає затримку натрія і хлору в організмі, і посилює екскрецію калію. При недостатній концентрації альдостерону натрій не реабсорбується і у великих кількостях виводиться з сечею. Основними факторами, стимулюючими синтез і вивільнення альдостерону, являються: АКТГ, ангіотензин II, калій, зниження ниркового кровотоку.

Показання до визначення вмісту Ал в крові:

- синдром Конна;
- діагностика надниркової недостатності;

- дифдіагностика первинного і вторинного гіперальдостеронізму;
- дифдіагностика причин артеріальної гіпертензії;
- діагностика ниркової недостатності.

Таблиця 2.12

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. пере- рахунку	Одиниці СІ
Альдостерон	Плазма(натще)			
	Споживання натрію 300 ммоль/добу		27,7	
	Лежачи	3-9 нг%		83-250 пмоль/л
	Стоячи	4-30 нг%		111-831 пмоль/л
	В наднирниковій вені	200-400 нг%		5500-11000 пмоль/л
	Сеча			
	Нормальне споживання натрію (100-300 ммоль/добу)	≤2,3-21 мкг/добу		
	Дорослі			
	Після прийому флудрокортизону або в/в інфузії фізіологічного розчину	≤0,5 мкг/добу		

Підвищений рівень Ал:

- гіповолемія;
- гіпонатріємія;
- ортостатизм.

Його надлишок в крові проявляється збільшенням концентрації натрію і зниженням – калію.

Знижений рівень Ал:

- гіперволемія;
- гіпернатріємія.

2.4. Гормони щитоподібної залози

2.4.1. Трийодтиронін (Т₃) – відповідає за дію гормонів щитоподібної залози на органи - мішені. Більша частина Т₃

утворюється поза щитоподібною залозою, в основному в печінці, шляхом активного відщеплення йоду. Тому концентрація T_3 в крові у великій мірі відображає стан периферичних тканин, ніж секреторну діяльність щитоподібної залози. T_3 володіє більш високою метаболічною активністю, ніж T_4 , але його ефект менш тривалий.

Таблиця 2.13

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. пере-рахунку	Одиниці СІ
Трийодтиронін (T_3)	Діти 10-13 років 14-18 років Дорослі	123-211 нг% 97-186 нг% 60-181 нг%	0,0154	1,89-3,25 нмоль/л 1,49-2,86 нмоль/л 0,92-2,79 нмоль/л
T_3 вільний	Діти 10-13 років 14-18 років Дорослі	335-480 пг% 287-455 пг% 230-420 пг%	15,4	5,2-7,4 пмоль/л 4,4-7,0 пмоль/л 3,5-6,47 пмоль/л

Показання до визначення вмісту T_3 в крові:

- дифдіагностика захворювань щитоподібної залози;
- моніторинг заміної терапії.

Підвищений рівень T_3 :

- тиротропінома, токсичний зоб;
- тиреоїдити, ізольований T_3 -токсикоз;
- тиреотоксична аденома щитоподібної залози;
- T_4 – резистентний гіпотиреоз;
- післяпологова дисфункція щитоподібної залози;
- ТТГ – незалежний тиреотоксикоз;
- мієломи з високим рівнем IgG;
- синдром резистентності до тиреоїдних гормонів.

Знижений рівень T_3 :

- синдром еутиреоїдного хворого;
- первинна наднирникова недостатність;
- хронічні захворювання печінки;
- первинний, вторинний, третинний гіпотиреоз.

2.4.2. Тироксин (T_4) – основний гормон, який секретується щитоподібною залозою; відіграє важливу роль у обміні речовин і впливає на гіпоталамо – гіпофізарну регуляторну систему

щитоподібної залози. T_4 являється результатом взаємодії двох молекул 3,5 – дийодтирозину, зв'язується тиреоглобуліном і залишається в клітинах фолікулів щитоподібної залози, звідки виділяється під дією ТТГ. Велика частина тироксину циркулює в крові у зв'язаному з білками вигляді.

Таблиця 2.14

Показник	Вік	Звичайні одиниці	Коеф. перерахунку	Одиниці СІ
Тироксин (T_4)	до 20 років	5,6-14,9 мкг%	12,87	72,1-191,8 нмоль/л
	>20 років	5,6-13,7 мкг%		72,1-176,3 нмоль/л
	Вагітність			
	І триместр	8,0-17,1 мкг%		103-220,1 нмоль/л
T_4 вільний	ІІ триместр	8,0-17,8 мкг%	12,87	103-229,1 нмоль/л
	ІІІ триместр	8,0-20,1 мкг%		103-258,7 нмоль/л
	до 20 років	0,8-2,0 нг%		10,3-25,7 пмоль/л
	Дорослі	0,8-2,7 нг%		10,3-34,7 пмоль/л
	Вагітність			
	І триместр	0,7-2,0 нг%		9,0-25,7 пмоль/л
	ІІ триместр	0,5-1,6 нг%		6,4-20,6 пмоль/л
	ІІІ триместр	0,5-1,6 нг%		6,4-20,6 пмоль/л

Показання до визначення вмісту T_4 в крові:

- діагностика гіпер- і гіпотиреозу;
- моніторинг супрес - терапії ТТГ.

Підвищений рівень T_4 :

- тиреотропінома, токсичний зоб, токсична аденома;
- тиреоїдити;
- синдром резистентності до тиреоїдних гормонів;
- ТТГ - незалежний тиреотоксикоз;
- T_4 - резистентний гіпотиреоз;
- післяпологова дисфункція щитоподібної залози;
- хоріокарцинома;
- міеломи з високим рівнем IgG;
- порфірія, ожиріння.

Знижений рівень T_4 :

- первинний гіпотиреоз (ендемичний зоб, аутоімунний тиреїдит, неопластичні процеси в щитоподібній залозі);
- вторинний гіпотиреоз (синдром Шихана, запальні процеси в області гіпофізу);

- третичний гіпотиреоз (черепно - мозкові травми, запальні процеси в ділянці гіпоталамуса).

2.5. Гормони фетоплацентарного комплексу і специфічні білки вагітності

2.5.1. Естріол (некон'югований естріол, Е₃, Free Estriol) являється естрогеном, що переважає в крові і сечі вагітних жінок. Велика частина циркулюючого естріолу являється продуктом фетоплацентарного комплексу, утворюючись із попередника (16- α -гідроксидегідроепі-андростерон), що синтезується в наднирниках плоду і перетворюється в естріол печінкою плоду і плацентою. Рівень цього гормону являється показником стану фетоплацентарного комплексу. Естріол збільшує кровоток в судинах матки і сприяє розвитку протоків молочних залоз під час вагітності. Вільний естріол (некон'югований) складає біля 9% від його загальної кількості. Максимум естріолу спостерігається на 36 тижні вагітності. Постійно низький або швидко зменшений рівень естріолу вказує на несприятливий стан плоду. Загрозливим вважається зниження рівня вільного естріолу більш ніж на 40%. Комбінованого визначення вільного естріолу, хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ) і альфа-фетопротеїну (АФП) у другому триместрі вагітності (між 14 і 20 тижнями вагітності) являється маркером порушень розвитку плоду («потрійний тест»).

Показання до визначення Е₃ :

- вік матері старше 35 років; вік батька старше 45 років; сімейні хромосомні хвороби; вади розвитку у попередніх дітей;
- радіаційне опромінення одного із членів подружжя, приймання цитостатиків або антиепілептичних препаратів;
- діагностика стану фетоплацентарного комплексу з 12-15 тижнів вагітності): звичне невиношування; виявлення при УЗД маркерів ПН (кальцифікати в плаценті, гіпотрофія плоду і т. д.); екстрагенітальна патологія (цукровий діабет, гіпертензія); переносування, резус-конфлікт, підозра на гіпоплазію наднирників плоду і аненцефалію.

Таблиця 2.15

Показник	Тиждень вагітності	нг/мл	Двоплідна вагітність	нг/мл
Естріол	12 тиж	0,3 - 1,0 нг/мл;	22-23 тиж	3-18 нг/мл;
	13 тиж	0,3 - 1,1 нг/мл;	24-25 тиж	3-20 нг/мл;
	14 тиж	0,4 - 1,6 нг/мл;	26-27 тиж	4-21 нг/мл;
	15 тиж	1,0 - 4,4 нг/мл;	28-29 тиж	4-22 нг/мл;
	16 тиж	1,4 - 6,5 нг/мл;	30-31 тиж	5-25 нг/мл;
	17 тиж	1,5 - 6,6 нг/мл;	32-33 тиж	6-39 нг/мл;
	18 тиж	1,6 - 8,5 нг/мл;	34-35 тиж	7-39 нг/мл;
	19 тиж	1,9 - 11,0 нг/мл;	36-37 тиж	9-38 нг/мл;
	20 тиж	2,1 - 13 нг/мл;	38-39 тиж	13-40 нг/мл.
	21 тиж	2,6 - 14,0 нг/мл;		
	22-23 тиж	2,7-16 нг/мл;		
	24-25 тиж	2,9-17 нг/мл;		
	26-27 тиж	3,0-18,0 нг/мл;		
	28-29 тиж	3,2-20,0 нг/мл;		
	30-31 тиж	3,6-22,0 нг/мл;		
	32-33 тиж	4,6-23,0 нг/мл;		
	34-35 тиж	5,1-25,0 нг/мл;		
	36-37 тиж	7,2-29,0 нг/мл;		
	38-39 тиж	7,8-37,0 нг/мл;		
	40-42 тиж	8,0-39,0 нг/мл.		

Підвищений рівень Е₃:

- багатоплідна вагітність;
- крупний плід;
- захворювання печінки;
- різкий підйом при загрозі передчасних пологів.

Знижений рівень Е₃:

- плацентарна недостатність;
- загроза переривання вагітності ;
- міхурцевий занесок;
- переношена вагітність;
- аненцефалія плоду, виражені вади розвитку ЦНС, синдром Дауна, вроджені вади серця, гіпоплазія наднирників плоду ;
- внутрішньоутробна інфекція;
- прийом вагітною глюкокортикоїдів, антибіотиків.

2.5.2.Хоріонічний гонадотропін людини (вільний бета-ХГЛ, free beta-HCG) - людський хоріонічний гонадотропін (ХГЛ), гормон з класу глікопротеїнів, виробляється хоріоном або пухлинами із зачаткових клітик. Складається з двох субодиниць: α і β . Субодиниця альфа включає 92 амінокислоти (вона гомологічна α -субодиниці гормонів ЛГ, ФСГ і ТТГ). Субодиниця бета, яка містить 145 амінокислот, специфічна для ХГЛ. За допомогою цього теста

можна підтвердити наявність вагітності вже на 6-10 день після імплантації ембріона.

Біологічна роль ХГЛ заключається в збереженні жовтого тіла під час вагітності впливі на продукцію стероїдних гормонів. Концентрація в сировотці і сечі загального ХГЛ в I триместрі вагітності збільшується експоненціально, подвоюючись приблизно за 40-48 годин, досягаючи максимуму до 8-12 тижня, а починаючи з 10-12 тижня падає до значень 1/5-1/20 від максимальних концентрацій, після чого настає плато. Комбіноване визначення ХГЛ, вільного естріола іАФП в другому триместрі вагітності ("потрійний тест") має цінність при оцінці ризику хромосомних аномалій плода. В трофобластичних пухлинах має місце підвищений синтез ХГЛ синцитіотрофобластними клітинами .

Показання до визначення ХГЛ:

- маркер вагітності: рання діагностика вагітності, визначення гестаційного віку виявлення ектопічної вагітності, загрози переривання вагітності, розвитку вагітності, динамічне спостереження за перебігом вагітності;
- онкомаркер: виявлення і моніторинг ХГЛ-секретуючих пухлин плацентарного, оваріального і тестикулярного походження;
- аменорея;
- оцінка повноти оперативного переривання вагітності;
- діагностика і контроль ефективності лікування трофобластичних захворювань (хоріонепітеліоми, міхурцевого занеску);
- динамічне спостереження після перенесеного трофобластичного захворювання;
- пренатальна діагностика (входить до складу «потрійного тесту» разом з АФП і вільним естріолом).

Таблиця 2.16

Показник	мМо/мл	Медіана (мМО/мл)
бета-ХГЛ	Не вагітні жінки 0,1; Вагітні жінки	
	3 тижні 5,8 - 71,2;	17,5;
	4 тижні 9,5 - 750;	141;
	5 тижнів 217 - 7138;	1398;
	6 тижнів 158 - 31795;	3339;
	7 тижнів 3697 - 163563;	39759;
	8 тижнів 32065 - 149571;	90084;

	9 тижнів	63803 - 151410;	106257;
	10 -11 тижнів	46509 - 186977;	85172;
	12 -13 тижнів	27832 - 210612;	66676;
	14 тиждень	13950 - 62530;	34440;
	15 тижнів	12039 - 70971;	28962;
	16 тиждень	9040 - 56451;	23930;
	17 тиждень	8175 - 55868;	20860;
	18 тижнів	8099 - 58176.	19817

Підвищений рівень ХГЛ

У невагітних жінок:

- хоріонкарцинома, рецидив хоріонкарциноми;
- міхурцевий занесок, рецидив міхурцевого занеску;
- новоутворення ШКТ (в т.ч. колоректальний рак), легень, нирок, матки і т.д.;
- дослідження проведено протягом 4-5 діб після аборту;
- прийом препаратів ХГЛ.

У вагітних жінок:

- багатоплідна вагітність;
- пролонгована вагітність;
- невідповідність реального і запропонованого терміну вагітності;
- ранній токсикоз вагітних;
- цукровий діабет у матері;
- хромосомна патологія плода;
- прийом синтетичних гестагенів.

Знижений рівень ХГЛ

У вагітних жінок:

- позаматкова вагітність;
- нерозвиваюча вагітність;
- загроза переривання рівень гормону знижується прогресивно, більш ніж на 50% від нормативного значення);
- хронічна плацентарна недостатність;
- істинне переносування; вагітності
- антенатальна загибель плоду (в II-III триместрах).

Псевдонегативні результати (невиявлені ХГЛ при вагітності):

- тест проведений зарано;
- позаматкова вагітність.

2.5.3. Протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю (Pregnancy-associated plasma protein, PAPP-A). ПАПП-А – білок плазми, який виробляється під час вагітності плацентою, представляє собою глікопротеїн. Синтезується у великій кількості

трофобластом і проникає в кровоток матері. Сировоткові рівні цього білка зростають зі збільшенням терміну вагітності, що найбільше виражено в другій половині вагітності. Доведено, що зниження рівня ПАПП-А під час вагітності безпосередньо пов'язане з хромосомними аномаліями плоду.

Показання до визначення ПАПП-А :

- скринінгове обстеження вагітних для оцінки ризику хромосомних аномалій плоду в I триместрі вагітності (11-12 тижнів) (синдроми Дауна (трисомія 21), Едвардса (трисомія 18), Корнелії де Ланге);
- загроза викидня вагітності в ранніх термінах;
- тяжкі загострення вагітності в анамнезі для вирішення питання про правильність переривання даної вагітності за абсолютними показаннями);
- вік жінки старше 35 років;
- наявність двох і більше самовільних викиднів;
- перенесені в період, передуючий вагітності, бактеріальні і вірусні (гепатит, краснуха, герпес, цитомегаловірус) інфекції;
- наявність в сім'ї дитини з хворобою Дауна, іншими хромосомними захворюваннями, ВПР;
- спадкові захворювання у найближчих родичів;
- радіаційне опромінення або інша шкідлива дія на одного із членів подружжя до зачаття.

Таблиця 2.17

Показник	Вагітні жінки мМО/мл
ПАПП-А (РАРР-А)	11 тиждень вагітності-1337 мМО/мл 12 тиждень вагітності-1919 мМО/мл 13 тиждень вагітності-2926 мМО/мл 14 тиждень вагітності-4358 мМО/мл

2.5.4. Альфа-фетопротеїн (α -Fetoprotein, АФР, АФП)

являється білком, який синтезується переважно в печінці плода. Концентрація АФП під час вагітності постійно збільшується від рівня 0,2 нг/мл приблизно до 250 нг/мл на 32 тижні вагітності. Рівні МоМ АФП вище при вагітності, пов'язаній з відкритими дефектами нервової трубки і, в середньому, нижче при наявності синдрому Дауна (трисомія 21) і Едвардса (трисомія 18).

Показання до визначення АФП:

- пренатальна діагностика вроджених аномалій плоду (дефект нервової трубки, синдрому Дауна, Едвардса).

Таблиця 2.18

Показник	нг/мл	Медіана нг/мл	Коеф. пере- рахунку	Медіана МО/мл
АФП (AFP)	Невагітні 7,0;		0,83	
	Вагітні			
	I триместр 5 – 9,0;			
	14 тиждень 14,54 – 71,73;	27,9 нг/мл		23,1 МО/мл
	15 тиждень 18,16 – 89,92;	30,9 нг/мл		25,6 МО/мл
	16 тиждень 21,19 – 120,76;	36,1 нг/мл		29,9 МО/мл
	17 тиждень 24,82 – 148,91;	40,4 нг/мл		33,5 МО/мл
	18 тиждень 25,45 – 167,0;	48,3 нг/мл		40,0 МО/мл
	19 тиждень 28,45 – 192,49.	54,8 нг/мл		45,5 МО/мл

Підвищений рівень АФП

Пренатальна діагностика патології розвитку плода:

- відкриті дефекти розвитку нервової трубки (аненцефалія, spina bifida);
- пупкова грижа, атрезія стравоходу або 12-типалої кишки;
- синдром Меккеля (комплекс спадкових аномалій: полі- і синдактилія, гіпоспадія, епіспадія, ектопія сечового міхура, кістими нирків, печінки, підшлункової залози);
- некроз печінки плоду в результаті вірусної інфекції.

Екстрагенітальна патологія:

- стан, який супроводжується регенеративними процесами в печінці – хронічний гепатит і цироз печінки;
- алкогольне ураження печінки.

Знижений рівень АФП:

- синдроми Дауна (трисомія 21) і Едвардса (трисомія 18) (після 10 тижня вагітності);
- смерть плоду, мимовільний викидень;
- міхурцевий занесок, хоріонепітеліома;
- неправильно визначений великий термін вагітності.

2.5.5. Плацентарний лактоген (хоріомамнотропін, хоріонічний соматотропін, ПЛ)

Представляє собою поліпептид із 190 амінокислот. Має лактотропну, соматотропну і лютеотропну активність. Виробляється синцитіотрофобластом плаценти. 90% секретуючого гормону надходить в кров вагітної і тільки 10% попадає в амніотичну рідину і до плоду. Плацентарний лактоген регулює метаболічні процеси в організмі матері, направлені на забезпечення росту і розвитку плоду. Визначення рівня ПЛ на будь-якому етапі вагітності може слугувати

діагностичним тестом для оцінки функції плаценти і стану плода.

Показання до визначення ПЛ:

- оцінка стану плаценти і моніторинг розвитку норм. вагітності;
- діагностика плацентарної недостатності;
- оцінка перспектив розвитку плода при його затримці розвитку;
- оцінка стану плаценти і моніторинг розвитку вагітності при екстрагенітальній патології;
- діагностика трофобластичних захворювань – міхурцевого занеску і хоріонкарциноми (чим вищий ступінь злаякісності, тим нижчий рівень плацентарного лактогена по відношенню до хоріонічного гонадотропіну).

Таблиця 2.19

Показник	Тижні вагітності	мг/л
ПЛ	до 20 тижня вагітності	0,05-1,0
	21-22 тижня вагітності	1,5-3,0
	23-26 тижня вагітності	2,5-5,0
	27-30 тижня вагітності	4,0-6,5
	31-34 тижня вагітності	5,0-8,0
	35-38 тижня вагітності	5,5-9,5
	39-42 тижня вагітності	5,0-7,0

Підвищений рівень ПЛ:

- багатоплідна вагітність;
- наявність резус-конфлікту в системі мати-плід;
- велика плацента у жінок з цукровим діабетом.

Знижений рівень ПЛ:

- загроза мимовільного аборту;
- плацентарна недостатність;
- ризик для плоду в терміні > 30 тижнів гестації (дистрес плоду, затримка його розвитку); міхурцевий занесок, хоріонкарцинома.

Питання та завдання

- 1) В чому заключається біологічна роль ФСГ?
- 2) При яких патологічних станах підвищується рівень ФСГ, а при яких знижується?
- 3) Що являє собою ЛГ?
- 4) Назвіть показання до визначення вмісту ЛГ в крові.
- 5) До чого призводить високий вміст пролактину в крові?
- 6) Як проявляються неанаболічні ефекти СТГ?
- 7) Які коливання концентрації ТТГ спостерігаються при вагітності?

- 8) Як змінюється кількість естрадіолу у залежності від фази МЦ?
- 9) За рівнем якого естрогенного гормону можна інтегрально оцінити стан фетоплацентарного комплексу?
- 10) Визначення вмісту якого гормону являється підтвердженням овуляції?
- 11) Як зміниться рівень Тс при порушенні продукції гонадотропних гормонів гіпофізу?
- 12) До чого веде підвищення активності інгібіну?
- 13) Які основні дії АМГ на яєчник?
- 14) В чому полягає протизапальний ефект кортизолу?
- 15) Чому визначення ДГЕА-сульфату являється більш інформативним у порівнянні з ДГЕА?
- 16) Яким гінекологічним захворюванням притаманні зміни концентрації тироксину?
- 17) Визначення вмісту яких гормонів використовують для проведення «потрійного тесту», що являється маркером порушень розвитку плоду?
- 18) Про що може свідчити зниження ХГЛ у вагітних жінок?
- 19) Які існують показання до визначення ПАПП-А?
- 20) Як можна трактувати підвищення та зниження рівня АФП у рамках пренатальної діагностики патології розвитку плода?
- 21) Які метаболічні процеси регулює плацентарний лактоген?

Ситуаційні задачі

1

У дівчинки 16-ти років первинна менорея, відсутність росту волосся на лобку, нормальний розвиток грудних залоз, генотип 46 ХУ, відсутність матки та піхви. Діагноз?

- A* Синдром Іценка-Кушинга
- B* Синдром Рокітанського-Кюстера
- C* Синдром тестикулярної фемінізації
- D* Синдром Шихана
- E* Хвороба Іценка-Кушинга

2

Хвора 15 років звернулась зі скаргами на рідкі менструації 2–3 рази на рік, огрубіння голосу, оволосіння по чоловічому типу. При огляді: дівчинка високого зросту, таз вузький, відмічається ріст

волосся на обличчі, по білій лінії живота. Статеві органи розвинуті за жіночим типом, незначна гіпертрофія клітора. За даними УЗД: матка дещо зменшена в розмірах, яєчники нормальних розмірів, надниркові залози без особливостей. Рентгенологічно: передчасне закриття зон росту кісток. Підвищений рівень 17-КС, який знижується більш ніж на 70% після проби з дексаметазоном. Який попередній діагноз?

- A* Яєчникова гіперандрогенія.
- B* Пубертатна форма адреногенітального синдрому.
- C* Гіперандрогенія діенцефального генезу.
- D* Пухлина надниркових залоз.
- E* Пухлина яєчників.

3

До лікаря-гінеколога звернулася мати із дівчинкою 9 років зі скаргами на появу у дитини волосистості на лобку, збільшення молочних залоз, появу кров'янистих виділень з піхви. При УЗД виявлено наявність у дівчинки пухлини яєчника розмірами 5х6 см. Яка форма передчасного статевого дозрівання має місце у хворої?

- A* Оваріальна
- B* Конституційна
- C* Церебральна
- D* Наднирникова
- E* Криптогенна

4

Дівчина 16 років протягом 2 років скаржиться на підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла, появу бурякових смуг на плечах і стегнах, ріст волосся на обличчі, біль в поперековому відділі хребта. Кортизол сироватки 850 нмоль/л, 17-ОКС 0,9 мкмоль/добу. Який найбільш імовірний діагноз?

- A* Ендокринно-обмінне ожиріння
- B* Юнацький диспітуїтаризм
- C* Кортикостерома
- D* Хвороба Іценко-Кушинга
- E* Функціональний гіперкортицизм

5

Дівчина 17 років, звернулася в жіночу консультацію зі скаргами на відсутність менструації. Гінекологічне обстеження: гіпертрофія

клітора, зменшені розміри матки, нормальні розміри яєчників. В крові - підвищений рівень тестостерону, дегідроепіандростерону ДГЕА, які знижуються на 70%, після проби з дексаметозоном. Зони росту кісток передчасно закриті. Діагноз?

A Наднирникова гіперандрогенія

B Гіперандрогенія центрального генезу

C Синдром полікістозних яєчників

D Аренобластома

E Дисгенезія гонад

6

До гінекологічного відділення звернулась дівчинка 16 років зі скаргами на відсутність до цього віку менструацій. Дівчинка низького росту, вторинні статеві признаки недорозвинені. При гінекологічному огляді відмічається гіпоплазія внутрішніх статевих органів. Яке з досліджень необхідно виконати, щоб визначити причину запізненого статевого розвитку?

A Метросальпінгографію

B Гістероскопію

C Кольпоскопію

D Кульдоскопію

E Визначити рівень

РОЗДІЛ 3

ІНШІ МЕТОДИ ГОРМОНОДІАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВІ І ГІНЕКОЛОГІЇ

3.1. Загальне клінічне обстеження

Скарги хворих часто стосуються порушень менструального циклу, болей, пов'язаних з менструаціями або виникаючих поза циклом, а також на невиношування вагітності або безпліддя. Нерідко виникають скарги на підсилений ріст волосся, збільшення ваги, що передують або співпадають з порушеннями МЦ, а також характерні скарги для ендокринопатій: головний біль, втомлюваність, серцебиття, пітливість, зниження лібідо і т.д.

Спадкова схильність має значення при появі ряду захворювань: безпліддя, синдрому полікістозних яєчників, ендометріозу, міоми матки, гірсутизму, порушень менструального циклу. Має значення наявність по лінії батька або матері нервово-психічних захворювань, ендокринної патології, доброякісних і злоякісних пухлин, порушення жирового обміну, серцево-судинних захворювань і т.д.

Соматичний анамнез. Вивчення соматичного анамнезу включає в себе дитячі інфекції і екстрагенітальні захворювання, а також оперативні втручання в період статевого дозрівання дівчинки, які нерідко викликають порушення нейроендокринної регуляції і менструальної функції в майбутньому.

Спеціальний анамнез – менструальна, статева, дітородна і видільна функції.

Гінекологічні захворювання. Перенесені захворювання, оперативні втручання на геніталіях, діагностичні і лікувальні процедури (штучні аборти, біопсія шийки матки, діагностичне вишкрібання, гістеросальпінгографія, гідротубації, лікування патології шийки матки і т.д.), наявність інфекцій.

Оцінка будови тіла, характеру розподілення жирової тканини, стану шкірних покривів, оволосіння

Будова тіла. Андрогени стимулюють остеосинтез і забезпечують стрибок росту на початку пубертатного періода. Естрогени прискорюють окостеніння зон росту трубчастих кісток і

сприяють зупинці росту. Євнухоподібна будова тіла характерна для затримки статевого розвитку. Низькорослість разом з довгим тулубом і відносно короткими кінцівками вказує на ранню зупинку росту в довжину, що характерно для раннього і навіть передчасного статевого розвитку. Диспропорційна тілобудова характерна для дисгенезії гонад. При гіпоестрогенії різного генезу характерно ранній розвиток остеопорозу.

Жирова тканина – не тільки мішень для статевих гормонів, але і місце синтезу андрогенів і естрогенів, а також білкового гормона – лептина, регулюючого травну поведінку. Для кількісної оцінки жирової тканини і характеру її розподілення використовують дуже прості методи. Ступінь ожиріння визначається по індексу маси тіла (ІМТ) – відношення ваги в кілограмах до росту в метрах, приведенного в квадрат. Нормальним для жінки репродуктивного віку вважається ІМТ 20-25; перевищення ІМТ до 26-30 – I ступінь ожиріння; 31-35 – II ступінь ожиріння; 36-40 – III ступінь ожиріння; більше 40 – IV ступінь ожиріння.

Характер ожиріння визначається співвідношенням окружності талії до окружності стегон ОТ/ОС. Якщо цей показник менше 0,85 – характер ожиріння жіночий, якщо більше 0,85 – чоловічий (андроїдний або вісцеральний), при цьому жирова тканина розміщується в основному в ділянці великого сальника. При ожирінні чоловічого типу збільшується ризик розвитку метаболічного синдрому, для якого постійними ознаками являються гіпертензія, інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперхолестеринемія. Для вісцерального ожиріння характерна гіперандрогенія, в результаті якої виникають порушення менструальної і репродуктивної функцій.

Шкірні покриви. При огляді слід відмітити сухість, жирність шкіри, наявність акне, підвищення її пористості, пігментації, наявність крововиливів, стрії у жінок, що народжували і, особливо, у тих, що не народжували.

Недостаток глюкокортикоїдів являється причиною гіперпігментації шкіри і слизових оболонок, особливо на сосках, в долоньових борознах, на ділянках тіла, які піддаються тиску і тертю. Набряклість обличчя, потовщені губи і язик, груба і шершава шкіра вказують на наявність гіпотиреозу. При тиреотоксикозі спостерігаються нервозність, тремор рук, тонка і волога шкіра і випуклість очних яблук. При зниженні продукції гормонів щитоподібної залози і стероїдних гормонів – шкіра бліда, гладка,

суха і без волосяного покриву. При первинному гіпопітуїтаризмі відмічаються низькорослість, відсутність вторинних статевих ознак і овоłosіння. У хворих з дисгенезією гонад на тілі виявляється велика кількість веснянок і пігментних плям [13].

Характер овоłosіння. При вивченні характеру овоłosіння виділяють – гіпертрихоз і гірсутизм. Гіпертрихоз – надмірний ріст волосся на кінцівках, спині, голові. Гірсутизм – надлишкове овоłosіння обличчя, грудей, спини, кінцівок і лобка по чоловічому типу, пов'язане з надлишковою продукцією андрогенів в організмі жінки. Оцінка ступеня овоłosіння проводиться за шкалою Ferriman і Galway (1961) і розраховується для кожної етнічної групи індивідуально.

Молочні залози – складова частина єдиної репродуктивної системи, знаходяться під безпосереднім впливом стероїдних гормонів. Уточнюються скарги на болючість, набряклість, набряк молочних залоз, час їх появи, зв'язок з менструальним циклом або його порушеннями. Ступінь розвитку молочних залоз визначаються за шкалою Tanner (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Ступінь розвитку молочних залоз (Tanner, 1962)

Ступінь розвитку молочної залози	Описання молочної залози
I ступінь	Підвищення соска над молочною залозою
II ступінь	Соски і ареола злегка припідняті
III ступінь	Ареола і залози злегка припідняті
IV ступінь	Ареола і сосок підвищуються над молочною залозою
V ступінь	Ареола зливається з контуром залози, сосок підвищується над загальним контуром залози і ареоли

Мануальне дослідження включає в себе спочатку поверхневу пальпацію молочних залоз, а потім глибоку. Визначається консистенція молочних залоз, її симетричність, наявність ущільнень і їх характер. Особливу увагу слід приділяти наявності вузлових утворень: розміру, щільності, однорідності, кількості, рухливості, зв'язку з підлеглими тканинами, шкірою. Обов'язковим являється дослідження аксилярних зон з ціллю виявлення збільшених лімфатичних вузлів.

При пальпації сосків визначається наявність виділень і їх характер (безкольорові, сукровичні, гнійні, виділення молозива).

Уточнюється час появи виділень і їх ймовірні причини.

Галакторея оцінюється по класифікації ВООЗ (1993):

I ступінь – помірне виділення молозива при пальпації;

II ступінь – виділення молозива струєю при пальпації;

III ступінь – спонтанне виділення молозива.

Гінекологічне дослідження дозволяє оцінити характер оволошіння геніталій (чоловічий, жіночий), особливості розвитку великих і малих статевих губ, розміри і форму клітора, колір і складчастість слизової оболонки піхви, форму і стан шийки матки, характер і кількість виділень із піхви. Так, гіпоплазія зовнішніх статевих органів, блідо-рожевого кольору слизова оболонка піхви без складчастості, і відсутності росту волосся на лобку можуть вказувати на гіпогонадизм. Гіпоплазія великих статевих губ, збільшення розмірів клітора, наявність урогенітального синуса, ріст волосся за чоловічим типом указують на наявність різних видів гіперандрогенії. При гіпоестрогенії складчастість піхви може бути відсутньою, виділення бідні, слиз густий, в невеликій кількості.

При бімануальному дослідженні уточнюють розміри, розташування і рухливість матки, патологічні зміни яєчників і придатків, їх розміри, болючість. Оцінюють стан ретрокліновидних зв'язок і заднього склепіння піхви з ціллю виявлення зовнішнього генітального ендометріозу, в тому числі, ретроцервікального.

3.2. Тести функціональної діагностики діяльності яєчників

Симптом розтягнення шийкового слизу дозволяє судити про продукцію естрогенів яєчниками. Максимальне розтягнення слизової нитки з цервікального каналу приходить на момент овуляції і досягає 10–12 см.

Феномен папоротті (кристалізації) базується на можливості шийкового слизу при висушуванні кристалізуватися. Інтенсивність кристалізації залежить від рівня естрогенів і проявляється максимально під час овуляції, а в лютеїнову фазу зменшується, аж до повного зникнення перед місячними.

Симптом «зіниці» також залежить від продукції естрогенів яєчниками. При двофазному менструальному циклі зовнішній отвір шийкового каналу з 5-го дня циклу починає розширюватися і заповнюється слизом, досягаючи максимуму до моменту овуляції. В

другій фазі циклу на фоні підвищення продукції прогестерона зовнішній матковий зів починає поступово закриватися, а слиз в його просвіті зникає.

Цервікальне число за Insler дає комплексну оцінку рівня естрогенної насиченості (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Підрахунок цервікального числа (в балах) [20]

Параметри цервікального слизу	Бали	Характеристика параметрів
Кількість слизу	0	0 мл
	1	0,1 мл
	2	0,2 мл
	3	0,3 мл
В'язкість	0	Густа липка
	1	В'язка
	2	Малов'язка
	3	Водяниста
Кристалізація	0	Нема
	1	Атиповий малюнок
	2	Первинні і вторинні гілки папоротті
	3	Третинні і четвертинні гілки папоротті
Розтягнення слизу	0	Менше 1 см
	1	1 – 4 см
	2	5 – 8 см
	3	9 см і більше
Клітинність слизу	0	Більше 11 клітин
	1	6 – 10 клітин
	2	1 – 5 клітин
	3	Відсутні

Показники цервікального числа від 0 до 8 балів вказують на низьку естрогенну насиченість, від 9 до 11 балів – на помірну, а від 12 до 15 балів – на високу естрогенну насиченість.

Тест базальної температури залежить від фази менструального циклу. При овуляторному циклі з повноцінною першою і другою фазами базальна температура підвищується на 0,5°C безпосередньо після овуляції і тримається на такому рівні 12–14 днів. Підйом температури обумовлений впливом прогестерона на центр терморегуляції. При недостатності другої фази циклу гіпертермічна фаза продовжується менше 8–10 днів, температура піднімається ступенеподібно або періодично падає нижче 37°C. При ановуляції температурна крива залишається монофазною. Псевдопозитивний результат (підвищення базальної температури при відсутності жовтого тіла) може бути при гострих і хронічних інфекціях, при змінах ЦНС.

Шкірно-алергічний тест побудований на появі алергічної реакції на внутрішньошкірне введення – (естрогенів або прогестерона) в періоди насиченості організму одним із цих гормонів. Для проведення тесту в шкіру внутрішньої поверхні передпліччя вводять 0,02 мл 0,1% олійного р-ну естрадіолу бензоату або 0,02 мл 2,5% олійного р-ну прогестерону. При максимальному вмісті в організмі того чи іншого гормона виникає гіперемія і збільшення папули до 10–12 мм.

Гормональна кольпоцитологія. В мазках з піхви виділяють чотири вида клітин: 1) базальні; 2) парабазальні; 3) проміжні; 4) поверхневі. По співвідношенню вказаних епітеліальних клітин роблять висновок про функціональний стан яєчників, так як дозрівання цих клітин знаходиться під контролем естрогенних гормонів. Мазки беруть кожні 3–5 днів протягом 2–3-х менструальних циклів. При аменореї і опсоменореї мазки слід брати один раз в тиждень. Вміст для кольпоцитології беруть з бічного склепіння піхви, так як в задньому склепінні він змішаний з секретом шийкових залоз. Кольпоцитологічне дослідження не проводять при запаленні піхви і матковій кровотечі.

Розрізняють наступні типи піхвових мазків:

I тип – мазок складається з базальних клітин і лейкоцитів – різка естрогенна недостатність;

II тип – мазок складається з парабазальних клітин, зустрічаються окремі проміжні і базальні клітини, лейкоцити – значна естрогенна недостатність;

III тип – виявляються переважно проміжні клітини, поодинокі парабазальні і поверхневі клітини, що свідчить про легку естрогенну недостатність;

IV тип – мазок складається з поверхневих клітин, поодиноких проміжних; базальні клітини і лейкоцити відсутні – достатня естрогенна насиченість.

Індекс дозрівання - відсоткове співвідношення основних видів клітин піхвового мазка – базальних (разом з парабазальними), проміжних і поверхневих. У дорослої жінки зразу після завершення менструації він дорівнює 0/85/15, під час піка естрогенної насиченості відхиляється вправо і дорівнює 0/30/70 або 0/10/90, а перед місячними повертається до висхідного рівня 0/80/20. Недостатність естрогенів визначається вкрай лівим співвідношенням: 60/40/0 або навіть 100/0/0.

Каріопікнотичний індекс (КПІ) – співвідношення числа

поверхневих клітин з пікнотичним ядром до загального числа поверхневих клітин. Під час фолікулярної фази КПП складає 25–30%, при овуляції – 60–80%, в прогестероновій фазі – 25–30%.

3.3. Функціональні проби з лікарськими препаратами

Проведення функціональних проб дозволяє уточнити функціональний стан різноманітних відділів репродуктивної системи і з'ясувати резервні можливості гіпоталамусу, гіпофізу, наднирників, яєчників і ендометрія [3,6,18].

3.3.1. Проба для встановлення рівня ураження гіпоталамо - гіпофізарної системи

Проба з гонадоліберином – визначаються вихідні концентрації ЛГ і ФСГ, вводиться агоніст гонадоліберину (декапептил-дейлі) в дозі 100 мкг внутрішньовенно. Проба вважається позитивною, якщо у відповідь на введення препарату концентрації ЛГ і ФСГ збільшуються не менше ніж в 2-3 рази на 30-45 хвилині дослідження. Позитивна проба свідчить про збереження гіпофізарних і ураження гіпоталамічних структур. При негативній пробі діагностується ураження гіпофізу.

Проба з люліберином – проводиться для прицільного виявлення причин зниженого вироблення ЛГ. В/в вводять 100 мкг синтетичного аналога люліберину (гонадореліну). До початку введення препарату і через 15, 30, 60 і 120 хв. після введення через постійний катетер із ліктьової вени беруть кров для визначення ЛГ. При позитивній пробі до 60-й хв. вміст ЛГ наростає до цифр, відповідаючих овуляції, що вказує на збережену функцію передньої долі гіпофізу і порушення функції гіпоталамічних структур.

Проба з кломіфеном – базується на здатності кломіфену зв'язувати рецептори естрогенів в гіпоталамусі, що в нормі призводить до компенсаторного посилення вироблення гонадоліберину і, відповідно, гонадотропінів. Пробу проводять після місячних або менструальноподібної реакції, викликаной проведенням естроген-прогестеронової проби. Кломіфен в дозі 100 мг в день (2 табл.) призначається з 5-го по 9-й день від початку менструальноподібної реакції. Результати контролюються або визначенням ФСГ, ЛГ і естрадіолу в плазмі крові до початку дослідження і на 5-6-й день після закінчення прийому препарату, або по базальній температурі і появі менструальноподібної реакції

через 25–30 днів після прийому кломіфену. Позитивна проба (підвищення рівня гонадотропінів і естрадіолу в 2 рази, двофазна базальна температура) вказує на зберігаючу функціональну активність гіпоталамусу, гіпофізу і яєчників. Негативна проба (відсутність збільшення концентрації естрадіолу, гонадотропінів в плазмі крові, монофазна базальна температура) свідчить про порушення функціональної чутливості гіпофіза до ГнРГ.

Негативна проба на кломіфен і позитивна на гонадоліберин вказують на те, що зниження секреції ФСГ і ЛГ виникає в результаті патології окремих гіпоталамічних ядер.

3.3.2. Проба для оцінки здатності яєчників відповідати на дію гонадотропінів передньої долі гіпофізу

Проба з гонадотропінами – дозволяє оцінити здатність яєчників відповідати на стимуляцію гонадотропінами ростом фолікулів. Використовують пергонал (містить по 75 мг ФСГ і ЛГ). Перші 3 дня вводять по 150 МО/день, потім – по 225–300 МО/день (всього для проби використовується 25 ампул препарату). Якщо після курсу введення пергоналу рівень естрадіолу в крові зростає до 500 мкг/мл і більше, тести функціональної діагностики свідчать про збільшення насиченості естрогенами і при УЗД видно порожнисті фолікули, проба вважається позитивною. Якщо ж після введення 25 ампул пергоналу не виявляються ознаки активності яєчників, можна констатувати їх функціональну неспроможність.

3.3.3. Проби для з'ясування форми аменореї (яєчникової або маткової)

Проба з гестагенами. Пробу проводять з ціллю встановлення ступеня дефіциту естрогенів і прогестерону при захворюваннях репродуктивної системи, які супроводжуються аменореєю. Протягом 7–10 днів вводять внутрішньом'язово 1 мл 1% (10 мг) олійного розчину прогестерону на добу щоденно або 1 мл 2,5% (25 мг) олійного розчину прогестерону через день (всього 3 ін'єкції), або 2 мл 12,5% (250 мг) розчину 17-ОПК одномоментно (2 ампули по 125 мг). Можна застосовувати також утрожестан per os по 200 мг/добу або норколут, дуфастон по 10 мг/добу 7–10 днів. Поява менструальноподібної реакції через 2–4 дня після відміни прогестерону або через 10–14 днів після введення 17-ОПК вказує на помірний дефіцит естрогенів і значний – гестагенів. Негативна проба може вказувати на глибоку недостатність естрогенів або

органічні зміни в ендометрії.

Проба с естрогенами і гестагенами. Проводиться з ціллю виключення (або підтвердження) маткової або яєчникової форми аменореї. Хворій протягом 21 дня вводять один із естрогенних препаратів в/м (естрадіолу бензоат по 1 мл 0,1% р-ну) або внутрішньо етинілестрадіол (мікрофолін по 0,05 мг 1 р/добу) або кон'юговані естрогени (премарин, естрофемінал по 625 мг в день) або 17 β -естрадіол (естрофем). З 17 по 21 день прийому естрогенів додатково назначають препарат прогестерону (як в пробі з гестагенами). Настання менструальноподібної реакції свідчить про виражений дефіцит ендogenous естрогенів; негативний результат вказує на маткову форму аменореї.

3.3.4. Проби для оцінки секреції пролактину (при гіперпролактинемії)

Стимулюючі проби

Проба с тиролібериним (прямим стимулятором секреції ПРЛ аденогіпофізом) — проводиться зранку. В ліктьову вену встановлюють постійний катетер і беруть кров для визначення вихідного рівня ПРЛ. Внутрішньовенно струйно вводять 500 мкг тироліберину. Повторний забір крові виконують через 15-30-45-60 хв. після введення препарату. Якщо максимальне підвищення рівня ПРЛ більше ніж на 50% відбувається на 15-30-й хв. після введення препарату — позитивна. Зниження максимального рівня гормону або відсутність його підйому після введення тироліберину свідчить про недостатню секрецію ПРЛ аденогіпофізом. Найбільше значення проба має при проведенні диференціальної діагностики між функціональною і органічною гіперпролактинемією.

Проба з метоклопрамідом (Мк). Стимулюючий ефект Мк (блокатора рецепторів дофаміну в гіпоталамусі) проявляється в результаті подавлення ендogenous дофаміну і зупинки його інгібуючого впливу на секрецію ПРЛ. Проводяться аналогічно пробі з тиролібериним. Вранці через внутрішньовенний катетер вводиться 10 мг Мк. Забір крові для визначення рівня ПРЛ проводиться до і через 15-30-45 хв. після введення препарату. Позитивна реакція — підвищення рівня ПРЛ більше ніж на 50% на 15-30-й хвилині проби. Негативна або слабкопозитивна проба вказує на ураження лактотрофів або зниження їх резервних можливостей (у хворих з пролактиномами).

Подавляюча проба

Проба з бромкриптином базується на спроможності препарату подавляти надлишкову секрецію ПРЛ, стимулюючи рецептори дофаміну в гіпоталамусі і підвищуючи його рівень в організмі. Назначається однократно в дозі 2,5 мг на добу. Забір крові із вени для визначення рівня ПРЛ проводиться через 1-2-3 год після прийому препарату. Зниження рівня гормону більше ніж на 50% вже через одну годину свідчить про позитивну реакцію і функціональний генез захворювання. Відсутність зниження рівня ПРЛ – аргумент на рахунок гіперпролактинемії пухлинного генезу.

3.3.5. Проби для з'ясування джерела гіперандрогенемії (яєчники або наднирники)

Проби з дексаметазоном - проводяться для встановлення причини гіперандрогенії у жінок з ознаками вірилізації, в першу чергу для виключення пухлини наднирників. Проба базується на здатності дексаметазону подавляти виділення АКТГ передньої долі гіпофізу, внаслідок чого гальмуються утворення і виділення андрогенів наднирниками.

Мала дексаметазонова проба: дексаметазон по 0,5 мг кожні 6 год (2 мг/добу) протягом 3 діб, загальна доза 6 мг. За 2 дні до прийому препарату і на наступний день після його відміни визначають вміст в плазмі крові тестостерону, 17-ОН-прогестерону і ДГЕА. Якщо така можливість відсутня, визначають вміст в добовій сечі 17-КС. При зниженні названих показників у порівнянні з висхідними більш ніж на 50–75% проба вважається позитивною, що вказує на наднирникове походження андрогенів. Зниження показників менше ніж на 25–30% означає яєчникове походження андрогенів.

При негативній малій пробі у жінок з проявами вірилізації проводять *велику дексаметазонову пробу*: прийом дексаметазону по 2 мг (4 табл. по 0,5 мг) кожні 6 годин, протягом 3-х діб (загальна доза 24 мг). Контроль дослідження проводиться так, як і при малій дексаметазоновій пробі. Негативний результат проби – відсутність зниження рівня андрогенів в крові або сечі – вказує на вірилізуючу пухлину наднирників.

Проба з ХГЛ і дексаметазоном - використовується в диференціальній діагностиці різноманітних форм гіперандрогенії. Протягом 5 днів назначають дексаметазон по 1 мг 4 р/добу. На 4-й і

5-й дні вводять ХГЛ в/м в дозі 1500 ОД/м² поверхні тіла. На 3-й і 5-й дні проби повторно досліджують концентрацію Тс в крові і екскрецію 17-КС з сечею. Зниження рівня тестостерону і 17-КС на 3-й день проби на 50% і більше вказує на наднирникову природу гіперандрогенії, а підвищення обох показників на 40% і більше на 5-й день проби (в порівнянні з 3-м днем) свідчить про яєчникову природу гіперандрогенії.

3.4. Експрес-тести

Тест-смужки давно і успішно використовуються у всьому світі. Вони прості, зручні і швидкі у використанні, не потребують великих матеріальних витрат. Принцип їх дії базується в тому, що при опусканні тесту в фізіологічну рідину вона починає мігрувати вздовж мембрани за принципом тонкошарової хроматографії. Разом з рідиною рухаються і антитіла з барвниками. Якщо в цій рідині присутній досліджуваний антиген (гормон), то відбувається його зв'язування як з первинним, так і з вторинним типом антитіл. При цьому відбувається накопичення антитіл з барвником навколо антитіл, жорстко іміобілізованих в тест-зоні, що проявляється у вигляді яскравої темної смужки. Антитіла, що не зв'язалися з барвником мігрують далі вздовж смужки і неминуче взаємодіють з антитілами в контрольній зоні, спостерігається друга темна смужка. Взаємодія (і темна смужка) в контрольній зоні повинна проявлятися завжди (якщо аналіз проведений правильно), незалежно від присутності досліджуваного антигену в фізіологічній рідині. Результати визначаються візуально.

Імунохроматографічний швидкий тест на вагітність призначений для якісного визначення ХГЧ в сечі. Цей гормон з'являється в сечі вже через 8 днів після запліднення. Тест-смужка змочується сечею пацієнтки. Якщо в сечі наявний ХГЧ, він зв'язується з фіксованими антитілами (дві смужки); якщо ХГЧ відсутній, то антитіла зв'язуються тільки з латексними частинами в контрольній зоні (одна смужка). Результат проявляється вже через 2–5 хв. Достовірність тесту 98%.

Діагностика позаматкової вагітності. Під час вагітності в нормі вміст інтактного ХГЧ складає 90% від загальної кількості ХГЧ, а модифікованого ХГЧ – приблизно 10%. Позаматкова вагітність характеризується тим, що майже весь ХГЧ представлений його інтактною формою, а вміст модифікованого ХГЧ дуже малий відносно його кількості при нормальній вагітності. Цей факт і був

покладений в основу сучасних імунохроматографічних тестів для діагностики позаматкової вагітності.

Контроль періоду овуляції базується на визначенні лютеїнізуючого гормону в сечі або слині жінки. Пік лютеїнізуючого гормону досягає максимальних значень за 24–48 год перед овуляцією, що і визначається експрес-тестами. Здатність яйцеклітини до запліднення складає приблизно 24–30 год, ось чому «небезпечними» для запліднення вважають 4 дні після появи позитивного тесту. Використовуючи цей тест, жінка може планувати свої відносини з партнером для підвищення або, навпаки, зниження ймовірності завагітніти.

Визначення менопаузи. Згасаюча функція репродуктивної системи супроводжується зниженням продукції прогестерону, а потім естрадіолу і інгібіну. Це в свою чергу стимулює синтез фолікулостимулюючого гормону. Ось чому в якості діагностичного критерія клімактеричного синдрому найбільш важливим і значимим являється визначення підвищеного рівня ФСГ. Виявлення високої концентрації ФСГ важливо також для аргументованого призначення гормональної терапії в пременопаузі і постменопаузі, для визначення ранньої і передчасної менопаузи, виявлення оваріального резерву після гістеректомії, при безплідді і підготовці до екстракорпорального запліднення.

3.5. Терміни визначення гормонів в залежності від фаз менструального циклу

Для отримання достатньо повної інформації про стан нейрогуморальної регуляції МЦ слід вибрати ключові гормональні показники: 7-й день МЦ являється найбільш показовим терміном для визначення більшості гормонів, так як в цей період їхній вміст в крові стабільний і не піддається індивідуальним коливанням. В цей період необхідно назначити визначення в крові рівнів ФСГ, ЛГ, естрогенів (E_2), ПРЛ, Тс, ДГЕА і/або ДГЕА-сульфату, Кр, 17-ОНП, 11-дезоксид-Кс; на 14-й день обгрунтовано визначення ЛГ, E_2 і ПГ; на 21-й ФСГ і ПГ.

За приростом рівня ФСГ на 7-й день порівнянно з 21-м (в нормі – в 2–3 рази) можна судити про адекватність центральної регуляції фолікулогенезу.

Приріст рівня E_2 на 14-й день порівнянно з 7-м днем (в нормі в 5–6 раз) вказує на нормальний розвиток фолікула.

Приріст рівня ЛГ на 14-й день порівнянно з 7-м днем (в 8–10

раз) свідчить про адекватну центральну стимуляцію овуляції.

Збільшення рівня ПГ на 21-й порівнянно з 14-м (в 4–5 раз) вказує на нормальне дозрівання жовтого тіла.

Вміст ПРЛ, Тс і Кр в динаміці МЦ змінюється мало і становить, відповідно, 3.2–13.4 нг/мл, 0.3–5.4 нмоль/л і 220.1–509.0 нмоль/л.

Таблиця 3.3

**Гормональні дослідження при порушеннях
менструального циклу**

Гормон	Рекомендовані дні для досліджень			Характеристики нормального МЦ	Примітки
	7 день МЦ (середина фолікулінові фази)	14 день МЦ (середина МЦ)	21 день МЦ (середина лютеїнової фази)		
ФСГ	+		+	$\frac{\text{ФСГ}_{7}}{\text{ФСГ}_{21}} = 2-3$	Свідчить про адекватну центральну регуляцію фолікулогенезу
ЛГ	+	+		$\frac{\text{ЛГ}_{14}}{\text{ЛГ}_{7}} = 8-10$	Свідчить про адекватну центральну стимуляцію овуляції
Е₂	+	+		$\frac{\text{Естрадіол}_{14}}{\text{Естрадіол}_{7}} = 5-6$	Вказує на нормальний розвиток фолікула
ПГ		+	+	$\frac{\text{Прогестерон}_{21}}{\text{Прогестерон}_{14}} = 4-5$	Вказує на нормальне дозрівання жовтого тіла
ПРЛ	+		+		Необхідний для синтезу жовтим тілом прогестерону. Підвищення вмісту ПРЛ подавляє стероїдогенез і обумовлює ановуляцію.
Тс	+				Утворюється в корі наднирників і яєчниках в співвідношенні 1:1. В жіночому організмі слугує субстратом для утворення естрогенів.
ДГЕА-С	+				Оцінка андрогенної і наднирникової секреції
Кр	+				Визначають при НМЦ, СПКЯ, ендокринному безплідді, хворобах Аддісона і Іценко-Кушинга

17-α-гідроксипрогестерон	+				Утворюється в яєчниках і наднирниках. Використовується в діагностиці гіперплазії кіркової речовини наднирників, обумовленої дефіцитом 21-гідроксилази.

3.6. Інструментальні методи дослідження в гінекологічній ендокринології

3.6.1. Ультразвукове дослідження (УЗД) – неінвазивний інструментальний метод, показаний всім хворим з порушеннями менструальної або репродуктивної функції. Важливо проведення дослідження перед призначенням гормональних методів терапії з ціллю виявлення утворень малих розмірів, не діагновостованих при гінекологічному дослідженні, особливо у пацієнток з ожирінням. Виконання УЗД принципово важливо для визначення патологічних змін ендометрія. Розроблені ультразвукові нормативи, характерні для різних періодів життя жінки, на котрі слід орієнтуватися при дослідженні пацієнток (табл.3.4, 3.5).

Таблиця 3.4

Товщина ендометрія (М - ехо), в мм

Початок першої фази циклу	5 - 7
Кінець першої фази циклу	9 – 12
Кінець другої фази циклу	10 – 14
Гіперплазія ендометрія	15 – 20
Аденокарцинома ендометрія	> 20
Постменопауза більше 3 років	< 5

Таблиця 3.5

Нормальні розміри матки і яєчників у дівчаток, дівчат і жінок репродуктивного віку

Вік, роки	Довжина матки, см	Ширина матки, см	Передньозадній розмір матки, см	Об'єм яєчника, см ³
2-7	3,19±0,8	1,5±0,05	0,9±0,7	1,7±0,25
8-9	3,5±0,06	1,7±0,06	1,1±0,04	2,5±0,3
10-11	4,9±0,2	2,0±0,1	1,5±0,1	3,3±0,2
14-16	Довжина тіла 4,25±0,01 Довжина шийки 2,57±0,03	3,8±0,8	2,82±0,1	6,9±0,3

17-19	Довжина тіла 4,8±0,11 Довжина шийки 2,6±0,1	4,1±0,1	3,3±0,04	8,8±0,4
Жінки репродуктив ного віку	Довжина тіла (без шийки) 3,6-5,9	4,6-6,2	2,8-4,2	5,7±0,4 (до 9)

3.6.2. Рентгенологічні дослідження

Рентгенологічне дослідження форми, розмірів і контурів турецького сідла використовується для діагностики пухлини гіпофіза. Сагітальний розмір турецького сідла в середньому дорівнює 12 мм (коливання від 9 до 15 мм), вертикальний – 9 мм (коливання від 7 до 12 мм). Співвідношення висоти і довжини турецького сідла називається індексом сідла, який змінюється в процесі росту організма.

Симптоми пухлини гіпофіза: остеопороз і потоншення кісткових стінок сідла (атрофія); тотальний остеопороз стінок сідла без змін структури кісток склепіння черепа; нерівність ділянки внутрішнього контуру кісткової стінки сідла, часткове або тотальне потоншення передніх і задніх клиновидних відростків, симптом подвійних контурів. При підозрі на пухлину гіпофіза по даним рентгенівського дослідження проводять комп'ютерну томографію черепа.

Комп'ютерна томографія (КТ) базується на зміні інтенсивності рентгенівського опромінення при проходженні через тканини різної щільності. Даний метод діагностики дозволяє отримати подовжне зображення досліджуваної ділянки, зрізи в сагітальній і фронтальній або в будь-якій заданій площині. КТ дає повне просторове представлення про досліджуваний орган, патологічне вогнище, кількісну інформацію про щільність відповідного шару, що дозволяє судити про характер ураження. Мінімальна величина патологічного вогнища, визначаємого при КТ, дорівнює 0,5–1 см. КТ ділянки турецького сідла дозволяє виявити невеликі пухлини гіпофізу, розташовані інтраселарно, не деформуючи стінки турецького сідла.

3.6.3. Гістероскопія (ГС) проводиться при:

- аномальних маткових кровотеч;
- порушенні ритму менструацій;
- внутрішньоматковій патології (в т.ч. гіперплазії ендометрія, аденоміозі, міомі матки);

- неплідді, звичайному невиношуванню.

В I фазу циклу ГС проводиться при підозрі на субмукозну міому матки і аденоміоз. При підозрі на гіперпластичні процеси ендометрія процедура назначається на будь-який день циклу, при внутрішньоматкових зрощеннях – напередодні менструації. При безплідді «невідомого генезу» або недостатності лютеїнової фази (НЛФ) ГС показана на 6-7-й день підйому базальної температури. Після ГС проводиться роздільне діагностичне вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу.

Гістероскопічна картина в нормі: стінки матки рівні, ендометрій в стадії проліферації тонкої, блідо-рожевого кольору з мілкими, крапковими крововиливами. В фазі секреції ендометрій потовщений, з утворенням складок жовтого кольору. Вустя маткових труб у вигляді овальних отворів в кутах матки.

3.6.4. Лапароскопія – метод, який дозволяє діагностувати ряд причин порушення менструальної і репродуктивної функції (зовнішній генітальний ендометріоз, кісти яєчників, пухлини матки і придатків, трубно-перитонеальна патологія). При проведенні операції звертається увага на якість і кількість перитонеальної рідини, стан яєчників, прохідність, конфігурацію і колір маткових труб, стан фімбрій, ендосальпінкса (тубоскопія). Важливою являється оцінка стану очеревини малого тазу, наявність на ній ендометріюїдних гетеротопій, дефектів очеревини.

3.6.5. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини

Денситометрія – неінвазивний метод оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (МПКТ). Для її проведення використовують одно- і двоенергетичні фотони денситометри (джерело–радіоізотоп), одно- і двоенергетичні рентгенівські денситометри, комп'ютерний томограф, ультразвуковий денситометр. Одноенергетичні денситометри дозволяють оцінювати МЩКТ в одній ділянці скелету – частіше в дистальному відділі передпліччя. Двоенергетична абсорбціометрія використовується для вимірювання МЩКТ осьового скелету (поперекові хребці, проксимальний відділ стегнової кістки) і периферичних ділянок. В рентгенівській денситометрії при скануванні проводиться вимірювання площі проекції досліджуваної ділянки (см²) і вміст мінералу (г), з яких в подальшому визначають МЩКТ (г/см²).

3.6.6. Гістологічне дослідження ендометрія являється досить чітким методом оцінки функції яєчників. Отримати матеріал для дослідження можна шляхом вишкрібання порожнини матки або аспірації ендометрію наконечником Пайпеля [21]. Для оцінки діяльності яєчника слід співставити отриману гістологічну картину (фази регенерації, проліферації, секреції) з днем менструального циклу.

3.7. Оцінка оваріального резерву

Оваріальний резерв визначає функціональний стан репродуктивної системи, повноцінність якої забезпечує ріст, дозрівання фолікула і ооциту, овуляцію і запліднення повноцінної яйцеклітини. Стосовно до методів стимуляції функції яєчників повноцінний оваріальний резерв забезпечує адекватну відповідь яєчника на введення індукторів овуляції [15].

Про зниження оваріального резерву (ОР) свідчать:

- *перенесені операції на яєчниках;*
- *скорочення МЦ в порівнянні з раніше наявною тривалістю;*
- *підвищення рівня ФСГ на 2-3-й день МЦ:*
 - 3-8 МО/л – норма;
 - 8-10 МО/л – помірно знижений ОР;
 - 10-12 МО/л – низький ОР;
 - 12-15 МО/л – дуже низький ОР;
 - >15 МО/л – практично відсутній ОР;
- *збільшення співвідношення ФСГ/ЛГ;*
- *зниження рівня інгібіну В;*
- *зменшення рівня антимюлерового гормону (АМГ) – чіткого маркера оваріального віку; АМГ жорстко корелює з числом антральних фолікулів, величиною пулу примордіальних фолікулів і знижується з віком жінки.*
Рівні АМГ: низький 0,01-0,9 нг/мл; середній 1,0-2,5 нг/мл; високий >2,5 нг/мл;
- *зниження об'єму яєчника (на 2-3-й день МЦ) <8 см³;*
- *зменшення числа антральних фолікулів (на 2-3-й день МЦ) менше 5 в кожному яєчнику.*

Проста клінічна оцінка ОР:

- *високий оваріальний резерв:*
 - вік пацієнтки <30 років;
 - рівень ФСГ на 2-3-й день МЦ <8 МО/л;

- число антральних фолікулів на 2-3 день МЦ >10 в кожному яєчнику;
- об'єм яєчника $>12 \text{ см}^3$;
- *низький оваріальний резерв:*
- вік >35 років;
- рівень ФСГ $>10 \text{ МО/л}$;
- число антральних фолікулів <5 в кожному яєчнику;
- об'єм яєчників $<8 \text{ см}^3$;
- *дуже низький оваріальний резерв:*
- вік старше 40 років;
- рівень ФСГ $>15 \text{ МО/л}$;
- число антральних фолікулів <5 в кожному яєчнику;
- об'єм яєчників $<3 \text{ см}^3$.

Питання та завдання

- 1) Які скарги найбільш часто зустрічаються при ендокринопатіях?
- 2) Як можна оцінити гормональні зміни організму у залежності від характеру ожиріння?
- 3) Назвіть ступені розвитку молочних залоз.
- 4) Які тести гормональної функціональної діагностики Вам відомі?
- 5) Які проби проводяться для встановлення рівня ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи?
- 6) Що дозволяє оцінити проба з гонадотропінами?
- 7) Які стимулюючі та подавляючі проби застосовують для оцінки секреції пролактину (при гіперпролактинемії)?
- 8) З якою метою проводиться дексаметазонова проба?
- 9) Які терміни визначення гормонів в залежності від фаз МЦ потрібно враховувати?
- 10) Які інструментальні методи дослідження застосовують в гінекологічній ендокринології?

Ситуаційні задачі

1

Хвора 20 років звернулася із скаргами на аменорею. При об'єктивному обстеженні виявлено гірсутизм, ожиріння з переважним розподілом жирової тканини на обличчі, шиї, верхній частині тулуба, на обличчі – *acne vulgaris*, на шкірі – смуги

розтягнення. АТ 170/100 мм рт.ст. Психічний розвиток та інтелект не порушений. Гінекологічний статус: волосистість на зовнішніх статевих органах надмірна, різка гіпоплазія піхви та матки. Діагноз?

- A* Синдром Штейна-Левенталя
- B* Синдром Шерешевського-Тернера
- C* Синдром Іценка-Кушинга
- D* Синдром Шихана
- E* Синдром Пехранца-Бабінського-Фреліха

2

Хвора 30 років, з первинним безпліддям протягом 7 років. Менструації з 14 років, по 5-7 днів через 35-45 днів, помірні, безболісні. Жінка надлишкового харчування. Зовнішні статеві органи розвинені правильно, оволосіння по жіночому типу, тіло матки зменшено у розмірах, яєчники з обох сторін 3х4х4 см, щільні, рухомі, безболісні. Згідно результатів тестів функціональної діагностики, базальна температура монофазна, каріопікнотичний індекс 50-60 % протягом циклу. Спермограма чоловіка без патологічних змін. Найбільш імовірна причина безпліддя?

- A* Двосторонні дермоїдні кісти яєчників.
- B* Генітальний інфантилізм.
- C* Туберкульоз статевих органів.
- D* Синдром полікістозних яєчників.
- E* Безпліддя неясного генезу.

3

Жінка, яка страждає на безплідність 3 роки, скаржиться на нерегулярний менструальний цикл протягом 2 років. Тривалість менструального циклу 30-50 днів. Інші гінекологічні захворювання заперечує. При гінекологічному дослідженні патології не виявлено. Яке з досліджень доцільно призначити у першу чергу для уточнення причин безплідності?

- A* Визначення статевих і гонадотропних гормонів в плазмі крові.
- B* Лапароскопію.
- C* Пункцію черевної порожнини через заднє склепіння піхви
- D* Посткоітальну пробу.
- E* Гістероскопію.

4

Пацієнтка 32 років, звернулася до лікаря у зв'язку з безпліддям. У фенотипі звертають увагу: зріст 158 см; рідке, сиве волосся; атрофія підшкірно-жирового прошарку; шкіра обличчя у зморшках; клювовидний ніс; множинний карієс; раннє випадіння зубів; гіпомімія; скудне овоłosіння на лобку. При обстеженні виявлено: двобічну катаракту, цукровий діабет, ознаки генералізованого атеросклерозу, гіпогеніталізм. Який найбільш імовірний діагноз?

A Синдром Шерешевського-Тернера

B Синдром множинних ендокринних неоплазій I типу

C Синдром множинних ендокринних неоплазій II типу

D Синдром множинних ендокринних неоплазій III типу

E Синдром Вернера

РОЗДІЛ 4

СПЕЦІАЛЬНА ГОРМОНОДІАГНОСТИКА В ГІНЕКОЛОГІЇ

4.1. Аменорея

Параметрами нормального менструального циклу являються:

- його регулярність;
- тривалість кровотечі 3-7 днів;
- інтервал між кровотечами 21-35 днів;
- крововтрата до 80-140 мл.

Аменорея – відсутність менструації протягом 3 і більше місяців у жінок у віці 16–45 років. Аменорея не самостійне захворювання, а симптом не тільки порушення регуляції репродуктивної функції на різних рівнях, але і інших нейроендокринних захворювань, доброякісних і злоякісних новоутворень.

Аменорея підрозділяється на фізіологічну і патологічну; первинну і вторинну; істинну, несправжню і фармакологічну.

Фізіологічна аменорея – відсутність менструацій, обумовлена фізіологічними періодами життя жінки: до менархе, при вагітності, лактації і в постменопаузі.

Патологічна аменорея – виникає в результаті генетичних порушень, на фоні вродженої або набутої гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової і наднирникової патології і захворювань органів-мішеней (піхва, матка, шийка матки).

Первинна аменорея – стан, при якому відсутність спонтанних менструацій продовжується весь період життя жінки (менструацій ніколи не було).

Вторинна аменорея – коли припинення менструацій на 3 місяці і більше відбулося після попередньої наявності менструальної функції.

Істинна аменорея – відсутність менструацій, викликана наявністю змін в системі органів, регулюючих менструальний цикл.

Несправжня аменорея (криптоменорея) – відсутність виділення менструальної крові із-за механічної перешкоди відтоку, при наявності циклічних змін в яєчниках, ендометрії і інших органах.

Фармакологічна аменорея – індукована прийомом

препаратів, котра очікувана і зворотна.

Первинна аменорея за рівнем ураження підрозділяється:

- гіпоталамічний гіпогонадизм;
- гіпофізарний гіпогонадотропний гіпогонадизм;
- аменорея яєчникового генезу;
- маткова форма аменореї;
- несправжня аменорея;
- аменорея при захворюваннях наднирників і ЩЗ.

Вторинна аменорея за рівнем ураження класифікується:

- гіпоталамічного генезу;
- гіпофізарного генезу;
- яєчникового генезу;
- маткова форма аменореї;
- несправжня аменорея;
- аменорея при захворюваннях наднирників і ЩЗ;
- аменорея при тяжко протікаючих соматичних захворюваннях.

Гормональне дослідження включає в себе визначення рівнів ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, прогестерону, тестостерону, кортизолу, ДГЕА, ДГЕА-С по фазам менструального циклу (див. таблицю 3.3). При необхідності – визначення концентрацій ТТГ, Т₄ вільн., антитіл до тиреоглобуліну, СТГ, АКТГ, антимюлерового гормону, інгібіну В, інсуліну.

Гормональні проби: з гонадоліберинами, кломіфеном, гонадотропінами, прогестеронова, циклічна проба з естроген-гестагенними препаратами, з метоклопрамідом, бромкриптином, дексаметазоном і ін. (детальніше – розділ 3.3).

Таблиця 4.1

ПЕРВИННА АМЕНОРЕЯ

Рівень ураження	Причини первинної аменореї	Зміни рівня гормонів
Гіпогонадотропний гіпогонадізм Загальні діагностичні ознаки: різко знижений рівень ФСГ і ЛГ (<1 МО/л і 2,5 МО/л). Виділяють ступені тяжкості гіпогонадотропного гіпогонадізму: - <i>легкий ступінь</i>: рівень гонадотропнів - ФСГ- 21,6 МО/л, ЛГ – 5,8 МО/л, естрадіол – менше 30 пг/мл. Проба з прогестероном і люліберином – позитивна, з клостильбегітом – негативна; - <i>помірний ступінь</i>: ФСГ – 1,3 МО/л, ЛГ – 2 МО/л, естрадіол – менше 20 пг/мл. Проба з прогестероном і клостильбегітом – негативна, з люліберином – позитивна; - <i>тяжкий ступінь</i>: ФСГ – нижче 1,0 МО/л, ЛГ – 1,8 МО/л, естрадіол – менше 10 пг/мл. Всі проби негативні.		
Гіпоталамічного генезу (гіпоталамічний гіпогонадізм)	• синдром Кольмена • синдром Пехкранца-Бабінського-Фреліха (адипозогенітальна дистрофія) • хвороба Хенда-Шюллера-Крісчена • синдром Лоренса-Муна-Барде-Бідля	зниження рівня ФСГ, ЛГ, естрогенів, прогестерону, гонадотропінова проба позитивна; зниження рівня ФСГ, ЛГ, естрогенів, прогестерону, гонадотропінова проба позитивна; зниження рівня ФСГ, ЛГ, естрогенів, прогестерону, СТГ, ТТГ, гонадотропінова проба позитивна; зниження рівня ФСГ, ЛГ, ТТГ, естрогенів, прогестерону, гонадотропінова проба позитивна;
Гіпофізарного генезу (гіпогонадотропний гіпогонадізм):	• гіпофізарний нанізм • гігантизм • гіпофізарний свнухїдизм	зниження рівня ФСГ, ЛГ, естрогенів, прогестерону, СТГ, гонадотропінова проба позитивна; відносно знижується ФСГ, ЛГ, естрогени, прогестерон, вміст СТГ різко підвищений; зниження рівня ФСГ, ЛГ, естрогенів, прогестерону, гонадотропінова проба позитивна.

Гіпергонадотропний гіпогонадізм

Загальні діагностичні ознаки: вміст ФСГ і ЛГ в крові підвищений (> 25 МО/л), особливо це стосується ФСГ (індекс ФСГ/ЛГ, як правило, > 3.0), тоді як E_2 і Пг – знижений (відповідно, до $0,01-0,03$ нмоль/л і $0,5-1,0$ нмоль/л). Вміст Прл, Кр, андрогенів – в нормі.

Яєчникового генезу (гонадний)	Дисгенезія гонад: • типова форма (синдром Шерешевського-Тернера) • чиста форма (синдром Свайєра) • змішана форма • рефрактерні яєчники (в т.ч. склерокістозні)	значно підвищений рівень гонадотропних гормонів і знижена концентрація яєчникових, гонадотропінова проба негативна; високий рівень гонадотропних гормонів, зниження рівня естрогенів, прогестерону; гонадотропінова проба негативна; високий рівень ФСГ, ЛГ, зниження рівня естрогенів, прогестерону; підвищення в крові і екскреції Тс, ДГЕА-с і інших андрогенів (в $1,5-2$ рази) і збільшення $17-KC$ в сечі; гонадотропінова проба негативна; підвищення вільного і зв'язаного Тс, ДГЕА і ДГЕА-С, ЛГ (>10 МО/л), знижений рівень ФСГ, інсулінорезистентність.
Периферична форма (ензимний дефект синтезу гормонів)	Синдром тестикулярної фемінізації (повна форма, неповна форма) (синдром Моріса).	ФСГ і Прл в нормі, Тс-підвищен.
Маткова аменореї	• синдром Рокітанського-Кюстнера • агенезія матки.	аменорея не пов'язана з порушенням регуляції менструального циклу і змінами рівнів гормонів.
Несправжня аменорея	вродженні вади розвитку зовнішніх і внутрішніх статевих органів.	аменорея не пов'язана з порушенням регуляції менструального циклу і змінами рівнів гормонів.
Аменорея при захворюваннях наднирників і щитоподібної залози	• вроджений адреногенітальний синдром • вроджений гіпотироз.	збільшення концентрації 17-кортикостероїдів (після проби з глюкокортикоїдами – нормалізується), тестостерону і його передвісників; високий рівень ТТГ, зменшення рівня T_3 і T_4.

Таблиця 4.2

ВТОРИННА АМЕНОРЕЯ

Рівень ураження	Причини вторинної аменореї	Зміни рівня гормонів
Діагностичне значення має зниження до базального рівня і нижче секреції ФСГ, ЛГ (до 0,5-3 МО/л) при відсутності коливань їх вміст в крові протягом МЦ. Вміст естрогенів і Пг знижено (E_2 – 0,1нмоль/л, Пг – 1,5 нмоль/л), відсутні коливання концентрації цих гормонів протягом 1-2 місяців.		
Гіпоталамічний гіпогонадізм		
Гіпоталамічного генезу	психогенна форма	зниження рівня ЛГ і ФСГ, естрадіолу в крові, проба з гонадотропіном позитивна;
	при нервовій анорексії	зниження рівнів ЛГ, ФСГ, статевих гормонів, гальмування циклічної секреції ГнРГ;
	при дефіциті маси тіла	різке зменшення продукції гонадотропних гормонів із-за зниження чутливості гіпофізу до дії ГнРГ;
	при надлишкових фізичних навантаженнях	викид великих доз АКТГ, ендорфінів і нейротрансмітерів, зменшення синтезу і виділення гонадоліберинових гонадотропінів;
	нейрообмінно-ендокринний синдром	підвищення рівнів АКТГ, кортизолу, тестостерону, 17-КС, зниження толерантності до глюкози, зменшення рівнів ФСГ і ЛГ;
	синдром Морган'ї-Стюарта-Мореля.	зниження продукції гіпофізарних гормонів із-за звапніння турецького сідла.
Гіпогонадотропний гіпогонадізм		
За зниженням рівня в крові ФСГ і ЛГ виділяють ступені гіпогонадотропної аменореї: • <i>легкого ступеня</i> – вміст в крові гонадотропних гормонів складає: ЛГ – 3-10 МО/л, ФСГ – 1-4 МО/л, E_2 – менше 0,01 нмоль/л; • <i>вираженого ступеня</i> – зниження вмісту гормонів виражено в великій мірі – ЛГ – менше 1,0 МО/л, E_2 – менше 0,01 нмоль/л.		

Гіпофізарного генезу	синдром Шихана	зниження рівня ФСГ, ЛГ і Прл, АКТГ, ТТГ, естрадіолу, Іг, кортизолу, Т ₃ , в крові (при введенні тропних гормонів рівень в крові підвищується);
	синдром Сіммондса	зниження рівня тропних гормонів гіпофізу, гонадотропінова проба позитивна;
Гіпофізарний гіперпролактинемічний гіпогонадизм	• функціональна гіперпролактинемія • синдром Кіарі-Фроммеля • синдром Аргонса-дель Кастільо • синдром Форбса-Альбріхта	підвищення пролактину в крові на 5–7 день МЦ (при непухлинному генезі) не більше 3000 МОД/л, при пухлинах – більше 4000 МОД/л), ФСГ і Е₂ знижені; Прл підвищений, ФСГ, ЛГ і Е₂ – знижені; Прл підвищений, ФСГ, ЛГ і Е₂ – знижені; Прл підвищений, ФСГ, ЛГ і Е₂ – знижені;
Аменорея при пухлинах гіпофізу, не продукуючих пролактин	• акромегалія • хвороба Іценко-Кушинга	гіперпродукція СТГ гіпофізом; надлишкова продукція АКТГ і кортикостероїдів.
Синдром гіпергальмування гонадотропної функції гіпофізу		зниження рівня естрогенів, гонадотропнів.

Яєчникового генезу (гонадний)	• синдром виснаження яєчників • синдром резистентних яєчників (синдром Севіджа) • хвороба полікістозних яєчників (детальніше - див.розділ 4.5) • андрогенпродукуюча-пухлина яєчника • двостороннє гнійне розплавлення тканини яєчників;	концентрація ФСГ і ЛГ підвищена в 5-10 разів, рівень естрогенів знижений (E_2 менше 0,01 нмоль/л), АМГ нижче 0,01-0,9 нг/мл, конц. інгібіну В – різко знижена. Прл на нижній межі норми. Відсутність реакції на проби з гонадоліберинами і гонадотропінами вказує на безповоротні зміни в яєчниках. Проба з Пг негативна. рівень ФСГ і ЛГ підвищений помірно (ФСГ- в 2 раза, ЛГ- в 1,5 раза), рівень естрадіолу - на нижній межі норми (до 0,1-0,2 нмоль/л), Прл - в нормі. Проба з Пг - позитивна (високий рівень естрогенізації). підвищення вмісту зв'язаного і вільного T_c, збільшення концентрації ДГЕА і ДГЕА-С; в сечі помірне підвищення 17-КС і 17-ОКС. Характерно підвищення рівня ЛГ > 10 МО/л при зниженому або нормальному рівні ФСГ, що обумовлює зростання співвідношення ЛГ/ФСГ > 2,5; високий рівень 17-КС, тестостерону, ДГЕА, андростендіону. При проведенні дексаметазон-гестагенної проби зниження рівня 17-КС відбувається на 10-й день; рівень тропних гормонів в крові в нормі, статевих гормонів знижений.
Передчасна менопауза		підвищений рівень ФСГ, рівень ЛГ може не змінюватися, виражена гіпоестрогенія. Прогестеронова проба негативна.
Маткова форма аменореї	• синдром Ашермана • генітальний туберкульоз	рівень гормонів в крові в нормі рівень гормонів в крові в нормі
Аменорея при захворюваннях наднирників і щитоподібної залози	• синдром Іценко-Кушинга • синдром Ван-Бік-Росс-Еннеса	надлишкова продукція глюкокортикоїдів кори наднирників, виявлення підвищеної екскреції 17-ОКС і 17-КС з сечею; різко зниженні гормони щитоподібної залози (T_4 – нижче 60 нмоль/л, T_3 – нижче 1,18 нмоль/л) при підвищеному рівні ТТГ (більше 5 МО/л) і Прл (більше 13 нг/мл);

	• гіпотиреоз • постпубертатний адено - генітальний синдром	високий рівень ТТГ, низький – тироксину, трийодтироніну; збільшення концентрації 17-кортикостероїдів (після проби з глюкокортикоїдами – нормалізується), тестостерону і його передвісників.
--	---	---

4.2. Аномальні маткові кровотечі

Робочою групою з порушень менструального циклу Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) розроблені нові підходи до термінології, пов'язаної з аномальними матковими кровотечами (АМК). Запропонована номенклатура АМК спрямована на спрощення опису клінічної картини і заміщення таких застарілих термінів, як «менорагія», «метрорагія», «поліменорея» і «дисфункціональні маткові кровотечі».

Аномальна маткова кровотеча (АМК) – будь-яке відхилення менструального циклу від норми, що включає зміну регулярності та частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості втраченої крові.

Гострі АМК – це епізоди кровотеч у невагітних жінок репродуктивного віку, інтенсивність яких вимагає негайного втручання з метою попередження подальшої втрати крові. Гострі АМК можуть бути овуляторними та ановуляторними.

Хронічні АМК – це кровотечі з відхиленнями від норми за тривалістю, об'ємом та/або частотою, які виникають впродовж більшої частини останніх 6 місяців. Можуть бути циклічними (овуляторними) та ациклічними (ановуляторними).

Тяжка менструальна кровотеча (ТМК) – надмірна менструальна крововтрата, що негативно впливає на фізичний стан жінки, соціальні, емоційні та/або матеріальні аспекти її життя. ТМК може проявлятися самостійно або в поєднанні з іншими симптомами.

4.2.1. Класифікація аномальних маткових кровотеч

У зв'язку з необґрунтованістю і суперечливістю багатьох причин АМК, деякі з яких можуть поєднуватись у однієї і тієї ж жінки, FIGO прийняла нову систему класифікації (PALM-COEIN) для визначення причин АМК, не пов'язаних з вагітністю (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Класифікація причин АМК (PALM-COEIN)

Структурні причини	Неструктурні причини
P – Polip (Поліпи) A – Adenomyosis (Аденоміоз) L – Leiomyoma (Лейоміома) M – Malignancy, hyperplasia (Злоякісні пухлини, гіперплазія ендометрію)	C – Coagulopathy (Коагулопатія) O – Ovulatory dysfunction (Порушення овуляції) E – Endometrial (Патологія ендометрію) I – Iatrogenic (Ятрогенні) N – Not yet classified (Некласифіковані)

PALM – це АМК, пов'язані з органічною патологією, яка виявляється при візуалізації (УЗД, гінекологічний огляд) та при гістопатологічному дослідженні:

Polip (поліпи) – поліпи ендометрія та ендоцервікса.

Adenomyosis (аденоміоз) – наявність ендометріоза тіла матки.

Leiomyoma (лейоміома) може бути двох видів:

- **L_{SM}** для пацієнок з, принаймні, однією підслизовою міомою;
- **L_O** для пацієнок, у яких міоми не змінюють порожнину матки.

Malignancy, hyperplasia (злоякісні пухлини, гіперплазія ендометрію) – при виявленні цієї патології слід використовувати загальноприйняті класифікації BOOЗ або FIGO для оцінки типу гіперплазії або стадії раку ендометрія. Наявність патології визначається як M₁, відсутність – як M₀.

COEIN – об'єднує причини кровотеч, не пов'язані із структурними змінами:

Coagulopathy (коагулопатія) – охоплює широкий спектр вроджених або набутих порушень гемостазу (хвороба Віллебранда, тромбоцитопенія, захворювання печінки, прийом жіночою антикоагулянтів та ін.).

Ovulatory dysfunction (порушення овуляції) – може бути пов'язана з овуляторними розладами та порушенням функції жовтого тіла.

Після виключення органічних причин, більшість випадків АМК зумовлені порушенням гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції. При хронічних порушеннях овуляції ендометрій зазнає тривалого естрогенного стимулювання (як на фоні абсолютної гіперестрогенії при персистенції фолікулів, так і на фоні відносної гіперестрогенії при атрезії фолікула) без належної протидії прогестерону, що зумовлює неконтрольований (збільшення залоз і утворення кровоносних судин) і погано структурований ріст ендометрію. В основі кожного третього випадку АМК лежить саме недостатність лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу із низьким рівнем прогестерону.

Endometrial (патологія ендометрію) – ця патологія виникає внаслідок хронічного ендометриту або порушення рецепторної чутливості як наслідку генетичних чи травматичних причин (наприклад, вишкрібання порожнини матки).

Iatrogenic (ятрогенні фактори) – кровотечі внаслідок, в першу чергу, застосування фармакологічних засобів (антикоагулянти, гормональні контрацептиви, кортикостероїди, антипсихотичні препарати та ін.) або на фоні використання ВМК. Ці причини прямо або опосередковано діють на ендометрій, процеси коагуляції и на механізми овуляції.

Not yet classified (ще не класифіковані причини) - дозволяють відкрити нові причини під час майбутніх досліджень.

Приклад формулювання діагнозу:

АМК-Е – аномальна маткова кровотеча на тлі дисфункції ендометрія, зокрема недостатності лютеїнової фази менструального цикла;

АМК-О – аномальна маткова кровотеча в результаті порушення овуляції.

4.2.2. Діагностика причин АМК

4.2.2.1. Анамнез

Анамнез включає такі відомості:

- *сексуальний і репродуктивний анамнез* (метод контрацепції, ймовірність вагітності та інфекцій, які передаються статевим шляхом, планування майбутньої вагітності, наявність неплідності, проходження жінкою цервікального скринінгу);
- *прояви хвороб, які вказують на системні причини кровотечі* (гіпотиреоз, гіперпролактинемія, порушення згортання крові, синдром полікістозних яєчників);
- *сімейний анамнез і наявність спадкових захворювань.*

У разі гострої кровотечі додаткові методи виявлення АМК не потрібні, оскільки жінка переважно сама змушена звернутися до лікаря по допомогу. Однак у разі хронічного перебігу АМК пацієнтки рідко звертають увагу на характер менструальних кровотеч і не завжди вважають за необхідне обговорювати це питання з лікарем, часто звертаються за медичною допомогою через інші проблеми (анемію або інші захворювання).

Жінці задають наступні питання:

- *Чи впливає менструація на Вашу щоденну активність (роботу, заняття спортом, спілкування з родиною)?*
- *Чи доводиться Вам міняти засоби гігієни вночі?*
- *Чи знаходяться у виділеннях великі згортки крові (більше 1 см)?*
- *Чи відчуваєте Ви слабкість, задишку, підвищену стомлюваність або Вам ставили коли-небудь діагноз анемії?*

При позитивній відповіді на одне і більше питань є підстави припускати у пацієнтки наявність АМК.

Доцільно з'ясовувати параметри порушень у відповідності до параметрів нормальної менструації (FIGO, 2011):

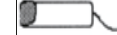
- регулярність;
- інтервал між кровотечами 24-38 днів;
- тривалість кровотечі 3-8 днів;
- крововтрата за весь МЦ 5-80 мл.

З метою діагностики, оцінки ефективності лікування, а також як інструмент самодіагностики можливе оцінювання обсягу

менструальної крововтрати візуально-аналоговим методом (за допомогою піктограми, табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації

Гігієнічна прокладка	Тип	Обсяг, мл	Тампон	Тип	Обсяг, мл	Виділення в туалеті	Тип	Обсяг
	Денна	1		Легкий	0,25		Незначні	1 мл
	Нічна	1		Середній	0,5			
				Тяжкий	1,0			
				Надважкий	1,0			
	Денна	2		Легкий	0,5		Помірні	3 мл
	Нічна	3		Середній	1,0			
				Тяжкий	1,5			
				Надважкий	2,0			
	Денна	3		Легкий	1,0		Виражені	5 мл
	Нічна	6		Середній	1,5			
				Тяжкий	3			
				Надважкий	4			
	Денна	4		Легкий	3,0			
	Нічна	10		Середній	4,0			
				Тяжкий	8,0			
				Надважкий	12,0			

З метою об'єктивізації кількості втрат крові застосовують також візуальну оцінку кровотечі, запропоновану Янсенем (2001). Жінці пропонують заповнити спеціальну візуальну таблицю з підрахунком кількості використаних прокладок і тампонів в різні дні менструації. Загальну кількість балів визначають згідно ступені промокання гігієнічного матеріалу, а саме: 1, 5, 20 балів – для прокладок і 1, 5, 10 балів – для тампонів. Сума балів 185 і вище – показник менструальної кровотечі.

4.2.2.2. Фізикальне обстеження

У ході фізикального обстеження необхідно звертати увагу на прояви системних захворювань, які можуть викликати АМК, а також

оцінювати стан статевих шляхів та органів малого тазу, щоб виявити джерело кровотечі і виключити його анатомічні причини, такі як лейоміома, поліпи матки та ін.(табл.3.6). Важливе значення має визначення індексу маси тіла (ІМТ), оскільки ожиріння є фактором ризику багатьох захворювань, у тому числі асоційованих із порушеннями менструального циклу.

Таблиця 4.5

Фізикальна оцінка стану пацієнтки з АМК

Загальна оцінка	Гінекологічний огляд
• Основні дані загального об'єктивного обстеження • Маса/індекс маси тіла • Огляд щитоподібної залози • Огляд шкіри (блідість, синці, стрії, гірсутизм, петехії)	• Огляд вульви, піхви, шийки матки, анусу та уретри • Бімануальне обстеження матки та яєчників • Ректальне обстеження при підозрі на кровотечу з прямої кишки або при ризику наявності супутньої патології

4.2.2.3. Лабораторна діагностика

Після фізикальної оцінки стану пацієнтки виконується *експрес-тест на вагітність; мазок за Папаніколау за показаннями; при підозрі на інфекції, що передаються статевим шляхом, обстеження згідно відповідного протоколу.*

Для виявлення захворювання, що спричинило або могло спричинити розвиток АМК, досліджується:

- загальний аналіз крові (скринінг анемії), при нормальному вмісті гемоглобіну — визначення рівня феритину (стан депо заліза);
- у разі наявності в анамнезі тяжких кровотеч, починаючи з менархе; післяпологових кровотеч або кровотеч після видалення зубів; інших видів кровотеч або ознак порушення коагуляції в сімейному анамнезі: визначення протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, феритину, а також тесту на наявність хвороби Віллебранда; консультація гематолога.
- **Гормональні дослідження:**

хоріонічний гонадотропін людини (β -субодинія) в сироватці або сечі; тиреотропний гормон (ТТГ) і вільний тироксин (T_4 віль.), пролактин (виявлення субклінічного гіпотиреозу і гіперпролактинемії); визначення в динаміці рівнів ФСГ, ЛГ, естрогенів, прогестерону та ін. гормонів (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Вміст статевих гормонів в сироватці крові під час нормального менструального циклу ($M \pm m$)

Фаза циклу	ФСГ, мкг/л	ЛГ, мкг/л	Е ₂ , нмоль/л	Пг, нмоль/л
Фолікулінова (7-8 день)	5,6 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.4	0.17 $\pm$ 0.01	1.59 $\pm$ 0.3
референтні інтервали	3.5-5.9	1.2-5.1	0.1-0.5	0.1-6.4
Овуляція (13-14 день)	7.2 $\pm$ 0.7	13.0 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 0.13	4.77 $\pm$ 0.8
референтні інтервали	4.0-14.5	6.5-10.0	1.2-2.2	6.0-10.0
Лютеїнова(20-21 день)	2.0 $\pm$ 0.2	3.5 $\pm$ 0.8	0.51 $\pm$ 0.07	29.6 $\pm$ 5.8
референтні інтервали	0.9-3.2	1.4-5.6	0.2-0.8	10.0-40.0
Менопауза	>25	13.1 $\pm$ 2.1	-	-

Гормональні дослідження дозволяють виявити відсутність II фази МЦ (зберігання в другій половині МЦ високого рівня естрогенів і низький рівень прогестерона в крові, зниження екскреції прегнандіолу з сечею), високий рівень гонадотропінів і порушення їх співвідношення (преважання ФСГ), відсутність правильного ритму секреції усіх гормонів.

Для отримання повної інформації про стан нейрогуморальної регуляції МЦ у жінок з лейоміомою матки, слід визначити ключові гормональні показники, прив'язані до дня циклу (див. табл. 3.3).

4.2.2.4. Інструментальні методи обстеження

Призначаються при підозрі на наявність структурних причин кровотечі, неефективності консервативного лікування.

Трансвагінальне (трансректальне) ультразвукове дослідження (УЗД) є «золотим стандартом» діагностики, що дозволяє детально оцінити анатомічні особливості матки та ендометрія, а також виявити структурну патологію міометрія, шийки матки, маткових труб і яєчників. Цей метод дослідження

може допомогти в діагностиці поліпів ендометрія, аденоміозу, лейоміоми матки, потовщення ендометрія, пов'язаного з гіперплазією і злоякісними новоутвореннями.

Гістероскопія з гістологічним дослідженням ендометрія (при непереконливих результатах УЗД, а також за наявності ризику злоякісного процесу).

Сліпа аспіраційна біопсія (за Пайпелем) також може бути методом вибору.

Стани, при яких слід надавати перевагу гістероскопії з біопсією ендометрія у жінок з АМК по відношенню до сліпої біопсії:

- вік > 40 років;
- фактори ризику розвитку раку ендометрія (ожиріння, відсутність пологів в анамнезі, цукровий діабет, синдром полікістозних яєчників, колоректальний рак у сімейному анамнезі);
- попереднє неефективне лікування АМК;
- міжменструальні кровотечі.

Кольпоскопія позволяє виявити змінення шийки матки (гіпертрофія с гіперпластическими процесами, псевдоэрозии, цервіцит и ендоцервіцит, лейкоплакии, дисплазии).

Метод дилатації і вишкрібання нині не є стандартом діагностики стану ендометрія. Це «сліпа» процедура, ризик ускладнень якої є ідентичним до ризику при гістероскопії. Застосовувати даний метод з метою оцінки стану ендометрія необхідно лише за відсутності інших діагностичних можливостей.

4.2.3. Диференційна діагностика АМК

При визначенні діагнозу ТМК необхідно виключити наявність структурних патологій, а також кровотечу, пов'язану з вагітністю.

Діагностування і лікування аномальних маткових кровотеч органічного походження мають свою специфіку і описані у відповідних протоколах.

В підлітковому віці причиною аномальних маткових кровотеч переважно виступають розлади овуляції, пов'язані з незрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції (АМК-О). Особливу увагу у пацієнток даної категорії необхідно звернути на виключення АМК, спричинених соматичною патологією (коагулопатія та ін.) та кровотеч внаслідок артеріо-венозних мальформацій матки.

4.2.4. Особливості клінічного перебігу маткових кровотеч в різні вікові періоди

Ювенільні кровотечі

Ювенільна кровотеча (ЮК) – це АМК періоду статевого дозрівання (від віку менархе до 18 років), обумовленні порушенням регуляції менструальної функції і не пов'язані з органічними захворюваннями статеві системи або інших систем організму (пухлини, аномалії розвитку, тромбофілії і ін.).

В основі розвитку ЮК лежить незрілість гіпофізіотропних структур гіпоталамуса в пубертатному віці, яка знаходить своє вираження в відсутності ще не сформованого цирхорального ритму виділення ГнРГ. Це призводить до порушення циклічного утворення і виділення ФСГ і ЛГ, що, в свою чергу, порушує процеси фолікулогенезу в яєчниках і призводить до ановуляції [21].

Клініка. ЮК бувають частіше в перші 2 роки після менархе, але можуть починатися вже з моменту менархе. Вони різні за інтенсивністю і тривалістю, безболісні, швидко призводять до анемії і вторинних порушень згортальної системи крові. В кінці пубертатного періоду виникають овуляторні кровотечі по типу поліменореї (із-за недостатньої продукції ЛГ і неповноцінності жовтого тіла).

Клінічні симптоми ювенільної кровотечі:

- довготривалі (> 7–8 діб) кров'янисті виділення із статевих шляхів;
- кровотеча з інтервалом менше 21 дня;
- кровотеча більше ніж 100–120 мл на добу.

Діагностика

1. *Оцінка соматичного статусу* (загальний стан, колір шкіри і слизових оболонок, пульс, АТ, ріст, маса тіла, загальний фізичний розвиток, огляд і пальпація живота для виключення пухлини черевної порожнини).
2. *Оцінка розвитку вторинних статевих ознак* (молочні залози, оволосіння зовнішніх статевих органів і лобку), зовнішні ознаки гіперандрогенії.
3. *Гінекологічний огляд* в присутності матері або родичів жіночої статі: огляд зовнішніх статевих органів (ступінь розвитку, наявність аномалій розвитку, характер кровотечі); ректоабдомінальне дослідження (оцінка розвитку і стан внутрішніх статевих органів);

бімануальне дослідження і огляд в дзеркалах проводиться у сексуально-активних підлітків).

4. *Аналізи крові:* клінічні (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, тромбоцити, довготривалість кровотечі), біохімічні (з визначенням сироваткового заліза), коагулограма.
5. *Визначення рівня гормонів:* гонадотропних (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) і статевих. Характерні: зниження вмісту ЛГ (при близьких в нормі до величин ФСГ), гіпоестрогенемія і дефіцит прогестерону.
6. *Тести функціональної діагностики:*
 - монофазна базальна температура;
 - низькі показники КІ = 5–40%;
 - невиражені симптом «зіниці», «папоротті».
7. *УЗД органів малого тазу* (розміри і структура матки, розміри і стан фолікулярного апарату яєчників, наявність гіперплазії ендометрія.)
8. *Для гістологічного дослідження* стану ендометрія отримують аспірат із порожнини матки.

АМК репродуктивного віку

Це аномальні маткові кровотечі (надмірні, часті або пролонговані) у жінок репродуктивного віку, не пов'язані з органічною патологією органів малого тазу, з системними захворюваннями або ускладненнями вагітності.

Причини цих АМК: аборти, ендокринні хвороби, стреси, інфекції, інтоксикації, прийом нейролептиків і ін.

Частіше всього АМК виникають в результаті ановуляторних кровотеч на фоні персистенції фолікулів з надлишковою продукцією естрогенів. Дефіцит прогестерону при цьому сприяє розвитку в ендометрії залозисто-кістозної гіперплазії. Інтенсивність кровотеч залежить від ступеня гіперплазії, вираженості судинних порушень в ендометрії, місцевих змін гемостазу.

Рідше такі АМК пов'язані з недостатністю лютеїнової фази МЦ. Кровотечі при цьому менш інтенсивні, довготриваліші, ніж при ановуляторних АМК.

Клінічні ознаки АМК в репродуктивному віці:

- ациклічний характер кровотеч;
- первинне безпліддя;
- ювенільні кровотечі в анамнезі;

- наявність гіперпластичних процесів ендометрію.

Диференціальну діагностику проводять з затримкою частин плідного яйця, плацентарним поліпом, міомою матки, поліпами ендометрія, аденоміозом, позаматковою вагітністю, аденокарциномою ендометрія, травмою ендометрія внутрішньоматковими контрацептивами.

Гормональна діагностика

При персистенції фолікула (гіперестрогенії) цикл ановуляторний, вміст E_2 і ФСГ підвищено (більш 1,5 нмоль/л і 25 МО/л), а ПГ і ЛГ – знижено. Гіперестрогенія при ДМК може бути як абсолютною (рівень E_2 в крові вище нормальних величин), так і відносною (коли рівень E_2 в крові в нормі або навіть нижче її); відносна гіперестрогенія формується за рахунок хронічного дефіциту прогестерону, рівень якого в крові не перевищує рівня його надниркової секреції — до 1 нмоль/л (жовте тіло в яєчниках не утворюється).

При атрезії фолікула (гіпоестрогенія) вміст статевих гормонів і ЛГ суттєво знижено (E_2 менше 0,2 нмоль/л, ПГ – менше 1 нмоль/л, ЛГ - до 3 МО/л), за виключенням ФСГ, рівень якого може бути підвищеним або нормальним (4-8 МО/л).

АМК в період перменопаузи

Це часта гінекологічна патологія у жінок 45–55 років. Такі кровотечі називають також клімактеричними.

На фоні старіння гіпоталамуса згасає функція репродуктивної системи, знижується кількість фолікулів, зростає їх резистентність до стимулюючого впливу гормонів гіпофіза, ановуляторні цикли переважають над овуляторними. При збереженні ритму менструації зростає рівень ФСГ із незмінною концентрацією ЛГ і естрадіолу, порушується секреторна трансформація ендометрія. Кровотеча виникає із гіперплазованого (внаслідок відносної гіперестрогенії) ендометрія [9].

Диференціальний діагноз проводять із міомою матки, поліпами ендометрія, аденоміозом, аденокарциномою ендометрія, гормонпродукуючими пухлинами яєчників.

Діагностика – див.розділ 4.8 " Клімактерій".

Додаткове дослідження:

- УЗД (скринінг-метод для виявлення органічних змін матки і яєчників);

- гістероскопія в рідкому середовищі;
- гістеросальпінгографія з водорозчинними контрастними речовинами.

Маткові кровотечі в постменопаузі

Маткові кровотечі в постменопаузі можуть являтися симптомом злоякісного новоутворення (аденокарциноми ендометрія або рака шийки матки), гормоноактивних пухлин яєчників, поліпів ендометрія або сенильних кольпітів. Часто подібні МК виникають після великих фізичних навантажень, статевих зносин.

Діагностика. Вишкрібання і гістологічне дослідження зішкрібків ендометрія і слизової оболонки цервікального каналу. Для виключення гормоноактивних пухлин яєчників застосовують визначення рівня статевих стероїдів в крові, ехоскопію, лапароскопію.

4.3. Альгодисменорея

Альгодисменорея (альгоменорея, дисменорея) – циклічно повторюючими патологічний процес, який проявляється болючими менструаціями і супроводжується порушенням загального стану жінки.

Класифікація

- А. Первинна альгодисменорея (есенціальна, ідіопатична, функціональна) – носить функціональний характер.
- Б. Вторинна альгодисменорея (набута, органічна) – розвивається на фоні органічного ураження статевих органів.

По швидкості прогресування процесу:

- компенсована альгодисменорея – вираженість і характер патологічного процесу в дні менструації протягом довгого часу не змінюються;
- декомпенсована альгодисменорея – у пацієнток з кожним роком відмічається наростання інтенсивності болю.

Етіопатогенез

Причини розвитку первинної альгодисменореї:

- **ендокринні:** спастичні скорочення м'язу матки, викликані посиленням синтезу і ослабленням процесів деградації простагландинів;

- *нейропсихогенні*: лабільність нервової системи з зниженням порогу больової чутливості;
- *механічні*: затруднення відтоку менструальної крові із матки (неправильне положення матки);
- *конституціональні*: гіпоплазія матки при інфантилізмі, слабкий розвиток м'язових елементів, які погано піддаються розтягненню при менструальному повнокрів'ї, внаслідок чого відбувається подразнення нервових закінчень і виникнення больового синдрому.

Причини розвитку вторинної альгодисменореї:

- *внутрішній і зовнішній генітальний ендометріоз*: болісні менструації обумовлені тим, що в ендометріїдних гетеротопіях відбуваються циклічні зміни аналогічно ендометрію;
- *міома матки*: при підслизовому розташуванні вузли можуть бути механічною перешкодою для відтоку менструальної крові, що призводить до посилення маткових скорочень і, як наслідок, до больових відчуттів;
- *запальні захворювання внутрішніх статевих органів*, особливо хронічні, призводять до розвитку спайкового процесу і порушення правильного розташування матки в малому тазі;
- *наявність ВМК* сприяє посиленому синтезу простагландинів;
- *синдром Аллена-Мастерса*: при травматичних пологах, грубому виконанні штучного аборту виникають розриви заднього листка широкої зв'язки і варикозне розширення тазових вен в основі широкої зв'язки матки, призводить до альгодисменореї;
- *аномалії розвитку статевих органів*: рудиментарний ріг матки з активним ендометрієм, подвоєння матки, атрезія цервікального каналу шийки матки призводять до затрудненого відтоку менструальної крові;
- порушення відтоку менструальної крові внаслідок наявності *синехій в порожнині матки* (що виникли після грубого вишкрібання порожнини матки або після вираженого запального процесу).

Клініка

Первинною альгодисменореєю страждають дівчата і жінки астеничної тілобудови, із зниженою масою тіла, легко збудливі і

емоційно лабільні. Вторинна дисменорея спостерігається у жінок у віці 30–40 років, які мають в анамнезі пологи, аборти, гінекологічні захворювання і оперативні втручання, використовуючі ВМК, а також у пацієнток, довго страждаючих беспліддям.

Клінічні прояви альгодисменореї:

- *больовий синдром*: біль появляється через 1–1,5 роки після настання менархе і співпадає з встановленням овуляторних циклів. Болі, як правило, починаються за 12 годин до початку або в перший день МЦ і продовжуються на протязі перших 2–42 годин або протягом всієї менструації;
- *емоційно-психічні порушення*: роздратованість, анорексія, булімія, депресія, сонливість, непереносимість запахів, спотворення смаку;
- *вегетативні розлади*: нудота, відрижка, ікота, озноб, відчуття жару, пітливість, гіпертермія, сухість у роті, часте сечовипускання, тенезми, здуття живота;
- *вегето-судинні прояви*: головокружіння, зомління, головний біль, тахікардія, брадикардія, екстрасистоля, болі в серці, похолодання і відчуття оніміння верхніх і нижніх кінцівок, набряки повік, обличчя;
- *обмінно-ендокринні порушення*: блювота, відчуття «ватних» ніг, загальна різка слабкість, свербіж шкіри, болі у суглобах, набряки, поліурія.

Таблиця 4.4

Критерії тяжкості клінічних проявів альгодисменореї

Ступінь тяжкості	Працездатність пацієнтки	Системні симптоми	Ефективність анальгетиків
0 ступінь – менструації безболісні, не впливають на повсякденну активність	<i>Не знижена</i>	Відсутні	Анальгетики не потрібні
1 ступінь – слабовиражені болі під час менструації, що рідко призводять до зниження активності жінки	<i>Знижена рідко</i>	Відсутні	Анальгетики потрібні рідко
2 ступінь – болі виражені, повсякденна активність знижена.	<i>Помірно знижена</i>	Поодинокі	Прийом анальгетиків необхідний і дає хороший ефект
3 ступінь –повсякденна активність різко знижена, наявність вегетативних симптомів (головний біль, втомленість, нудота, діарея)	<i>Різко знижена</i>	Виникають часто	Анальгетики малоефективні

Діагностика альгодисменореї

- 1. Анамнез життя і хвороби.**
- 2. Об'єктивне дослідження** (особливо – оцінка змін шкіряних покривів, скелетних аномалій, симптомів магнієвого дефіциту).
- 3. Гінекологічні обстеження.**
- 4. УЗД** (для виключення аденоміозу, аномалій розвитку матки і піхви).

5. Гормональні зміни:

- **прогестерон** – у хворих спостерігається зниження рівня цього гормону перед менструацією, що запускає каскад реакцій, що призводять до підвищеного синтезу простагландинів із арахідонової кислоти;
- **естрогени** – рівень гормону значно знижений;
- **простагландини** – у хворих їх рівень суттєво підвищений, в перший день МЦ вміст простагландинів зростає в декілька раз у порівнянні з лютеїною фазою. Чим вище концентрація простагландинів в ендометрії, тим важче протікає альгодисменорея;
- **вазопресин** – у жінок з альгодисменореєю рівень гормону в плазмі крові під час менструації підвищений, що сприяє збільшенню рівня простагландинів (особливо $\text{PgF}_{2\alpha}$) і посиленню скоротливої активності матки.

6. Гістероскопія (при підозрі на внутрішній ендометріоз тіла матки, субмукозні міоматозні вузли).

7. Лапароскопія в передменструальний період (для виключення «малих» форм зовнішнього ендометріозу, варикозного розширення тазових вен, розриву широких зв'язок).

8. Діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки.

4.4. Передменструальний синдром

Передменструальний синдром (ПМС) – комплекс симптомів, що виникають з наближенням менструації і зникають з початком кровотечі; проявляється нервово-психічними, вегетативно-судинними і обмінно-ендокринними порушеннями.

Етіологія ПМС

Симптомокомплекс ПМС обумовлений дисбалансом рівнів прогестерону, естрогенів, пролактину, альдостерону і мінералокортикоїдів, а також зміною активності моноамінооксидази. Ключовою характеристикою ПМС являється його виникнення в останній тиждень лютеїнової фази і зникнення після початку менструації.

До факторів, що сприяють виникненню ПМС, відносять стресові ситуації, нейроінфекції, ускладнені пологи і аборти, різноманітні травми і оперативні втручання.

Клінічна картина ПМС

- **Нейропсихічна форма** ПМС характеризується емоційною лабільністю, роздратованістю, плаксивістю, безсонням, агресивністю, апатією, депресивним станом, слабкістю, швидкою втомленістю;
- **Набрякова форма** характеризується набряками обличчя, гомілок, пальців рук; нагрубанням і болісністю молочних залоз, шкіряним свербіжем, пітливістю, спрагою;
- **Цефалгічна форма** характеризується переважанням вегетативно-судинної і неврологічної симптоматики: головні болі по типу мігрені з нудотою, блювотою і проносами, головокружіння, серцебиття, підвищена чутливість до запахів, агресивність;
- **При кризовій формі** ПМС переважають симпато-адреналові кризи, що супроводжуються підвищенням АТ, тахікардією, болями в серці без змін на ЕКГ, почуттям страху. Приступи нерідко закінчуються значним сечовиділенням.

До **атипічних форм** ПМС відносяться вегетативно-дизоваріальна міокардіопатія, гіпертермічна офтальмоплегічна форма мігрені, «циклічні» алергічні реакції (псевдокропивниця, набряк Квінке).

В залежності від тривалості і вираженості симптомів виділяють легку і тяжку форму ПМС:

- **легка форма** ПМС – поява 3–4 симптомів за 2–10 днів до менструації при значній вираженості 1–2 симптомів;
- **тяжка форма** ПМС – поява 5–12 симптомів за 3–14 днів до менструації, із них 2–5 або всі значно виражені.

Стадії ПМС:

- **компенсована**: поява симптомів в передменструальному періоді, з початком менструації симптоми проходять; з роками прояви ПМС не прогресують;
- **субкомпенсована**: з роками тяжкість протікання ПМС прогресує, збільшується тривалість, кількість і вираженість симптомів;
- **декомпенсована**: тяжкий перебіг ПМС із часом прояви захворювання нарастають, а «світлі» проміжки поступово скорочуються.

Діагностика

Активне опитування пацієнтки, при якому виявляється циклічний характер патологічних симптомів, виникаючих в передменструальні дні. Бажано вести щоденник протягом не менше 2–3 менструальних циклів, в якому пацієнткою відмічаються всі симптоми.

Гормональні дослідження включають визначення рівнів прогестерону, естрадіолу, пролактину і альдостерону у II фазі циклу:

- **прогестерон** – у хворих з ПМС спостерігається зниження показників цього гормону;
- **естрогени** – можливо відносне або абсолютне підвищення вмісту гормону в крові;
- **альдостерон** – відмічається підвищення рівня гормону, особливо при набряковій формі, і підвищення активності реніну в плазмі крові;
- **пролактин** – вміст його в крові в межах норми, але при кризовій формі спостерігається підвищення рівня цього гормону;
- **серотонін** – зростання вмісту у 2-й фазі циклу;
- **кортизол** – збільшується внаслідок гіперфункції кори наднирників.

4.5. Полікістозні яєчники

Полікістозні яєчники (ПКЯ) – патологія структури і функції яєчників на фоні нейрообмінних порушень, що характеризується оваріальною гіперандрогенією з порушенням менструальної і генеративної функції, інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією. Виділяють хворобу і синдром ПКЯ [3].

4.5.1. Хвороба полікістозних яєчників

Хворобу полікістозних яєчників (ХПКЯ) називають також первинними ПКЯ, синдромом Штейна-Левенталю.

Це гетерогенне захворювання, спадково обумовлене, що характеризується порушеннями менструального циклу, хронічною ановуляцією, гіперандрогенією, збільшенням розмірів яєчників в 2–6 разів. Кардинальні ознаки ХПКЯ – оваріальна гіперандрогенія, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія.

В період статевого дозрівання порушується цирхоральний ритм виділення гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) в гіпоталамусі, що викликає підвищену секрецію ЛГ при зменшенні виділення ФСГ гіпофізом. Підвищується вироблення гормону росту, під впливом якого посилюється синтез андрогенів в яєчниках.

Андрогени сприяють атрезії фолікулів і гіперплазії стромы яєчників. При недостатності ФСГ (і надлишку ЛГ) подавляється утворення ароматаз, в результаті чого зменшується синтез естрогенів в яєчниках, що порушує формування доміантного фолікула в яєчниках і призводить до кістозної атрезії антральних фолікулів.

Клінічні симптоми: збільшення яєчників (двостороннє); олігоаменорея (МЦ порушений з менархе); ановуляція; проліферація і гіперплазія ендометрія; первинне безпліддя; ожиріння.

4.5.2. Синдром полікістозних яєчників

СПКЯ – метаболічний синдром, що характеризується ендокринними порушеннями, гіперглікемією, дисліпідемією, гіпертензією і пов'язаних з ними інсулінозалежним цукровим діабетом і захворюваннями серцево-судинної системи. В основі СПКЯ лежить гіперандрогенна ановуляція.

Гіперандрогенія, як основний фактор виникнення СПКЯ, являється результатом впливу факторів:

- *ендокринних:* збільшення рівня ЛГ і інсуліну;
- *тканинних факторів росту:* ІПФР-I, ЕФР і ТФР- α ;
- *генетичних:* поліморфізм генів, збільшуючих синтез P_{450} 17 α -редуктази і зменшуючих синтез P_{450} ароматази;
- *зменшення рівня ГСПС* – глобуліну, зв'язуючого статеві стероїди.

Якщо СПКЯ формується з початком функціонування яєчників і клінічно проявляється в пубертатному віці, його називають *первинним СПКЯ*.

Вторинні СПКЯ формуються після періоду нормальної менструальної і генеративної функції. Причинами можуть бути: ускладнення вагітності і пологів, аборти, емоційно-психологічні потрясіння, стреси, травми головного мозку, інфекції, інтоксикації.

Форми СПКЯ

Виділяють 3 форми СПКЯ: типову (яєчникову), наднирникову і центрального генезу (гіпоталамічну).

Типова (яєчникова) форма СПКЯ характеризується: *аменореєю* (первинною і вторинною), гіпоменструальним синдромом, ациклічними матковими кровотечами; *безпліддям* (частіше первинним), які обумовлені стійкою ановуляцією.

Ановуляція при СПКЯ являється наслідком: дефіциту ФСГ, порушення розвитку доміантного фолікула і процесів апоптозу,

атрезії недозрілих фолікулів.

СПКЯ на фоні надниркової гіперандрогенії

Причинами надниркової гіперандрогенії являються порушення на будь-якому етапі обміну андрогенів: їх синтезу, транспорту, периферичної дії. При збільшенні секреції андрогенів в наднирниках порушується утворення фолікулів (антральних і преовуляторних) і синтез естрогенів в яєчниках. Розвивається кістозна атрезія фолікулів.

Характерна *вірилізація жінок*: зменшення розмірів тазу, збільшення ширини плеч, молочні залози гіпопластичні; гіпертрихоз (стержневе волосся розміщене на внутрішній поверхні стегон, промежини, внизу живота, над верхньою губою, на щоках і підборідді); акне, жирова себорея. Менструальний цикл – по типу *олігоменореї*; може бути ановуляція або недостатність лютеїнової фази. Вагітність настає рідко і, як правило, закінчується *самовільним абортom* в ранні терміни.

СПКЯ центрального генезу

Етіопатогенез: нейроендокринний синдром, післяпологове ожиріння, гіпоталамічний синдром, дієнцефальний синдром, інфекція, інтоксикація, емоційний і психологічний стрес, вагітність.

В передніх медіобазальних структурах гіпоталамуса зменшується синтез і секреція дофаміну і ендорфінів, що призводить до порушення ритму виділення ГнРГ і, відповідно, підвищення вироблення ЛГ в аденогіпофізі. Це призводить до ановуляції, гіперплазії строми і кістозної атрезії фолікулів.

Клінічні ознаки:

- *дієнцефальні (гіпоталамічні) порушення*: нейроциркуляторна дистонія по гіпертонічному типу, підвищення апетиту, полідипсія, порушення сну, роздратованість, плаксивість;
- *ожиріння III–IV ступеня* з відкладенням жиру на плечовому поясі, молочних залозах, внизу живота; з'являються смужки ростягненості, посилюється пігментація шкіряних складок;
- *порушення менструального циклу*: пізніє менархе, в пубертатному періоді МЦ нестійкий (21–36 днів); в подальшому – олігоменорея, дисфункціональні маткові кровотечі на фоні гіперпластичних процесів ендометрія;
- *вторинне безпліддя* (ановуляторне);
- *гіпертрихоз* має помірний характер.

4.5.3. Діагностика ПКЯ

Анамнез: перенесені нейроінфекції, обтяжена спатковість по інсулінозалежному цукровому діабету, надлишкової масі тіла, артеріальній гіпертонії; порушення МЦ і ановуляція, пізні менархе.

Загальне обстеження – жіночий фенотип збережений, гірсутизм різноманітної вираженості. Ожиріння спостерігається в $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ випадків, можливі стрії білого кольору на шкірі стегон і молочних залоз. Молочні залози розвинуті помірно, часто – лакторея.

Гінекологічне обстеження: У $\frac{2}{3}$ жінок – двостороннє збільшення яєчників (5 x 6 см); вони щільної консистенції, шароподібної форми.

УЗД органів малого тазу. Критеріями ПКЯ являються двостороннє збільшення розмірів і об'єму яєчників ($> 9 \text{ см}^3$), а також візуалізація більше 10 ехонегативних включень діаметром 2–8 мм. Строма при ПКЯ потовщена з підвищеною ехогенністю.

Визначення рівня гормонів крові. Підвищення вмісту зв'язаного і вільного тестостерону, що переконливо свідчить про збільшення рівня інсуліну і наявності інсулінорезистентності. Характерно вікові рівні ЛГ $> 10 \text{ МО/л}$ при зниженому або нормальному рівні ФСГ, що обумовлює ріст співвідношення ЛГ/ФСГ $> 2,5$. Збільшення концентрації ДГЕА ($N=17,4\text{--}19,07 \text{ мкмоль/л}$) і ДГЕА-сульфату ($N=2,1\text{--}8,8 \text{ мкмоль/л}$).

Визначення рівня метаболітів гормонів в сечі: 17–ОКС ($N=11\text{--}28 \text{ мкмоль/л}$) і 17–КС ($N=20\text{--}41 \text{ мкмоль/л}$). При СПКЯ має місце помірне підвищення їх рівня.

Дослідження чутливості до інсуліну (тест на толерантність до глюкози: визначення рівня глюкози до і через 2 години після вживання внутрішньо 75 г глюкози); згідно критеріїв ВООЗ, рівень глюкози $> 7,6 \text{ ммоль/л}$ вказує на порушення толерантності до глюкози, якщо $> 11 \text{ ммоль/л}$ – про наявність діабету II типу. Для СПКЯ характерно зниження чутливості до інсуліну.

Вивчення ліпідного профілю крові. Фактори ризику розвитку СПКЯ: підвищення індекса маси тіла, гіперінсулінемія, зниження ЛПВЩ, підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ, збільшення індексу талія/стегно, підвищення рівня тригліцеридів, збільшення загального холестерину.

Для встановлення джерела гіперандрогенії (яєчникового або наднирикового генезу) використовують дексаметазонаві

проби (розділ 3.3.5).

При зниженні вмісту 17–КС у порівнянні з висхідними показниками більш ніж на 50% проба вважається позитивною, що вказує на наднирникове джерело андрогенів; зниження рівня 17–КС менше ніж на 30% вказує на яєчникове походження андрогенів. Повна відсутність зниження 17–КС з відповідністю вказує на наявність вірилізуючої пухлини наднирників, оскільки секреція андрогенів в такій пухлині має автономний характер і не знижується при блокаді АКТГ гіпофіза дексаметазоном.

Загальні критерії діагностики СПКЯ (Rotterdam, 2003)

Наявність 2 із 3 критеріїв:

- оліго/аменорея;
- гіперандрогенія;
- полікістозні зміни яєчників.

Таблиця 4.5

Диференціальна діагностика різноманітних форм ПКЯ

Ознака	Первинні ПКЯ (ХПКЯ і первинний СПКЯ)	Вторинні ПКЯ (вторинний СПКЯ)		
		Яєчникова форма	На фоні надниркової гіперандрогенії	На фоні нейроендокринного синдрому
Менструальний цикл	Олігоменорея	Аменорея, ациклічні маткові кровотечі, первинне безпліддя	Вторинне безпліддя	Вторинне безпліддя
Ожиріння	Універсальне	Універсальне	Відсутнє	Специфічне
Тілобудова	Жіночого типу	Жіночого типу	Чоловічого типу	Жіночого типу
Характер оволосіння	Гіпертрихоз	Незначний гірсутизм	Гірсутизм II-III ст.	Гірсутизм на фоні прибавки маси тіла
Рівень тестостерону в крові (N до 1,5 нмоль/л)	Підвищений	Підвищений >2,5 нмоль/л	Підвищений >2,5 нмоль/л	Підвищений
Екскреція 17-ОКС (N= 0,11-0,47 мкмоль/добу) і 17-КС (N=20, 8-34,6 мкмоль/добу)	Нормальна	Збільшена	Збільшена	Нормальна
ЛГ/ФСГ (N<1,5)	Підвищено >1,5	Підвищено >2,5	Не підвищено (1:1)	Підвищено >1,5

ДГЕА (N=17, 4-19, 0 мкмоль/л) и ДГЕА-С (N=2, 1-8, 8 мкмоль/л)	Норма	Підвищений	Підвищений	Норма
ПРЛ (N=283, 2 ± 58, 4 мМО/мл)	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
Інсулін	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
Ехоскопія матки	Норма		Гіпоплазія	Норма
Проба з дексаметазоном	Негативна	Негативна	Позитивна	Негативна

4.6. Ендометріоз

Ендометріоз – доброякісне гормонозалежне захворювання, яке розвивається на фоні гормонального і імунного дисбалансу при наявності генетичної схильності і характеризується появою тканини, ідентичної по структурі і функції ендометрію, за межами нормальної локалізації ендометрія.

Генітальний ендометріоз є одним з найпоширеніших захворювань у жінок і займає третє місце в структурі гінекологічних захворювань (після запальних захворювань придатків та лейоміоми матки).

Теорії етіопатогенезу:

- *транспортна теорія* (імплантаційна, трансплантаційна) – вогнище ендометріозу виникає в результаті ретроградного закиду в черевну порожнину клітин ендометрія, відторгнутих під час менструації;

- *теорія метаблазії целомічного епітелія* – відбувається метаблазія (переродження) мезотелія очеревини, епітелія каналців нирок, плеври, ендотелія лімфатичних судин, в результаті якої утворюються фокуси ендометріїдоподібних залоз і стромі;

- *ембріональна теорія* – ендометріїдні вогнища розвиваються із зародкових залишків мюлерових протоків і первинної нирки, із якої в процесі ембріогенезу формуються жіночі статеві органи;

- *гормональна теорія* – ендометріоз різної локалізації виникає на фоні неповноцінності системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники (недостатність лютеїнової фази, гіперпролактинемія, зміна співвідношення естрадіол/прогестерон і ін.);

- *імунологічна теорія* – ендометріоз розвивається внаслідок

дисфункції імунної системи (гіпофункція Т-супресорів, активація В-лімфоцитів, зниження активності натуральних кілерів, підвищення прозапальних цитокінів і факторів росту у вогнищах ендометріозу і в перитонеальній рідині).

Класифікація ендометріозу за локалізацією

I. Генітальний ендометріоз

Внутрішній ендометріоз:

- тіла матки (аденоміоз);
- цервікального каналу;
- інтрамурального відділу маткових труб.

Зовнішній ендометріоз:

Перитонеальний ендометріоз:

- ендометріоз яєчників;
- ендометріоз маткових труб;
- ендометріоз тазової очеревини.

Екстраперитонеальний ендометріоз:

- ендометріоз вагінальної частини шийки матки;
- ендометріоз піхви, вульви;
- ретроцервікальний ендометріоз;
- ендометріоз маткових зв'язок;
- ендометріоз тазової клітковини.

Зовнішньо-внутрішній ендометріоз.

Поєднані форми генітального ендометріозу.

II. Екстрагенітальний ендометріоз – ендометріоз ШКТ, шкіри, пупка, сечовидільних органів, післяопераційних ран, лечень, плеври та ін.

Клініка ендометріозу

- ***больовий синдром*** – особливо виражений в передменструальному періоді і під час місячних;
- ***синдром «чотирьох дис»:***
 - *дисменорея* – порушення менструальної функції (гіперполіменорея, мено-метроррагія, перед- і постменструальні мажучі кров'яністі виділення);
 - *диспареунія* – сексуальна дисфункція (біль і дискомфорт під час статевого акту, оргазму);
 - *дизурія* – болі і/або різі під час сечовипускання;
 - *дисхезія* – болісний і затруднений акт дефекації;

- **неплідність;**
- **психоемоційні і неврологічні розлади;**
- **особливості динаміки клінічної картини;**
 - збільшення розмірів ендометріюїдного вогнища напередодні і під час місячних;
 - регрес вогнищ ендометріозу під час вагітності, лактації і постменопаузального періоді;
 - довготривалий і прогресуючий перебіг захворювання.

За частотою зустрічання виділяють симптоми:

- *ті, що часто зустрічаються (типові) симптоми:*
 - болісні менструації;
 - диспареунія (розлади статевого акту);
 - безпліддя;
 - тазові болі;
- *симптоми, які зустрічаються рідше:*
 - перед- і постменструальні кровомазання;
 - дисфункціональні маткові кровотечі;
 - дизурія;
 - дисхезія (порушення дефекації).

Діагностика

Характерні скарги.

Анамнез: пологи, вишкрібання порожнини матки, операції на органах малого тазу, діатермокоагуляція шийки матки, безрезультатне лікування запальних процесів, довготривале носіння ВМК, ендометріоз у родині.

Гінекологічне обстеження, в тому числі ректовагінальне.

Цитологічне обстеження.

Гормональні дослідження – дозволяють виявити присутність ендометріозу порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи з розвитком дисбалансу статевих гормонів. Визначають в динаміці концентрацію ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону. Характерними для ендометріозу являються:

- відсутність піка рівнів ФСГ і ЛГ у крові в середині менструального циклу і, одночасно, їх хаотичний викид в інші фази МЦ;
- зниження базального рівня прогестерону;
- збільшення концентрації естрадіолу в крові у II фазі МЦ;
- часто – гіперпролактинемія і гіперандрогенемія наднирникового генезу.

Ультразвукове дослідження:

- *ендометріюїдні кісти яєчників* – округлі утворення з щільною капсулою, розмірами від 1 до 12см з гіперехогенним вмістом у вигляді дрібнодисперсної суспензії, інколи – з пристінковими гіперехогенними включеннями однорідної структури;
- *аденоміоз* – ділянки підвищеної ехогенності в міометрії, нерівномірність і зазубреність кордону ендометрія і міометрія, збільшення передньозаднього розміру матки за рахунок потовщення однієї із стінок матки, округлі анехогенні включення біля 5 мм в діаметрі, а при вузлуватих формах – рідинні порожнини до 30 мм в діаметрі, що містять дрібнодисперсну суспензію;
- *ендометріоз яєчників* – мають ознаки дегенерації яйцеклітин, кістозної і фіброзної атрезії фолікулів, текаматозу, фолікулярні кісти.

Кольпоскопія – при ендометріозі вагінальної частини шийки матки.

Гістероскопія – проводиться при підозрі на внутрішній ендометріоз тіла матки не пізніше 5–7 дня цикла. Виявляються ендометріюїдні ходи у вигляді темно-червоних крапкових отворів на фоні блідо-рожевого відтінка слизової шийки матки, із яких виливається кров (симптом «бджолиних сот»). Дифузна форма аденоміозу: розширення порожнини матки і поява складчатості і нерівного контуру поверхні базального шару ендометрія. Вузлова форма аденоміозу: збільшення і деформація порожнини матки внаслідок локального вибухання її уражених стінок, поява на них ендометріюїдних «вічків».

Лапароскопія з наступною біопсією представляє собою найбільш точний інструментальний метод діагностики перитонеального ендометріозу. Висока роздільна здатність оптичної техніки дозволяє розглянути вогнища ендометріозу на ранніх етапах розвитку і провести диференційоване лікування різноманітними видами енергій в залежності від форми захворювання.

Біохімічні маркери ендометріозу

Специфічні біохімічні маркери ендометріозу невідомі. Використовуються маркери раку яєчника: СА-125 і СА-19-9. Рівні цих речовин значно підвищуються при середньотяжкому і тяжкому, але залишаються в межах норми при легкому ендометріозі.

4.7. Ендокринне непліддя

Непліддя – відсутність вагітності у подружжя дітородного віку протягом 12 місяців при регулярному статевому житті без застосування контрацептивних засобів.

В структурі безпліддя частота чоловічого і жіночого факторів приблизно однакова і складає по 40%; в 15% випадків причина безпліддя обумовлена обома партнерами, в 5–10% вона залишається невстановленою.

Ендокринне непліддя – об'єднує всі стани, пов'язані з порушенням процесу овуляції, що може виражатися синдромом хронічної ановуляції, недостатністю лютеїнової фази і синдромом лютеїнізації не проовульованого фолікула [8,16].

Фактори ризику розвитку ендокринного непліддя:

- *медико-біологічні:*
 - раннє і пізнє менархе, порушення МЦ;
 - вік більше 25 років;
 - кісти яєчників, пухлини матки;
 - штучне переривання 1-ї вагітності;
 - спадковий фактор;
 - супутня ендокринна патологія;
 - перенесені запальні гінекологічні захворювання;
 - нераціональний прийом КОК.
- *соціально-гігієнічні:*
 - алкоголізм і куріння;
 - поєднання навчання і роботи;
 - професійні і екологічні шкідливості.

Форми ендокринного непліддя

Синдром хронічної ановуляції – група захворювань, що характеризуються порушенням процесів в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі:

- гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція;
- синдроми полікістозних яєчників, потоншення яєчників, резистентних яєчників;
- гіперпролактинемія;
- наднирникова гіперандрогенія.

Хронічна ановуляція супроводжується дисфункціональними матковими кровотечами, олігоменореєю, аменореєю (крім маткової форми).

Гіперпролактинемія складає 40% в структурі ендокринного безпліддя. Проявляється підвищенням концентрації пролактину

більш 500 нг/л у двох послідовних аналізах (при аменореї – через 2 тижні, при нормальному МЦ – на 5–7-й день наступного МЦ). Органічна гіперпролактинемія (мікро- і макропролактиноми гіпофізу) проявляється аменореєю, галактореєю, хронічною ановуляцією гіпоестрогенією.

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) циклу

Безпліддя при цьому розвивається у зв'язку з неповноцінною секреторною трансформацією ендометрія, зниженням перистальтичної активності маткових труб внаслідок дефіциту прогестерону, виникаючого внаслідок:

- дисфункції гіпоталамо–гіпофізарної системи після стресів, травм, нейроінфекції;
- гіперандрогенії яєчникового, надниркового або змішаного генезу;
- функціональної гіперпролактинемії;
- запалення придатків матки;
- гіпо- або гіпертиреозу.

Клінічно при НЛФ відмічаються мізерні передменструальні кров'яністі виділення за 4–7 днів до наступної менструації. Порушується МЦ по типу олігоменореї або аменореї. Знижується базальний рівень секреції ЛГ і ФСГ, естрадіолу, на фоні чого виникає гіпогонадотропна аменорея, частіше первинна. Виявляється гіпоплазія молочних залоз, зовнішніх і внутрішніх статевих органів, мале турецьке сидло.

Синдром лютеїнізації неовульованого фолікула – передчасна лютеїнізація фолікула без овуляції, що характеризується циклічними змінами секреції прогестерону і запізнілої секреторної трансформації ендометрія внаслідок стресу, гіперандрогенії, гіперпролактинемії, запальних процесів в яєчниках.

Діагностика ендокринного непліддя

1. Встановлення характеру МЦ:

- *регулярний менструальний цикл* – менструації через 24–38 днів, триває 3-8 днів, кількість втраченої крові 40–80мл. При цьому часто реєструється неповноцінність лютеїнової фази;
- *первинна аменорея* – відсутність хоча б однієї спонтанної менструації, що свідчить про виражене пригнічення функції яєчників; *вторинна аменорея* – відсутність спонтанної менструації протягом 6 і більше місяців; в її основі лежить хронічна ановуляція;

- *опсоменорея* – рідкі менструації з інтервалом від 39 днів до 6 місяців, при цьому НЛФ і аменорея зустрічаються однаково часто; *пройоменорея* – часті менструації з інтервалом менше 24 днів;
- *гіпоменорея* – мізерні менструації, внаслідок порушень в ендометрії або зниження функції яєчників (перехідний стан до аменореї); *гіперменорея* – рясні менструації;
- *олігоменорея* – короткі менструації (менше 2-х днів); *поліменорея* – затяжні менструації (9–12 днів і більше);
- *метроррагія* – безпорядні кров'яністі виділення різної інтенсивності і тривалості, що свідчать про відсутність циклічних змін в ендометрії.

2. Оцінка гормональної функції яєчників і наявності овуляції:

- зміна базальної температури (розділ 3.2). НЛФ характеризується скороченням 2-ї фази циклу і різниця температури у обидві фази циклу складає менше 0,4°C;
- гормональна кольпоцитологія (розділ 3.2);
- підрахунок цервікального числа – кількість слизу, її в'язкість, кристалізація (розділ 3.2);
- оцінка рівня прогестерону у крові, визначення екскреції прегнандіолу з сечею. Починають дослідження не раніше 4–5 дня після підйому ректальної температури, пік прогестерону приходить на 7–8 день після овуляції. При НЛФ рівень прогестерону знижений. В нормі рівень прогестерону в плазмі крові 9–80 нмоль/л і прегнандіолу в сечі більше 3 мг/добу;
- біопсія ендометрія проводиться за 2–3 дні до початку менструації, виявляється недостатність секреторної трансформації ендометрія;
- УЗ фолікулометрія і контроль товщини ендометрія в динаміці МЦ.

3. Гормональний скринінг:

- при регулярному ритмі менструації визначають: ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, тестостерон, кортизол, дегідроепіандростерону сульфат на 5–7 день циклу, пролактин і прогестерон у фазу розквіту жовтого тіла (на 6–8 день після підйому базальної температури); рівень 17-КС в добовій сечі визначають двічі: на 5–7 день і 21–22 дні циклу;
- при олігоменореї і аменореї досліджують в крові

концентрацію пролактину, ЛГ, ФСГ, ТТГ, естрадіолу, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату, кортизолу, T_3 і T_4 ; вміст 17-КС в добовій сечі. Визначення прогестерону проводять при наявності двофазної кривої базальної температури;

- при виявленні підвищеного рівня пролактину в плазмі крові його визначення повторюють через тиждень при аменореї, і на 5–7 день МЦ при регулярному ритмі менструації і олігоменореї.

Характерні зміни гормонального фону при ендокринному неплідді:

- T_3 , T_4 – підвищується рівень цих гормонів, що подавляє продукцію вироблення гормонів гіпофіза (ТТГ і пролактину), це впливає на вироблення гормонів жіночої статеві сфери;
- ТТГ – рівень гормону підвищений, що призводить до подавляючої дії на вироблення гормонів яєчників, порушуючи процес запліднення і виношування вагітності;
- *прогестерон* – у хворих при НЛФ рівень гормону в плазмі крові знижений;
- ЛГ, ФСГ – характерно зниження базального рівня гормонів, на фоні чого виникає гіпогонадотропна аменорея;
- *пролактин* – спостерігається підвищення концентрації гормону більше 500 нг/л;
- *андрогени* – підвищений вміст гормонів в крові типово для дисфункціональної яєчкової гіперандрогенії;
- ДГЕА-С – наднирниковий андроген, підвищення його рівня завжди вказує на наднирниковий характер гіперандрогенії.

4. Гормональні і функціональні проби:

Детальний опис методики проведення гормональних проб міститься в розділі 3.3:

- *прогестеронова проба* – визначення рівня естрогенної насиченості організму при аменореї, адекватної реакції ендометрія на прогестероновий вплив і особливостей його відторгнення при зниженні рівня прогестерону;
- *кломіфенова проба* – проводять при нерегулярних менструаціях або аменореї після індукованої менструальноподібної реакції. Проба вказує на кількість синтезуючих стероїдних гормонів в фолікулі і збережені резервних здатностей гіпофізу;

- *проби з метоклопрамідом і тироліберином* – диференціальна діагностика між функціональною і органічною гіперпролактинемією;
- *дексаметазонава проба* – показана пацієнткам з гірсутизмом, для уточнення генеза гіперандрогенії (наднирикового або яєчникового генезу).

Діагноз ановуляції можна поставити на основі:

- монофазної базальної температури;
- цервікального числа менше 10 балів;
- відсутність секреторної трансформації ендометрія;
- зниження рівня прогестерону в плазмі крові менше 15 нмоль/л.

Діагноз ЛНФ:

- скорочення другої фази МЦ до 10 днів і менше;
- зниження коливань базальної температури між I і II фазами циклу менше, ніж на 0,4°C;
- зниження рівня прогестерону у II фазу МЦ (менше 15 нмоль/л);
- неповноцінна фаза секреції в ендометрії за даними гістологічного дослідження пайпель – біоптату, отриманого на 4–6 день підйому базальної температури.

Діагноз лютеїнізації неовульованого фолікула (ЛНФ) ставиться за допомогою УЗД і лапароскопії у II фазу МЦ. При ЛНФ в середині циклу відсутня ехографічна ознака овуляції (відсутність фолікула, який візуалізувався в I фазі), відмічається повільне поступове зморщування фолікула. Лапароскопічна картина ЛНФ характеризується наявністю геморагічного тіла без овуляційної стигми.

4.8. Клімактерій

Клімактерій – перехідний період в житті жінки від репродуктивної фази з регулярними овуляторними менструальними циклами і відповідними циклічними змінами в репродуктивній системі до стану після припинення менструацій (постменопаузі і старості). Спочатку знижується і припиняється фертильність, потім – гормональна функція яєчників.

Фази клімактеричного періоду:

➤ *менопаузальний перехід (пременопауза)* – згасання репродуктивної функції в період від 40–45 років до менопаузи;

- *менопауза* – остання спонтанна менструація;
- *перименопауза* – об'єднує менопаузальний перехід і 1 рік після останньої самостійної менструації;
- *постменопауза* – триває від менопаузи від 65–70 років, після чого настає старість.

Ендокринні зміни в клімактерії

Вік настання менопаузи залежить від кількості і функціональних можливостей примордіальних фолікулів. Зниження здатності до запліднення у жінок пов'язано з віковим зниженням цього резерву.

В *пременопаузальному періоді* при збереженні ритму менструацій підвищується вміст ФСГ при незмінній концентрації ЛГ і E_2 , зниженому рівні прогестерону, інгібінів В і А.

В *постменопаузі* рівень естрадіолу знижений (<80 пмоль/л), концентрація ФСГ і ЛГ підвищена, причому вміст ФСГ значно переважає над ЛГ. Падає синтез естрадіолу, основним естрогеном стає естрон (E_1), тому величина співвідношення E_2 / E_1 після менопаузи складає менше одиниці. Більш виражене зниження концентрації E_2 у порівнянні з андрогенами проявляється підвищенням індексу андрогени/естрогени.

Зниження рівня антимюлерового гормону (АМГ) являється маркером оваріального віку жінки, який не завжди співпадає з хронологічним.

За характером змін гормонального стану організму жінки виділяють **чотири фази клімактерію**:

I фаза – *гіполютеїнова* – овуляція ще зберігається, але вже відмічається недостатня функція жовтого тіла;

II фаза – *гіперфолікулярна* – ановуляторні менструальні цикли з підвищеною продукцією естрогенів;

III фаза – *гіпергонадотропна* – знижується кількість і чутливість естрогенчутливих рецепторів, фолікули втрачають здатність дозрівати і рано атрофуються; зменшується продукція естрогенів, посилюється вироблення гонадотропних гормонів;

IV фаза – *афолікулярна* – повністю припиняється функція яєчників, до мінімуму знижується рівень естрогенів і гонадотропнів.

Менопаузальні порушення:

I група – ранні симптоми. Виникають ще до припинення менструації в період переходу до менопаузи. *Вазомоторні*: «припливи» жару, пітливість, серцебиття, гіпертензія.

Психоемоційні: безсоння, депресія, роздратованість, погіршення пам'яті, головні болі.

II група – середньочасові симптоми, виникають через 2–4 роки після менопаузи. *Урогенітальні порушення:* сухість, свербіж і печіння у піхві, біль при статевих зносинах, уретральний синдром, цисталгії, нетримання сечі. *Трофічні зміни шкіри.*

III група – пізні симптоми, виникають через декілька років після менопаузи: серцево-судинні захворювання, постменопаузальний остеопороз, хвороба Альцгеймера.

Діагностика патології пери - і постменопаузального періодів

А. Вегетативні і психоемоційні симптоми:

- раптові приступи жару – «припливи»;
- посилення потовиділення і/або гіперемії шкіри;
- роздратованість, плаксивість;
- поганий настрій, депресія, невдоволення життям;
- парестезії, свербіж, метеоризм, закріп;
- страх, стурбованість;
- швидка втомлюваність, забудькуватість;
- головні болі, головокружіння, шум в вухах;
- погіршення сну (безсоння).

Б. Соматичні прояви:

– порушення діяльності серцево-судинної системи (болі в області серця, серцебиття, підвищення АТ, ІХС, стенокардія, міокардіодистрофія); атеросклероз, гіперхолестеринемія; болі ревматичного характеру;

- збільшення маси тіла;
- остеопороз;
- зміни шкіри (зниження еластичності, морщинистість);

– надлишкове оволосіння (ріст волосся на обличчі), себорея, алопеція.

В. Урогенітальні симптоми:

- порушення менструального циклу, вікова аменорея;
- знижене лібідо;
- сухість піхви, свербіж в ділянці піхви і/або промежени;
- рецидивуючі інфекції піхви;
- диспареунія (болісність при статевому акті внаслідок

бактеріального вагінозу, атрофічного вагініту);

- хронічний цистит, цисталгії;
- виворіт слизової оболонки уретри;
- часті сечовипускання – поллакіурія;
- прогресуюче нетримання сечі;
- опущення або випадіння піхви і матки.

Алгоритм обстеження жінок в пери - і постменопаузі:

1. **Збір анамнеза** (вияснити спадкові і сімейні фактори ризику, перенесені онкологічні, соматичні, гінекологічні захворювання, акушерський анамнез).
2. **Гінекологічний огляд** (обов'язково включає в себе онкоцитологію і кольпоскопію).
3. **Соматичний огляд** (обов'язково визначати гемодинамічні параметри – АТ, пульс; бажано – ЕКГ, УЗД печінки, нирок, щитоподібної залози).
4. **Дослідження крові:** загальний аналіз крові; біохімічні показники (глюкоза, ліпідний спектр); дослідження системи гемостазу.
5. **Гормональні дослідження:** Згасаюча функція репродуктивної системи супроводжується зниженням вироблення статевих стероїдів в гонадах. Задовго до менопаузи зменшується секреція прогестерону, а потім антимюлерового гормону, естрадіолу і інгібіну. Зниження рівня інгібіну В стимулює синтез фолікулостимулюючого гормону, рівень якого зростає в 10 – 14 раз. Вміст ЛГ підвищується в меншій мірі - в 3-4 рази.

В якості діагностичного критерія клімактеричного синдрому найбільш важливим і значним являється визначення підвищеного рівня ФСГ. Для цього можна використати струйний експрес-тест – *Менотест*, котрий дозволяє за 10 хвилин в умовах жіночої консультації визначити в сечі жінок наявність надлишку ФСГ (тобто його кількість, перевищуюча порогове значення даного гормону – 25 мМО/мл).

Для аргументованого призначення гормональної терапії на етапі пре - і постменопаузи, визначення ранньої і передчасної менопаузи важливим являється визначення *оваріального резерву*, потоншення якого характеризується:

- підвищенням в крові кількості ФСГ;
- зниженням рівня антимюлерового гормону;
- зменшенням вироблення інгібіну В.

Критерії наявності клімактерія:

- збільшення рівня ФСГ ($> 20\text{--}30$ мМО/л);
- індекс ФСГ/ЛГ – більше одиниці;
- збільшення співвідношення андрогени/естрогени;
- зниження рівня естрадіолу (< 80 пмоль/л) і прогестерону;
- зменшення вмісту інгібіну В і антимюлерового гормону (до $0,01\text{--}0,9$ нг/мл при нормі у жінок репродукт. віку $> 2,5$ нг/мл);
- зниження індексу естрадіол/естрон (< 1).

6. УЗД-оцінка товщини ендометрія:

- товщина ендометрія до 5 мм – призначення ЗГТ не протипоказано;
- товщина ендометрія 6–8 мм – необхідно призначення гестагенів з наступним визначенням товщини ендометрія на 5-й день МЦ, після чого буде вирішуватись питання про можливість використання ЗГТ;
- товщина ендометрія 8 мм і більше – показана гістероскопія і/або фракційне діагностичне вишкрібання з наступним гістологічним дослідженням матеріалу

7. Діагностика остеопорозу:

а) рентгенографія: остеопороз в хребцях (зміна трабекулярного малюнка, потоншення замикаючих пластинок суглубових впадин, підвищення їх контрастності);

б) денситометрія – неінвазивний метод оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) (розділ 3.6.5);

в) маркери кісткового ремоделювання: прямий показник – гістоморфометричні дослідження біоптатів кісткової тканини; непрямі показники – ферменти, що беруть участь в ремоделюванні і які виділяються в кров в період резорбції і формування кістки.

4.9 Лейоміома матки

Лейоміома матки (ЛМ) - доброякісна моноклональна пухлина, що виникає з фенотипічно змінених гладко-м'язових клітин міометрія і містить різну кількість волокнистої сполучної тканини. Пухлина росте з клітини-прародительки, в якій сталася первинна мутація. Клітини лейоміоми володіють значно вищою мітотичною активністю, ніж клітини незміненого міометрія.

В останні роки відзначається тенденція до збільшення частоти лейоміоми матки і «омолодження» захворювання, що може бути обумовлено, з одного боку, вдосконаленням діагностики, а з іншого - широким розповсюдженням «агресивних» гінекологічних втручань (аборти, гістероскопія, лапароскопія,

гістеросальпінгографія, біопсія і коагуляція шийки матки, діагностичні вишкрібання, ВМК та ін.) та інфекцій, що передаються статевим шляхом. Захворювання виникає у віці 20–40 років і становить близько 30% в структурі гінекологічних захворювань. У жінок старше 50 років лейоміома матки діагностується в 70% випадків.

4.9.1. Етіологія лейоміоми матки

Фактори ризику розвитку лейоміоми матки:

1. Порушення кількості і функції естрогенчутливих і прогестерончутливих рецепторів клітин міометрія.
2. Порушення гормонопродукуючої функції яєчників.
3. Запальні процеси внутрішніх статевих органів.
4. Порушення гемодинаміки малого таза.
5. Безпліддя на ґрунті .
6. Целібат (утримання від статевого життя).
7. Інфантилізм статевих органів.
8. Конституціональна вегето-судинна недостатність, неврологічні розлади, мікроосередкова стовбурова симптоматика, вегето-судинні пароксизми.
9. Метаболічні порушення в організмі жінки з підвищеним індексом маси тіла (з кожними 10 кг зайвої ваги ймовірність виникнення ЛМ збільшується на 21%).
10. Спадковий фактор.
11. Обтяжений сімейний анамнез онкологічними захворюваннями статевої системи і ряду інших органів (рак ендометрія, шийки матки, яєчників, молочної залози, шлунка, стравоходу, печінки).
12. Часті дитячі інфекційні захворювання в анамнезі.
13. Вторинні імунодефіцитні стани.
14. Наявність супутньої екстрагенітальної патології.

Сучасні уявлення про розвиток лейоміоми матки засновані на декількох теоріях:

- гормональний теорії;
- екстрамединовій теорії;
- теорії гормоночутливого проліферату;
- теорії міогенної гіперплазії.

Гормональна теорія. Згідно цієї теорії в організмі жінки порушується баланс статевих гормонів з підвищенням концентрації

ФСГ і ЛГ протягом всього циклу, відсутністю їх овуляторного піку, ановуляцією, збільшенням концентрації естрогенів, зниженням вмісту прогестерону. Значення має не скільки підвищення рівня естрогенів, що виділяються, стільки порушення їх метаболічного перетворення і зміна співвідношення між фракціями естрогенів (з переважанням естріолу). В той же час є дані, що поряд з естрогенами ріст лейоміоми матки стимулює і прогестерон (з участю факторів росту). Ці гормони приймають участь в патогенезі лейоміоми, використовуючи протилежні шляхи.

Екстрамединаова теорія. Естрогени і прогестерон впливають на виникнення і ріст лейоміоми матки опосередковано через стимуляцію локальної продукції поліпептидних факторів росту (ЕФР, ІПФР-I, ГФР, ТФР-1), які реалізують всі ефекти стероїдів в цих тканинах.

Теорія гормончутливого проліферату. Ця теорія спростовує ведучу роль системних гормональних змін з переважанням гіперестрогенії, а обумовлює погляд на ЛМ як на локальну патологію міометрія, обумовлену дією прогестерону на клітини-попередники лейоміоми матки.

Теорія міогенної гіперплазії. Згідно цієї теорії лейоміома матки являється не пухлиною, а гіперплазією міометрія і розвивається на фоні нормального менструального циклу. Пусковим механізмом гіперпластичного процесу являється локальна тканинна гіпоксія м'язових елементів матки.

4.9.2. Патогенез лейоміоми матки:

- утворюється клітина-попередник, яка в подальшому дає клон клітин ЛМ (за рахунок онтогенетичних порушень або соматичної мутації зрілого міоциту);
- відбувається ініціація в підтримці росту клітин лейоміоми матки за рахунок трьох основних факторів – естрогенів, прогестерону і тканинних факторів росту:
 - естрогени і прогестерон діють синергічно, при цьому роль естрогенів – «допоміжна», а ключовим мітогеном для клітин ЛМ являється прогестерон (захищає також клітини ЛМ від апоптозу);
 - ведучими факторами росту в патогенезі ЛМ являються епідермальний і інсуліноподібний фактори (ЕФР і ІПФР-I), які здатні чинити свій ефект незалежно від статевих гормонів, що часто

обумовлює відсутність регресу пухлини недивлячись на проведену гормонотерапію.

Морфогенез міоматозного вузла

Кожен міоматозний вузол складається з двох частин: стабільного ядра і регресуючої частини. Стабільне ядро - це група змінених гормоночутливих клітин міометрія, складових зачатків росту міоматозного вузла. Ці клітини практично неможливо елімінувати в процесі лікування і вони зберігаються навіть після повного припинення . Регресуюча частина - той обсяг міоматозного вузла, який може зменшитися або навіть зникнути в процесі консервативного лікування або емболізації маткових артерій.

Навколо міоматозних вузлів формується псевдокапсула з м'язових, сполучнотканинних елементів, що походять з брюшинного і слизового покривів. Виділяють три стадії розвитку міоматозного вузла:

I стадія - утворення активної зони росту в міометрії з прискоренням метаболічних процесів (активні зони росту розташовуються поблизу мікросудин і характеризуються високим рівнем обміну і судинно-тканинною проникністю);

II стадія - інтенсивний ріст пухлини без ознак диференціювання клітинних елементів (мікроскопічно визначається вузол);

III стадія - експансивний ріст пухлини з її диференціюванням і дозріванням клітинних елементів (макроскопічно визначається вузол).

Макроскопія пухлини: чітко відокремлений вузол щільної консистенції, капсула якого утворена елементами навколишніх тканин.

Мікроскопія пухлини: пухлинні м'язові клітини веретеноподібної форми, які збираються в пучки, що йдуть в різних напрямках. Клітини пухлини мають великі розміри, щільне ядро, в цитоплазмі зустрічаються міофібрили.

4.9.3. Класифікація лейоміом матки

I. За морфологічним типом і активністю проліферативних процесів

- *проста лейоміома*, що розвивається по типу доброякісної м'язової гіперплазії - повільне зростання, проліферативні процеси не виражені;

- *проліферуюча лейоміома*, що володіє морфогенетическими критеріями істинної доброякісної пухлини - підвищена мітотична активність, швидке зростання, виражена клінічна симптоматика, не має атипових клітин міометрія;
- *предсаркома* - характеризується наявністю множинних елементів з явищами атипії, неоднорідністю ядер клітин з великими гіперхромними ядрами.

За локалізацією вузлів:

- *інтерстиціальне (інтрамуральне) розташування вузлів* - пухлина знаходиться в товщі м'язового шару стінки матки;
- *субсерозне (підочеревинне) розташування вузлів* - ріст пухлини відбувається під серозну оболонку матки в бік черевної порожнини;
- *субмукозне (підслизове) розташування вузлів* - пухлина росте в бік порожнини матки, деформуючи її;
- *інтралігаментарне розташування вузлів* - ріст пухлини в бік параметрія між листками широкої зв'язки матки

Класифікація розташування вузлів лейоміоми матки

Міжнародної федерації акушерства і гінекології (FIGO, 2015) :

S - субмукозні:

- 0 - внутрішньопорожнинні «на ніжці»;
- 1 - менше 50% вузла розташоване інтрамурально;
- 2 - більше 50% вузла розташоване інтрамурально;

O - інші:

- 3 - 100% інтрамуральне розташування, але контактує з ендометрієм;
- 4 - інтрамуральне розташування;
- 5 - субсерозне розташування, $\geq 50\%$ інтрамуральне;
- 6 - субсерозне розташування, $< 50\%$ інтрамуральне;
- 7 - субсерозне «на ніжці»;
- 8 - інша локалізація (наприклад, цервікальна);

Змішані:

- охоплюють як ендометрій, так і міометрій і серозну тканину.

Клініко - ультразвукова класифікація лейоміоми матки

(D).

- один або множинні дрібні інтрамуральні або субсерозні вузли (менше 3 см). Субмукозні вузли відсутні.
- один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли (3–6 см). Субмукозні вузли відсутні.
- один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли (більше 6 см). Субмукозні вузли відсутні.
- один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли. Підозра або наявність субмукозного вузла.

Гістероскопічна класифікації міоматозних вузлів за ступенем деформації порожнини матки

(Європейська асоціація гінекологів- ендоскопістів, 1995):

- субмукозні вузли без інтрамурального компонента;

I тип - субмукозні вузли на широкій основі з інтрамуральним компонентом менше 50%;

II тип - більше 50% субмукозного вузла пенетрує міометрій;

III тип - інтерстиціальні міоматозні вузли з центріпетальним зростанням.

4.9.4. Діагностика лейоміоми матки

1. Характерні скарги хворої.

2. Гінекологічне дослідження: дозволяє визначити розміри пухлини, спрямованість її росту, локалізацію, дифузний або вогнищевий характер. Швидкість росту пухлини оцінюється по зміні її розмірів за рік: збільшення розмірів на величину вагітності матки до 4 тижнів – повільний ріст, більше 4 тижнів – швидкий.

3. Тест на вагітність - для виключення вагітності як причини збільшення розмірів матки.

4. Гормональні дослідження. Приблизно у 2/3 хворих гормональні параметри менструального циклу не відрізняються від відповідних нормативних показників.

- У пацієнток з недостатністю лютеїнової фази і з ановуляторними циклами зміни вмісту гормонів в крові в більшій мірі залежать від функціонального стану репродуктивної системи, а не від наявності ЛМ.
- **ФСГ і ЛГ.** У жінок з ановуляторним циклом базальний рівень ЛГ і ФСГ підвищений протягом всього циклу і відсутній їх овуляторний пік.

- *Естрогени.* У певних жінок відбувається збільшення концентрації естрогенів. Однак значення має не скільки підвищення кількості естрогенів, що виділяються, стільки порушення їх метаболічного перетворення і зміни співвідношення між фракціями естрогенів (з переважанням естріолу). Високий рівень естріолу (Е₃) призводить до розвитку швидкоростучих лейоміом без порушення менструального циклу. При підвищеному вмісті естрадіолу (Е₂) пошкоджується ендометрій і клінічна картина характеризується невеликими розмірами пухлини і кровотечами.
- *Прогестерон.* Можливо зниження рівня прогестерону у жінок з ЛМ, однак частіше спостерігається нормальний і навіть підвищений рівень даного гормону у хворих. Це підтверджує накопичення за останні роки даних, що прогестерон поряд з естрогенами стимулює ріст лейоміоми матки.
- *Андрогени.* Спостерігається помірне підвищення вмісту тестостерону в плазмі крові.
- *Пролактин.* Вміст пролактину в плазмі знаходиться в межах норми у здорових жінок, а після 40 років — перевищує її.

5. Ультразвукове дослідження (визначення розмірів, форми, локалізації вузлів, варіантів ризику і структури лейоміоми – імовірних процесів дегенерації і малігнізації).

УЗ-критерії ЛМ з інтрамуральним розташуванням вузлів: збільшення розмірів матки, поява в стінках матки структур округлої або овальної форми.

УЗ-ознаки підчеревної ЛМ: утворення округлої конфігурації, щільно спаяної з маткою; відсутність ефекту «вростання» вузла в міометрій.

УЗ-ознаки підслизової ЛМ: округле або овальне утворення всередині розширеної порожнини матки з рівними контурами і середньої ехогеності.

6. Кольорове доплерівське картування.

Використовується для диференціальної діагностики простої і проліферуючої лейоміоми матки:

проста лейоміома: зниження швидкості кровотоку в міометрії і міоматозних вузлах;

проліферуюча лейоміома: реєструється розсипний тип кровопостачання по ходу судинного пучка матки та інтенсивний високошвидкісний ріст в міометрії і міоматозних вузлах.

7. Діагностичне фракційне вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу - для виключення раку ендометрія,

виявлення гіперпластичних процесів ендометрія.

8. Метросальпінгографія (МСГ) – оцінка стану ендометрія, визначення наявності субмукозних вузлів, їх локалізації, структурна характеристика вузлів, розміри порожнини матки, її деформація.

9. Гістероскопія: діагностуються *субмукозні вузли* навіть невеликих розмірів. Вони мають сферичну форму, чіткі контури, білуватий колір, щільної консистенції, деформують порожнину матки. Ендометрій над поверхнею вузла тонкий, блідий.

10. Лапароскопія застосовується для диференціальної діагностики субсерозної лейоміоми і пухлин яєчників. *Підчервена лейоміома матки* має округлу форму, гладку блискучу поверхню, блідо-рожевий відтінок; вузли лейоміоми тісно спаяні з маткою широкою основою або «ніжкою».

4.10. Гіперпластичні процеси ендометрію

Гіперпластичні процеси ендометрію (ГПЕ) – доброякісна патологія ендометрію, яка полягає в надмірній проліферації епітелію і, рідко, строми слизової оболонки матки. Характеризується прогресуванням клініко-морфологічних проявів (від простої і комплексної гіперплазії до атипових передракових станів ендометрію) і виникає на фоні хронічної ановуляції, коли має місце абсолютна або відносна гіперестрогенія при відсутності або недостатньому антипроліферативному впливі прогестерону.

Етіопатогенез ГПЕ

Формування ГПЕ відбувається в умовах стійкої гіперестрогенії на фоні зниженої продукції прогестерону, через що не відбувається секреторна трансформація гіперплазованого ендометрію.

В основі утворення гіперплазії ендометрію лежать порушення овуляції, які відбуваються по типу персистенції або атрезії фолікулів. Відсутність овуляції супроводжується гіперестрогенією і випаданням лютеїнової фази МЦ. Зниження рівня прогестерону і відсутність циклічних секреторних перетворень в ендометрії за тривалої естрогенної стимуляції призводить до виникнення проліферативних змін в ендометрії.

Причини гіперестрогенії: дисфункція яєчників; гіперплазія кори наднирників; порушення гонадотропної функції гіпофіза; некоректне застосування естрогенів; зміни в метаболізмі гормонів (цироз печінки, гіпотиреоз); ожиріння, що призводить до

підвищеного перетворення андростендіолу в естрон в жировій тканині.

В розвитку ГПЕ велику роль грає стан рецепторного апарату ендометрія. При прогресуванні ГПЕ кількість прогестеронових рецепторів зменшується. Порушення жирового і вуглеводного обміну, спадкові фактори сприяють розвитку ГПЕ.

Довготривалі морфологічні і функціональні зміни в слизовій оболонці матки при хронічному ендометриті обумовлюють патологічну аферентацію в структурі ЦНС, регулюючи діяльність гіпоталамо-гіпофізарної системи. Порушення в ній ведуть до розвитку вторинної гіпофункції яєчників, формування ановуляції з абсолютною або відносною гіперестрогенією і ГПЕ.

Важливу роль в патогенезі ГПЕ грає мікросателітна нестабільність геному (microsatellite внаслідок інактивації генів системи репарації неспарених нуклеотидів, зокрема, MSH 2, VSH 3, VSH 6 та ін., що свідчить про високу ймовірність трансформуючих мутацій у всьому геномі. Наявність MSI - це 100% вірогідність прогресування ГПЕ в ендометріодну карциному.

Основні фактори розвитку ГПЕ:

- ановуляція (з персистенцією фолікула та гіперестрогенією) і дефіцит прогестерону;
- порушення процесів проліферації ендометрію;
- подавлення процесів апоптозу в ендометрії;
- порушення рецепторного апарату ендометрію.

Загальну схему патогенезу ГПЕ можна представити таким чином:

- надлишкова естрогенна стимуляція ендометрію на тлі недостатності прогестеронового впливу, особливо при наявності екстрагенітальної патології та аутоімунних процесів в організмі;
- мікросателітна нестабільність геному та інактивація гена-супресора пухлин PTEN (внаслідок його мутації) з порушенням механізмів апоптозу;
- набуття окремими клітинами ендометрія проліферативної автономії через дисбаланс в системі інсуліноподібних факторів росту на тлі пригнічення процесів апоптозу;

- резистентність простої і комплексної гіперплазії ендометрію до впливу прогестерону внаслідок рецепторної дисфункції;
- порушення тканинного ремоделювання і гістологічної диференціації клітин ендометрію з їх мальгінізацією під впливом дисметаболізму матриксних металопротеїназ.

Класифікація ГПЕ

Функціональні категорії гіперпроліферативних процесів ендометрію

(за класифікацією субкомітету по тілу матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів, ВООЗ, 1994).

Класифікація ВООЗ	Функціональна категорія
Проста неатипова гіперплазія ендометрію	Фонові стани (ефект відносної або абсолютної гіперестрогенії)
Комплексна неатипова гіперплазія ендометрію	
Проста атипова гіперплазія ендометрію	Передракові стани
Комплексна атипова гіперплазія ендометрія	
Аденокарцинома	Рак ендометрія

В даній класифікації не виділений термін «поліп ендометрія», експерти ВООЗ рекомендують трактувати його як результат продуктивного хронічного ендометриту, який потребує лиш етіопатогенетичної протизапальної терапії.

Фонові процеси

Проста неатипова гіперплазія ендометрію – збільшення кількості як залозистих, так і стромальних елементів, при незначному превалюванні перших.

Комплексна неатипова гіперплазія ендометрію – тісне розташування залоз, більше виражена їх проліферація, структура неправильної форми, порушений баланс між проліферацією залоз і строми, більше виражена багатоядерність епітелія, атипія ядер відсутня.

Передракові захворювання

Проста атипова гіперплазія ендометрію - наявність атипії клітин залоз з зникненням полярності розташування і незвичайною конфігурацією ядер, клітинною дисполярністю, неправильною стратифікацією ядер, анізоцитозом, гіперхроматизмом, збільшенням ядер, розширенням вакуолей, еозинофілією цитоплазми.

Комплексна атипова гіперплазія ендометрію - характеризується вираженою проліферацією епітеліального компонента, що супроводжується тканинною і клітинною атипією без інвазії в базальну мембрану залозистих структур. Залози дуже різноманітні за формою і розміром. Епітелій, вистилаючий залози, складається із великих клітин з поліморфними, округлими або витягнутими ядрами з порушеною полярністю і багаторядністю їх розташування.

ослідження останніх років показали, що проста і комплексна неатипова ГЕ є результатом гіперестрогенії, а атипова ГЕ - це прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом. Тому виділяють дві гістологічні групи змін ендометрія:

- **ендометріальну (endometrial**
- **ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію (endometrial**

є доброякісної патологією майже без ризику розвитку раку ендометрія, в той час як EIN - це процес з високим ризиком малігнізації (до 30%).

Аденокарцинома

Високодиференційована аденокарцинома – I ступінь гістологічного диференціювання. Пухлина характеризується збереженням залозистої будови або формуванням сосочкових структур.

Помірнодиференційована аденокарцинома – II ступінь гістологічного диференціювання. Пухлина зберігає залозисту будову або складається переважно із сосочкових розростань. Однак на відміну від високодиференційованих аденокарцином залози значно варіюють за величиною і формою.

Залозисто-сільдана аденокарцинома – III ступінь гістологічного диференціювання. Пухлина складається із сільдних шарів або тяжів полігональних або витягнутих клітин, що чергуються з ділянками залозистої будови.

Соблідна (низькодиференційована) аденокарцинома – IV ступінь диференціювання. Пухлина складається із тяжів або шарів полігональних клітин, рідше витягнутих або неправильної форми.

Рідким варіантом злоякісних епітеліальних пухлин тіла матки являються світлоклітинні аденокарциноми, що складаються з клітин із світлою, прозорою цитоплазмою і чіткими клітинними межами. Такі аденокарциноми можуть бути переважно залозистої, сосочкової або залозисто–соблідної і соблідної будови.

Поліпи ендометрія зустрічаються у 5,3-25% гінекологічних хворих всіх вікових груп і малігнізуються в 2-3% випадків. Основна роль у виникненні поліпів ендометрія відводиться інфекційним і імунним чинникам. Розвиток залозисто-фіброзних поліпів ендометрія в 75% випадків відбувається при непорушених гормональних співвідношеннях, а у 95% хворих ендометрій інфікований. Крім того, у таких хворих виявляється виражений імунodefіцит. В результаті розвивається хронічний запальний процес в ендометрії, який веде до дифузної ДПЕ, а потім і до розвитку вогнищевих проліфератів.

Поліпи ендометрія представляють собою доброякісну пухлину, що виходить із базального шару ендометрія. Залози в поліпі розташовані нерівномірно, безладно, мають різну величину і форму, вислані епітелієм індиферентного або типу. удини мають потовщені, склерозовані стінки, в основі поліпа можуть утворюватися судинні клубки. Залежно від гістологічної будови розрізняють залозисті (функціонального і базального типу)-фіброзні, фіброзні і аденоматозні поліпи ендометрію.

Клініка гіперпластичних процесів ендометрію

Скарги хворих з гіперпластичними процесами ендометрію можна розділити на 3 групи:

- пов'язані з порушенням менструальної функції (кров'янисті виділення із статевих шляхів);
- обумовлені больовим синдромом або контактними кров'янистими виділеннями;
- викликані обмінними або ендокринними порушеннями.

Головним клінічним проявом всіх варіантів ГПЕ являються аномальні маткові кровотечі. Характерними для ГПЕ являються також скарги на головний біль, надлишкову вагу тіла, патологічне оволосіння, порушення сну, періодично виникаючу спрагу, рожеві стрії, знижену працездатність, подразливість. Із екстрагенітальних захворювань часто відмічаються ожиріння, артеріальна гіпертензія, хвороби печінки.

Діагноз ґрунтується на трьох етапах діагностичного пошуку

Перший етап: комплексна оцінка даних анамнезу;
оцінка гормонального статусу пацієнтки шляхом прицільного з'ясування скарг хворої та оцінки клінічних симптомів;
аналіз результатів дослідження загального статусу у кожної хворої з підозрою на ГПЕ;
гінекологічне дослідження.

Другий етап: УЗД вагінальним датчиком на 5-7-й день менструального циклу;
лабораторні дослідження.

Третій етап: взяття з порожнини матки зондом Пайпеля;
гістероскопія за показаннями з прицільною біопсією тканин ендометрію;
роздільне вишкрібання слизової каналу шийки і тіла матки;
патогістологічне дослідження ендометрію.

Лабораторні методи дослідження

бов'язкові:

- визначення групи крові і резус-фактора;
- загальний аналіз крові – наявність ознак анемізації;
- загальний аналіз сечі;
- визначення рівня глюкози в крові - наявність цукрового діабету;
- біохімічні показники крові;
- аналіз виділень;

- кольпоцитологія;
- цитологічне дослідження аспіратів і змивів з порожнини матки (може використовуватися для контролю проведеної консервативної терапії).

При наявності показань:

- проведення тесту толерантності до глюкози;
- бактеріологічне дослідження на захворювання, що передаються статевим шляхом;
- гормональні дослідження:

репродуктивної системи:

- ФСГ, ЛГ - характерно підвищення рівня цих гормонів у жінок з ПГЕ;
- естрогени абсолютна або відносна гіперестрогенія (на тлі НЛФ) за участю факторів росту (ЕФР, ІПФР-1, ТФР- α);
- прогестерон - як правило, його рівень у хворих знижений з ослабленням антипроліферативного ефекту;

підшлункової залози:

інсулін - цукровий діабет та

інсулінорезистентність сприяють розвитку ГПЕ;

щитовидної залози: ТТГ, Т₃, Т₄;

наднирників: кортизол, тестостерон, ДГЕА-С.

Інструментальні методи дослідження

Основні методи діагностики ГПЕ - трансагінальне УЗД і гістроскопія. Однак остаточний діагноз із зазначенням виду ГПЕ встановлюють лише після гістологічного дослідження і / або зішкріба ендометрію.

Трансагінальне УЗ-дослідження. При підозрі на гіперпластичний процес рак тіла матки особливо увага приділяється вивченню серединного маткового ехо (М-ехо) – відображення від ендометрія і стінок порожнини матки. Оцінюють його величину, форму, контури і внутрішню будову. При гіперплазії ендометрія в зоні розташування М-ехо виявляються овальні утворення,

збільшенні в передньозадньому напрямі з однорідною структурою і підвищеною ехощільністю (І тип ехограм). Для II типу ехограм характерна поява рівних потовщених (до 4–7 мм) контурів ендометрія з низьким рівнем звукопровідності, що відмежовує гомогенну зону з меншим хвильовим імпульсом.

УЗД поліпів ендометрія: всередині розширеної порожнини матки – округле або овальне утворення з рівними контурами і високою ехощільністю. М-ехо з вираженим поліморфізмом.

УЗД-показання для морфологічного дослідження ендометрія:

- в пременопаузі і репродуктивному періоді: збільшення товщини ендометрія >16 мм; ендометріально-матковий коефіцієнт (ЕМК) – відношення товщини ендометрія до величини передньо-заднього розміру матки $>0,33$;
- в постменопаузі: збільшення товщини ендометрію >5 мм; ЕМК $>0,15$; обширна сквамозна диференціація; запальні процеси в ендометрії.

Гістероскопія проводиться як до вишкрібання – для уточнення характеру патологічної трансформації ендометрію, як і після нього – з метою контролю за детальністю проведеної операції.

Гіперплазія ендометрію: ендометрій нерівномірно потовщений, складчастий; основа складок широка, вершина тонка з нерівними краями, колір складок від блідо-рожевого до яскраво-червоного. Характерна ознака «підводних рослин» – хвилеподібні рухи слизової оболонки при зміні тиску в порожнині матки під час її розтягнення рідкими середовищами. Судинний малюнок різко виражений. Устя маткових труб вільні. Можливо наявність численних кістозних порожнин, розташованих в проекції поверхневих кровоносних судин слизової, що мають різну товщину (феномен «пастки»).

Аденокарцинома: папіломатозні розростання сірого або брудно-сірого кольору з ділянками крововиливу і некроза. Судинний малюнок посилений. При збільшенні об'єму введенної рідини тканина легко розпадається, кровоточить і подрібнюється.

При *поліповидній ГПЕ* візуально порожнина матки на всьому поліповидними ендометрію блідо-рожевого кольору, іноді з бульбашками по поверхні, множинними синехіями. Оверхня ендометрію при цьому виглядає нерівною, з ямками, кістами, борозенками різної величини. Як правило, на дні матки і по задній стінці зміни виражені більше. *Атипова ГПЕ і вогнищевий*

аденоматоз не мають характерних ендоскопічних критеріїв і їх гістероскопічна картина нагадує звичайну залозисто-кістозну гіперплазію. ри важкій атиповій ГПЕ можуть визначатися поліповидні тьмяні розростання жовтуватого або сіруватого кольору. Найчастіше вони строкаті, жовтувато-сіруваті з білим нальотом. Остаточний діагноз встановлюють після гістологічного дослідження.

Гістологічне дослідження ендометрію

рекомендаціях Американського коледжу акушерства і гінекології (American College of Obstetricians і Товариства гінекологічної онкології (Society Gynecologic від 2015 року рекомендується спочатку гістологічно досліджувати біоптат ендометрію, прицільно отриманий під час гістероскопії, а потім - *матеріал повного роздільного діагностичного вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу*, оскільки патогістологічному вивченню підлягають як підозрілі ділянки, так і весь ендометрій!.

Вишкрібання ендометрію слід проводити напередодні очікуваної менструації, приділяючи особливу увагу видалення слизової в області дна матки та її трубних кутів.

Показання до патогістологічного дослідження ендометрію:

- аномальні маткові кровотечі;
- порушення менструального циклу у хворих групи високого ризику розвитку
- атипові гіперплазії і рак ендометрію; підозра на ГПЕ за результатами УЗД:
 - в репродуктивному віці і перименопаузі збільшення товщини ендометрію > 16 мм; ендометріально-матковий коефіцієнт (ЕМК) - відношення ендометрію до передньо заднього розміру матки $> 0,33$;
 - в постменопаузі: збільшення товщини ендометрію > 5 мм; ЕМК $> 0,15$.

Обмеження до отримання матеріалу для патогістологічного дослідження ендометрія:

- підлітковий вік;
- перший епізод порушень менструального циклу в репродуктивному періоді;
- гострі інфекційні/запальні захворювання на момент обстеження;
- наявність в недавньому анамнезі (3-4 місяці) діагностичного (виключаючи гіперплазію ендометрію).

4.11. Дисгормональні дисплазії молочних залоз (мастопатії)

За визначенням ВООЗ (1984), мастопатія – це фіброзно-кістозна хвороба з широким спектром проліферативних змін в тканині молочних залоз і патологічним співвідношенням епітеліального і сполучнотканинного компонентів.

Етіопатогенез ДДМЗ

Серед естрогенів найбільш важливу роль в життєдіяльності молочної залози грає *естрадіол*. Його концентрація в сполучній тканині молочної залози вище, ніж в сировотці крові. Естрадіол стимулює диференціацію і розвиток протоків молочної залози, підсилює мітотичну активність епітелію, ініціює формування ацинуса, стимулює васкуляризацію і збільшує гідратацію сполучної тканини.

Прогестерон, протидіючи цим процесам, попереджує розвиток проліферації, забезпечує диференціацію епітелію, гальмує мітотичну активність епітеліальних клітин, протидіє збільшенню проникності капілярів, обумовленої естрогенами, і зменшує набряк сполучнотканинної строми.

Жирова тканина молочної залози містить багато рецепторів до естрогенів і значно менше рецепторів до прогестерону. Адипоцити являються депо естрогенів, прогестерону і андрогенів. Під впливом ароматази андрогени перетворюються в естрадіол і естрон.

Під впливом *пролактину* підвищується кількість рецепторів естрадіолу в тканині залози.

Тиреоїдні гормони, являються модуляторами дії естрогенів на клітинному рівні, можуть сприяти прогресуванню ДДМЗ.

Підвищення рівня *кортизолу* сприяє розвитку гіперпластичних змін в молочних залозах, як через кортикостероїдні рецептори в МЗ, так і шляхом експресії пролактинових рецепторів.

Під впливом надлишку *простагландинів* змінюються просвіт судин залози, проникність судинних стінок, порушується

гемодинаміка і водно-сольове співвідношення, що призводить до тканинної гіпоксії.

До внутрішніх факторів ризику, що сприяють виникненню розвитку ДДМЗ і раку молочної залози, відноситься ожиріння, особливо в поєднанні з діабетом і артеріальною гіпертензією.

Основні причини виникнення ДДМЗ:

- генетична схильність;
- фактори репродуктивного характеру (початок менструацій до 12 і після 15 років, велика кількість вагітностей, пологів, абортів, вік при вагітності до 20 і після 30 років, великий плід, довготривала лактація, менопауза до 45 або після 53 років, порушення МЦ);
- запальні процеси в малому тазу;
- прийом екзогенних гормонів: комбінована оральна контрацепція або ЗГТ;
- ендокринні порушення (діабет, дисфункція щитоподібної залози, гіпоталамічний синдром);
- хвороби печінки і жовчних шляхів;
- зловживання алкоголем і метилксантинами (кава, чай, шоколад, какао);
- травми молочних залоз.

Міжнародна гістологічна класифікація ДДМЗ (Женева):

- протокова гіперплазія (проліферація епітелія екстрадолькових протоків);
- долькова гіперплазія (гіперпластичні зміни внутрішньодолькових молочних ходів);
- аденоз (проліферація альвеолярних міхурців, що призводить до збільшення залозистих структур);
- склерозуючий аденоз;
- кісти МЗ;
- вогнищевий фіброз.

Клініко-рентгенологічна класифікація ДДМЗ :

Дифузна форма:

- фіброзна (грубі тяжисті структури без вузлових компонентів);
- фіброзно-кістозна (зернисті структури з кістозними компонентами);
- аденозна (м'які бугристі структури, болючі при пальпації);

- фіброзно–аденоматозна (поєднання грубих тяжистих і м'яких бугристих структур);
- інволютивна (ліпоматозні зміни молочних залоз);
- змішана.

Вузлова форма (оформлений вузловий компонент різних розмірів).

Ступені тяжкості ДДМЗ, виходячи із співвідношення сполучнотканинного, залозистого компонентів і жирової тканини:

1 ступінь – нерізно виражена; жирова тканина переважає над паренхіматозною.

2 ступінь – середньої вираженості; жирова тканина, а щільні структури знаходяться в рівних співвідношеннях.

3 ступінь – різко виражена; структура МЗ представлена в основному залозистими елементами, жирова тканина представлена мало.

Характеристика різних форм ДДМЗ

Фіброзна форма ДДМЗ. Відмічаються фіброзні зміни сполучної тканини при наявності проліферації внутрішньопротокової тканини з звуженням просвіту протоків залози аж до повної їх облітерації. Характерна для жінок перименопаузального віку. Рентгенологічна картина: щільні гомогенні ділянки з вираженою тяжистістю (вид «матового скла»).

Фіброзно–кістозна форма ДДМЗ. Відмічаються численні кістозні структури еластичної консистенції, чітко відокремлені від оточуючих тканин залози, утворені із атрофованих дольок і розширених протоків з фіброзними змінами інтерстиція. Розвивається в перименопаузальному періоді, переважно в постменопаузі. Рентгенологічна картина: великоплямистий малюнок з багаточисленними просвітленнями і чітким контуром

Аденозна форма ДДМЗ (з переважанням залозистого компонента). Дана форма зустрічається в молодому віці. Це високодиференційована неосумкована гіперплазія дольок залози з поступовим переходом ущільнень в оточуючі тканини. Рентгенологічна картина: наявність численних тіней правильної форми з нечіткими межами.

Фіброзно–аденоматозна форма ДДМЗ (фіброаденома) – доброякісна пухлина молочної залози, виникаюча із епітелія залозистих дольок, що має капсулу і чіткі межі. Пальпаторно визначаються щільне округле рухоме утворення з гладкими

контурами. Виникає при статевому дозріванні, являється результатом надлишку гормонів і збільшених темпів росту тканин. На рентгенограмах візуалізується правильної овальної або округлої форми утворення з чіткими контурами без перифокальної реакції.

Змішана форма ДДМЗ. Характерні: гіперплазія дольок, склероз внутрішньодолькової і міждолькової сполучної тканини, атрофія альвеол, розширення протоків і перетворення їх в кістозні утворення.

Вузова форма ДДМЗ – локальні зміни у вигляді окремих або численних вузлів.

Всі види мастопатій поділяють також на дві різновидності – з проліферацією та атипією і без таких. Під терміном «проліферація» мається на увазі активне ділення клітин, під терміном «атипія» – поява клітин, що відрізняються від нормальних.

Виділяють особливу форму патології молочної залози – **мастодинію (масталгію)** – поняття, під яким розуміють наявність болю в МЗ. Біль в МЗ може бути обумовлена різними причинами: запальним процесом, пухлиною (рідкий симптом), реактивним склерозом сполучної тканини МЗ, запаленням кістково-хрящових сполучень хребта, міжреберною невралгією і т.д. Патогенез мастодинії включає затримку рідини (набряк МЗ), стиснення нервових закінчень, підсилену клітинну проліферацію, дію біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну, простагландинів і больових амінів), що виробляються у великій кількості. Мастодинію підрозділяють на циклічну і нециклічну.

Нециклічна мастодинія не пов'язана з менструальним циклом і частіше всього являється симптомом інших захворювань.

Циклічна мастодинія пов'язана з циклічним функціонуванням яєчників і дією статевих гормонів на МЗ, може проявлятися:

- як симптом передменструального синдрому (ПМС);
- як самостійний симптом при відсутності інших проявів ПМС (передменструальне нагрубання і біль в МЗ);
- як симптом доброякісної гіперплазії МЗ (мастопатії);
- на фоні застосування гормональних препаратів, в т.ч. комбінованих оральних контрацептивів.

Клініка ДДМЗ

Біль в молочних залозах, який появляється в середині менструального циклу і перед менструацією, супроводжується ущільненням молочних залоз, іноді виділенням із сосків. Біль може бути колючим, стріляючим, гострим, з ірадіацією в спину, шию, виникаючий в результаті стиснення нервових закінчень набряклою сполучною тканиною, кістозними утвореннями і проникненням їх в склерозовані тканини.

При пальпації молочних залоз визначають ущільнення долькового характеру з нерівною поверхнею, тяжистість тканини, її хворобливість. Після менструації при дифузній мастопатії біль незначна, вся молочна залоза рівномірно ущільнена, тяжиста. При вузловій мастопатії визначають поодинокі або численні вогнища; вони малоболючі, не пов'язані з шкірою і соском.

Виділяють 3 клінічні фази мастопатії:

1-а фаза: розвивається в 20–30 років, характеризується нагруданням і болючістю молочних залоз за тиждень до менструації, ущільненням і чутливістю їх при пальпації; менструальний цикл регулярний, але часто вкорочений до 20–21 дня;

2-а фаза: відмічається у віці 30–40 років і проявляється постійним болем в молочних залозах, виникаючий за 2–3 тижні до менструації, ущільненнями в них з кістозними включеннями;

3-а фаза: розвивається у віці 40–45 років і характеризується непостійними і менш інтенсивними болями в молочних залозах з наявністю безліч кістозних утворень, що містять коричнево-зелений секрет, який виділяється при надавлюванні на сосок.

Діагностика ДДМЗ

1. Анамнез.

2. Огляд і пальпація молочних залоз.

Клінічні ознаки малігнізації: пухлина, яку виявляють при пальпації; втягнення соска або шкіри соска; асиметрія соска; ерозія соска; біль в молочній залозі; аксиллярна лімфаденопатія; набряк верхньої кінцівки; набряк шкіри молочної залози – «лимона кірка»; біль в аксиллярній ділянці.

3. Гормональна діагностика:

- *естрогени* — визивають розвиток і проліферацію протокового альвеолярного епітелія і строми МЗ за рахунок:

- прямої стимуляції клітинної проліферації;

- непрямой стимуляції проліферації за рахунок індукції
- факторів росту (ЕФР, ТФР— α і ПФР—I);
- блокуючи дію інгібуючих факторів росту (в тому числі ТФР— β).

Однак у таких хворих проліферуючий ефект естрогенів проявляється, в основному, не за рахунок абсолютного підвищення їх рівня в крові, а внаслідок дисбалансу статевих гормонів зі зниженням вмісту прогестерону;

- **прогестерон** — у хворих ДГМЗ його рівень, як правило, знижується. А, враховуючи його антипроліферативний ефект (за рахунок зменшення кількості РЕ в тканині МЗ і підвищення активності 17—ОН—дегідрогенази, інактивуючий естрадіол), недостатність впливу прогестерону призводить до проліферації МЗ;
- **пролактин** — у жінок з ДГМЗ рівень цього гормону часто знаходиться на верхній межі норми. ПРЛ, збільшуючи в молочних залозах число рецепторів до естрогенів, сприяє розвитку проліферативних процесів в них;
- **гормони щитоподібної залози** — часто спостерігається гіпофункція ЩЗ, при якій ризик виникнення ДГМЗ зростає в 3,8 рази;
- **андрогени** — ймовірно підвищення їх рівня у хворих. Ці гормони забезпечують проліферацію тканини МЗ як за рахунок їх конверсії в естрон, так і внаслідок прямої стимуляції проліферативних процесів.

4. Мамографія — рентгенологічне дослідження молочних залоз дозволяє встановити зміни структури їх тканини, наявність мікрокальцинатів і зміни в підпахвових лімфатичних вузлах, виявити пухлинний вузол діаметром в 10 мм, тобто вузол такого розміру, який лікар, як правило, не може визначити при пальпації, якщо вузол розміщений в глибоких відділах молочної залози великого розміру.

5. Ехографія. Стандартна методика дослідження молочних залоз доповнена вимірюванням товщини паренхіми (шару залозистої тканини) в кожному секторі молочної залози вздовж уявних ліній, що сходяться до соска, і визначенням показників ехощільності залозистої тканини.

Аденозний (залозистий) варіант:

- залозиста гіперплазія (потовщення шару залозистої тканини від 15 до 33 мм);
- середні показники ехощільності (28—30);
- відсутність явищ зворотної інволюції.

Кістозний варіант:

- товщина шару залозистої тканини 10 мм;
- підвищення показників ехощільності (35–37);
- наявність багаточисельних дрібних кіст.

Фіброзний варіант:

- потовщення шару залозистої тканини до 16 мм;
- ехощільність значно підвищена (41–43).

Змішаний варіант:

- потовщення шару залозистої тканини до 22 мм;
- підвищення показників ехощільності (35–37);
- наявність кіст, дуктектазія.

Гіперплазія сполучної тканини МЗ:

- наявність тяжистих структур неправильної форми, високої ехощільності. Кісти визначаються як ехонегативні утворення з чіткими контурами, рівними краями, округлої форми, однорідної структури.

6. Пункційна біопсія з цитологічним дослідженням аспірату – основний метод діагностики характеру новоутворень молочної залози.

7. За особливими показаннями — **секторальна резекція** зміненої ділянки і її гістологічне дослідження.

8. Комбінація діагностичних прийомів під назвою **«потрійного тесту»:**

- клінічне обстеження молочних залоз;
- білатеральна мамографія;
- при наявності об'ємних утворень проводять тонкоголкову аспіраційну біопсію під контролем УЗД з наступною цитологією.

Опис узагальнених даних променевих досліджень молочних залоз за системою BI-RADS (2014)

Ця система розроблена Американським товариством радіологів для опису та обробки даних променевих досліджень молочної залози (мамографія, УЗД, МРТ):

BI-RADS 0 – необхідність подальшого обстеження.

BI-RADS 1 – відсутність відхилень від вікової норми.

BI-RADS 2 – доброякісні зміни з типовими ознаками, що не потребують спеціального контролю.

BI-RADS 3 – доброякісний характер виявлених новоутворень, що не збільшуються у розмірах.

BI-RADS 4 – стани, при яких немає типових ознак раку МЗ, але не можна і виключити їх.

BI-RADS 5 – велика імовірність раку МЗ.

BI-RADS 6 – морфологічно верифікований рак МЗ.

4.12. Гіперпролактинемія

Надлишкова секреція пролактину — гіперпролактинемія (ГП) — один із найбільш розповсюджених нейроендокринних синдромів. Порушення секреції пролактину і пов'язаний з цим симптомокомплекс виникають як при первинному ураженні пролактинсекретуючих структур, так і при інших ендокринних і неендокринних захворюваннях, а також при прийомі деяких фармакологічних препаратів.

Фізіологічна гіперпролактинемія спостерігається під час сну, після фізичних вправ, при стресових ситуаціях, в пізній фолікуліновій фазі МЦ, при вагітності і в процесі вигодовування грудьми. *Патологічна гіперпролактинемія* розвивається в результаті органічних або функціональних порушень в системі гіпоталамус – гіпофіз.

Класифікація гіперпролактинемій

Первинні форми (інтракраніальні):

- *пухлини гіпофіза* (макро - і мікропролактиноми);
- *синдром Кіарі-Фроммеля* (розвивається в післяпологовому періоді, проявляється довготривалою лакторесєю, гіпертрофією молочних залоз і атрофією внутрішніх статевих органів);
- *синдром Аргонса дель Кастильо* (у жінок, що народжували з пухлиною гіпофізу, краніофарингіомою, менінгіомою);
- *синдром Форбса-Альбрихта* (у жінок, що не народжували після психотравми, прийому нейротропних препаратів);
- травматичні ушкодження ніжки гіпофіза, запальні захворювання гіпоталамуса, пухлини, синдром порожнього турецького сідла;
- *хронічна внутрішньочерепна гіпертензія.*

Вторинні форми (вісцеральні):

- *ендокринопатії*: первинний гіпотиреоз; захворювання наднирників, хвороби Аддісона і Іценко - Кушинга, синдром Штейна - Левенталя, акромегалія;
- *нейрогенна ГП*;

- *ектопічна продукція ПРЛ* (карцинома бронхів, гіпернефроз, рак молочних залоз, ХНН, травма молочних залоз).

Фармакологічна ГП - при прийомі деяких лікарських препаратів (нейролептики, антидепресанти, антигіпертензивні засоби, високі дози естрогенів).

Ідіопатична (функціональна) ГП.

Патогенез

Основа первинної гіперпролактинемії — порушення інгібуючого впливу дофаміну на секрецію пролактину. Це обумовлено тим, що на фоні дисфункції гіпоталамуса відбувається зниження концентрації дофаміну, що веде за собою зменшення синтезу пролактин-інгібуючого фактору. Високий рівень пролактину, в свою чергу, викликає гіпертрофію пролактотрофів і виникнення мікро-і макроаденом гіпофіза.

До порушення синтезу дофаміну призводять також запальні процеси і травми гіпофіза. Ушкодження ніжок гіпоталамуса призводить до порушення транспортування дофаміну в гіпофіз.

Гіперпролактинемії часто супроводжують гіперандрогенемія, яка зумовлена загальністю регуляції синтезу пролактину і АКТГ.

Порушення репродуктивної функції виникають із-за того, що підвищена кількість пролактину призводить до зменшення синтезу ГнРГ в гіпоталамусі. Це веде за собою зниження концентрації ФСГ і ЛГ, і пригнічення гонадотропінзалежного синтезу статевих гормонів, в тому числі і секрецію прогестерону [1, 5, 8].

Клініка

Як правило, гіперпролактинемічний стан супроводжується недостатністю лютеїнової фази з наступною ановуляцією, олігоменореєю, аменореєю, галактореєю, себореєю, гірсутним синдромом, вірилізацією, зниженням лібідо і метаболічними порушеннями.

При ідіопатичній ГП домінують вегетативні розлади і симптоми нейроциркуляторної дистонії (головний біль, головокружіння, зниження гостроти зору, звуження полів зору). При ГП, пов'язаній з пухлиною гіпофіза, переважають скарги на порушення репродуктивної функції і галакторею.

Найбільш часто в гінекологічній практиці зустрічається синдром галактореї-аменореї (гіперпролактинемічний гіпогонадізм), для якого характерні збільшення секреції пролактину, галакторея і аменорея або гіпоменструальний синдром.

Симптоматична ГП часто поєднується з первинним гіпотиреозом і характеризується передчасним статевим дозріванням, галактореєю, менометроррагією (синдром Ван Віка - Росса - Генесса).

Гіперпролактинемія доволі часто поєднується з синдромом полікістозних яєчників і проявляється порушенням менструального циклу, гірсутизмом, хронічною ановуляцією і безпліддям.

Патологічне підвищення рівня пролактину виконує особливу роль в патогенезі розвитку мастопатій, викликаючи в молочних залозах нагубання, їх набряк (мастодинія) і хворобливість (масталгія).

Діагностика:

- **пролактин:** нормальний рівень ПРЛ у здорових жінок складає 240–300 мМО/л, верхня межа норми гормону – 500 мМО/л. Пролактинемія вище 200 мкг/л (2000 мМО/л) достатньо часто вказує на наявність пролактиноми. При рівнях ПРЛ 150 мкг/л і вище рекомендується динамічне його визначення. Для встановлення істинної частоти ГП необхідна 3-кратна зміна рівня гормону у вигляді стресзалежного характеру його продукції;
- **гіпофізарні гонадотропні гормони** мають тенденцію до зниження, особливо при пролактиномах. Рівні ТТГ і АКТГ суттєво не відрізняються від норми, за виключенням гіперпролактинемії при гіпотиреозі, коли вміст ТТГ суттєво підвищений ;
- **естрогени-** значне зниження рівня (в 1,5 – 3 рази);
- **функціональні діагностичні проби:**
 - **проба з тироліберином :** у здорових жінок після введення тироліберину рівень ПРЛ підвищується вже через 15 хв в 2 рази, при ГП функціонального генезу — підвищення незначне, а при пухлині гіпофіза рівень ПРЛ не змінюється;
 - **проба с парлоделом:** рівень ПРЛ визначається після прийому 5 мг парлодела. Зниження вмісту ПРЛ майже в 2 рази відмічається у хворих з функціональною ГП, а при пухлинах гіпофіза він не змінюється;
 - **проба з метоклопрамідом (церукалом)** - антагоністом дофаміну. Після в/в введення 10 мг препарату у здорових людей рівень ПРЛ через 1-2 год підвищується в 7- 8 раз, при функціональній ГП – збільшується незначно, а при пролактиномах - не змінюється.
- **стан турецького сідла** (краніографія, комп'ютерна томографія, політомографія турецького сідла, каротидна ангиографія і ін.);

- *виключення симптоматичних форм ГП* (гіпотиреоз, синдром полікістозних яєчників, нирково-печінкова недостатність і ін.);
- *огляд очного дна і кольорова периметрія* (обов'язково при підозрі на макропролактиному);
- *дослідження функції щитоподібної залози;*
- *УЗД молочних залоз.*

Питання та завдання

- 1) Дайте визначення та класифікацію аменореї.
- 2) Які варіанти гіпогонадізму Вам відомі?
- 3) Які гормональні дослідження допоможуть у діагностиці ановуляторних ДМК?
- 4) Які клінічні ознаки притаманні гіпофункції жовтого тіла?
- 5) Що може бути причинами розвитку первинної альгодисменореї?
- 6) За якими клінічними проявами оцінюють ступінь тяжкості альгодисменореї?
- 7) Які гормональні дослідження використовують у діагностиці ПМС?
- 8) Чим відрізняється хвороба ПКЯ від синдрому ПКЯ?
- 9) Які існують форми СПКЯ та як їх диференціювати?
- 10) Охарактеризуйте теорії етіопатогенезу ендометріозу.
- 11) Як проводиться оцінка гормональної функції яєчників і наявності овуляції при ендокринному безплідді?
- 12) Які ендокринні зміни протікають в клімактерії?
- 13) Опишіть алгоритм обстеження жінок в пери- і менопаузі?
- 14) Що слугує критеріями початку клімактерія?
- 15) У чому полягає патогенез міоми матки?
- 16) Як класифікуються ГПЕ?
- 17) Які форми ДГМЗ виділяють згідно клініко-рентгенологічної класифікації та чим вони характеризуються?
- 18) Якими клінічними ознаками супроводжується гіперпролактинемічний стан?

Ситуаційні задачі

1

У жінки 26 років 6 місяців назад відбулись пологи. Звернулась в жіночу консультацію зі скаргами на відсутність місячних. Дитина на грудному вигодовуванні. При вагінальному обстеженні: матка звичайних розмірів, щільної консистенції. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A* Псевдоаменорея
- B* Фізіологічна аменорея
- C* Вагітність
- D* Синдром Ашермана
- E* Синдром Шихана

2

Хвора 15 років страждає ювенільними кровотечами з початку менархе. Менструальний цикл нерегулярний. Остання менструація 2 місяці тому. Статеве життя заперечує. Живіт м'який, не болючий. Зовнішні статеві органи розвинуті правильно, оволошіння по жіночому типу. Виділення з піхви кров'яністі, значні. Який метод зупинки кровотечі потрібно використати?

- A* Протианемічна терапія
- B* Вишкрібання стінок порожнини матки
- C* Гормональний гемостаз
- D* Скорочуюча терапія
- E* Токолітична терапія

3

Хвора 16-ти років скаржиться на болючі менструації, які супроводжуються головними болями, нудотою, запамороченнями. Біль з'являється за декілька годин до менструацій та триває 2–3 дні. Відмічає покращення при прийомі аспіріну, ібупрофену. Хвора астеничної тілобудови. Вторинні статеві органи розвинуті відповідно віку, *virgo*. *Per rectum*: матка розмірами відповідає віку, невелика, рухома, в *anteflexio*. Додатки не пальпуються. УЗД картина без особливостей. Який попередній діагноз?

- A* Первинна альгодисменорея.
- B* Вторинна альгодисменорея.
- C* Аномалія розвитку матки.
- D* Аномалія положення матки.
- E* Ендометріоз.

4

У жіночу консультацію звернулась хвора віком 36 років зі скаргами на підвищену дратівливість, плаксивість, головний біль, серцебиття, набряки на руках і ногах, зменшення сечовиділення, нагрудання молочних залоз. Ці прояви виникають і поступово зростають за кілька днів до менструації і зникають з її початком. Менструальний

цикл без порушень. Перераховані скарги почала відмічати на протязі останнього року. Який діагноз?

- A* Адено-генітальний синдром
- B* Синдром Шихана
- C* Синдром Штейна-Левенталя
- D* Передменструальний синдром
- E* Клімактеричний синдром

5

У хворої 29 років, яка скаржиться на безпліддя та порушення менструального циклу по типу олігоменореї. При обстеженні виявлено: зріст 160 см, маса тіла 91 кг, відзначається ріст волосся на обличчі, стегнах. При бімануальному дослідженні з обох сторін виявлені збільшені щільної консистенції яєчники, розмірами 5х 6см. Ці ж дані підтверджені при УЗД. Яка причина скарг жінки?

- A* Синдром склерокистозних яєчників (Штейна-Левенталя).
- B* Андробластома яєчників.
- C* Передменструальний синдром.
- D* Хронічний двохсторонній аднексит.
- E* Аденогенітальний синдром.

6

Скарги на періодичні болі внизу живота, які посилюються під час менструацій, слабкість, нездужання, нервозність, мажучі темні кров'яні виділення з піхви напередодні та після менструації. PV: тіло матки збільшене, придатки не визначаються, у задньому склепінні - бугриста поверхня. При лапароскопії: "синюшні вічка" на яєчниках, очеревині матково-прямо-кишкового поглиблення та параректальній клітковині. Найбільш імовірний діагноз?

- A* Полікістоз яєчників
- B* Поширена форма ендометріозу
- C* Хронічний сальпінгіт
- D* Туберкульоз статевих органів
- E* Кистома яєчників

7

Хвора скаржиться на безплідність. Менструації з 18 років, регулярні, по 5-6 днів. Статеве життя 3 роки. Протизаплідними засобами не користувалась, не вагітніла, не лікувалась. В дитинстві хворіла на кір, скарлатину. Нормальний сомато-сексуальний розвиток, жіночий

тип. Вагінально: матка та придатки без патологічних змін. Базальна температура протягом 3-х циклів монотонна. Гістологічне дослідження зішкрібу із порожнини матки, взятого за день до менструації – проліферація ендометрію. Сперма чоловіка: без патології.

Механізм безпліддя?

A Чоловіча безплідність.

B Трубна безплідність.

C Ановуляторні цикли.

D Трубно-перитонеальна безплідність.

E Аномалії розвитку статевих органів.

8

Жінка, 49 років, скаржиться на головний біль, припливи жару до голови, шиї, підвищену пітливість, серцебиття, підвищення артеріального тиску до 170/100 мм рт. ст., дратівливість, безсоння, плаксивість, послаблення пам'яті, рідкі мізерні менструації, збільшення маси тіла на 5 кг протягом останніх півроку. Ваш діагноз?

A Артеріальна гіпертензія

B Передменструальний синдром

C Вегетосудинна дистонія

D Клімактеричний синдром

E Посткастраційний синдром

9

До гінеколога звернулась жінка 42 років зі скаргами на тривалі менструації протягом 1 року, зниження працездатності, загальну слабкість. Об'єктивно: шкіряні покриви бліді, гемоглобін 80 г/л. При бімануальному дослідженні визначається збільшене до 15 тижнів вагітності тіло матки, щільне, рухоме. Додатки не визначаються. Склепіння піхви глибокі, безболісні. Виділення кров'яні, помірні. Проведено лікувально-діагностичне вишкрябування слизової матки. Гістологічне дослідження зіскребу – залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію. Що є причиною постгеморагічної анемії?

A Міома матки, менорагія.

B Гостре запалення додатків матки.

C Рак тіла матки

D Рак тіла матки.

E Позаматкова вагітність

10

Жінка 35 років звернулась до лікаря зі скаргами на збільшення молочної залози. Об'єктивно: права молочна залоза збільшена за розмірами, ущільнена; сосок з ареолою, пастозний та набряклий, має вигляд "лимонної кірки". У правій підпахвинній ділянці пальпується лімфовузол до 1,5 см у діаметрі, щільної консистенції, малорухомий. Який Ваш діагноз?

A Набряково-інфільтративний рак молочної залози

B Дифузна мастопатія

C Гострий мастит

D Рак Педжета

E Бешихоподібний рак молочної залози

11

Хвора 43 років скаржитись на наявність ущільнення, біль у правій грудній залозі, підвищення температури до 37,2°C протягом останніх 3 місяців. Самопочуття погіршується перед місячними. Об'єктивно: права грудна залоза набрякла, гіперемійована, сосок втягнутий. У нижніх квадрантах пальпується нечіткий болісний інфільтрат. Який найбільш вірогідний діагноз?

A Правобічний гострий мастит

B Передменструальний синдром

C Рак правої грудної залози

D Правобічний хронічний мастит

E Туберкульоз правої грудної залози

РОЗДІЛ 5

СПЕЦІАЛЬНА ГОРМОНОДІАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВІ

5.1. Діагностика вагітності ранніх термінів

Діагностика ранніх термінів вагітності базується на визначенні в сечі або сировотці крові ХГЛ — гормону, продукованого хоріоном вже з перших днів після імплантації зародка. При нормальному перебігу вагітності гормон з'являється в сечі вже на 5-7 добу після зачаття. ХГЛ чинить підтримку жовтому тілу і стимулює вироблення прогестерону і естрогенів, необхідних для підтримання вагітності. Це відбувається до тих пір, поки система плід-плацента не почне формувати необхідний гормональний фон.

В перші тижні вагітності вміст ХГЛ подвоюється кожних 2 дня. По мірі збільшення терміну вагітності швидкість росту рівня ХГЛ падає. При досягненні рівня 1200 мОд/мл ХГЛ подвоюється кожні 3 дні, після 6000 мОд/мл подвоювання відбувається в середньому кожні 4 дні (96 годин). Концентрація ХГЛ досягає максимуму на 9-11 тижнях вагітності, потім його рівень починає повільно знижуватись (до 200 МО/мл). Докладніше вміст ХГЛ по термінам вагітності наведено в розділі 2.5.2.

При багатоплідній вагітності вміст ХГЛ збільшується пропорційно числу плодів. Зниження концентрації ХГЛ може говорити про позаматкову вагітність або загрози її переривання.

ХГЛ визначається і в сечі вагітних здорових жінок, однак його рівень не перевищує 15 мМО/мл.

Показання до призначення якісного визначення ХГЛ в сечі:

- диференціальна діагностика аменореї і вагітності;
- диференціальна діагностика вагітності, що перервалась і дисфункціональної маткової кровотечі;
- диференціальна діагностика маткової і позаматкової вагітності, а також пухлин матки і придатків;
- для діагностики трофобластичних захворювань (міхурцевий занесок, хоріонепітеліома).

Псевдонегативна реакція при проведенні імуноферментного тесту на вагітність частіше всього може бути при

надто ранньому її терміні (коли кількість виділеного ХГЛ нижче порогової чутливості застосованого методу), а також при порушеній вагітності (маткової або позаматкової) внаслідок можливого некрозу хоріальної тканини з різким обмеженням вироблення гормону. При цьому концентрація ХГЛ буває нижче чутливості методу (50 мМО/мл). В таких випадках негативний результат проби не свідчить про відсутність вагітності, в той час як позитивний результат завжди підтверджує цей діагноз.

Псевдопозитивна реакція може спостерігатись при гінекологічних захворюваннях, пов'язаних з підвищеною секрецією ЛГ (при пухлинах гіпофізу або яєчника, запальних захворюваннях статевих системи і у жінок в перименопаузі). При підозрі на цю патологію слід повторити дослідження при розведенні сечі в 2 рази. Негативна реакція в цьому випадку виключає вагітність. Псевдопозитивний результат може бути пов'язаний також з примісью крові в сечі і з виділенням значної кількості деяких лікарських речовин (алкалоїди, транквілізатори, похідні фенотіазину).

5.2. Невиношування вагітності

Невиношування вагітності (НВ) — самовільне її переривання від початку до 36 тижнів + 6 днів. Якщо самовільне переривання вагітності відбувається більше 2 разів, то воно вважається звичним.

В залежності від терміну вагітності розрізняють:

- *самовільний викидень (аборт)* — переривання вагітності в перші 22 тижні. Маса плоду не перевищує 500г. Розрізняють ранній самовільний аборт (до 11 тижнів + 6 днів вагітності) і пізній самовільний аборт (від 12 тижнів до 21 тижнів + 6 днів вагітності);
- *передчасні пологи* — переривання вагітності в терміні від 22 до 36 тижнів + 6 днів (154–259 днів). При цьому народжується недоношена дитина масою 500–2500г.

Етіопатогенез невиношування вагітності

I. Генетичні фактори і хромосомні аномалії.

II. Нейроендокринні фактори:

- **Недостатнє вироблення прогестерону:**

- недостатність лютеїнової фази циклу (НЛФ) — супроводжується дефіцитом прогестерону (< 10 пмоль/л; в нормі в II фазі циклу – 20-30 пмоль/л), скороченням лютеїнової фази МЦ (< 11 днів) і відставанням належного дозрівання ендометрія від фази циклу на 3 дні і більше;
- порушення прогестеронового лютео-плацентарного переходу — жовте тіло з самого початку продукує знижену кількість прогестерону і його рівень починає зростати лише з початком гормонопродукуючої функції плаценти. Клінічно цей спад рівня прогестерону може проявлятися у виді кров'янистих виділень із статевих шляхів;
- збільшення латентного періоду початку секреції прогестерону плацентою — сповільнений перехід «передачі» функції продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти;

- **гіперандрогенія (ГА):**

- наднирникова ГА;
- яєчникова ГА — підвищене утворення андрогенів яєчниками, частіше всього при їх склерополідіозі;
- змішана форма ГА — клініка залежить від місця переважання порушень метаболізму гормонів (наднирники або яєчники);

- **гіперпролактинемія —**

порушує репродуктивну функцію у жінок внаслідок: зниження чутливості яєчників до ендогенних і екзогенних гонадотропінів; гальмування гонадотропінсекретуючої функції гіпофізу; зниження чутливості гіпоталамусу до естрогенів.

III Інфекційні фактори: бактеріальні, вірусні, паразитарні, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами. При генітальній інфекції вагітність може перериватись в будь-якому терміні в зв'язку з ураженням мікроорганізмами навколоплідних оболонок, плаценти, матки з підвищенням синтезу простагландинів, які і стимулюють скоротливу діяльність матки.

IV. Генітальні фактори: вади розвитку статевих органів, істміко-цервікальна недостатність, гіпоплазія матки, аденоміоз, хронічний ендометрит, пухлини матки, яєчників.

V. Імунологічні фактори:

- **імунологічний дисбаланс** — реакція материнського організму на трофобласт зсувається в сторону лімфокін-активованих кілерів і імунна відповідь зсувається в сторону Т-хелперів 1-

го типу з продукцією прозапальних абортотенних цитокінів (TNF α , IL-2);

- *аллоіммунне взаємоспіввідношення* — спостерігається при ізоантигенній несумісності крові матері і плоду по резус-фактору і системі АВ0;
- *аутоіммунні реакції* — продукція материнською імунною системою антитіл, направлених проти антигенів власного організму;
- *антифосфоліпідний синдром* — мультисистемне захворювання, що характеризується підвищеним рівнем антифосфоліпідних антитіл, тромбозами, тромбоцитопенією, синдромом втрати плоду і неврологічними розладами.

VI. Фактори, пов'язані з вагітністю: прееклампсія, неправильне положення плоду, багатоплідна вагітність, аномалії прикріплення і розвитку плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, багатоводдя, маловоддя.

VII. Екстрагенітальні фактори: серцево-судинна патологія, захворювання нирок, органів черевної порожнини, цукровий діабет.

VIII. Соціальні фактори і фактори оточуючого середовища: юний або старший вік матері, незадовільні побутові умови, екологічний канцеро- і мутагенез, в т.ч. промисловий, шкідливі звички, стреси.

IX. Несприятливі стани організму батька (в т.ч. патологічні зміни еякуляту).

Найчастіші причини невиношування по триместрам вагітності:

- **в I триместрі:**
 - до 6 тижнів вагітності: результати генних і хромосомних аномалій, імунологічні порушення;
 - в терміні 7-10 тижнів: із-за недостатньої гормональної функції яєчників (в першу чергу, недостатності лютеїнової фази), гіперандрогенії, генітальної інфекції, аномалій розвитку матки;
- **в II триместрі:**
 - урогенітальна інфекція;
 - істміко-цервікальна недостатність;
 - антифосфоліпідний синдром і інші тромбофілічні стани;

- операції на матці і придатках;
- **в кінці II і в III триместрі** вагітність переривається у жінок, що страждають:
- тяжкими екстрагенітальними захворюваннями (пієлонефрит, захворювання ШКТ, нервової і серцево-судинної систем);
- різними ускладненнями вагітності (пreeклампсія, аномалії передлежання плаценти, передчасне відшарування плаценти, багатоводдя і багатопліддя, передчасний розрив плодових оболонок і хоріоамніоніт).

Клініка самовільного аборту:

- **загроза викидня** — характерне підсилення скоротливої активності матки, плідне яйце повністю зберігає зв'язок з нею. Проявляється ниючими болями внизу живота. Кровотеча відсутня, однак можливі мажучі виділення із статевих шляхів. Матка легко збудлива;
- **аборт «в ходу»** — розвивається при подальшому прогресуванні самовільного аборту. При цьому плідне яйце втрачає зв'язок з маткою і опускається в нижній відділ матки або в шийковий канал. Супроводжується сильними переймоподібними болями в нижніх відділах живота і рясною кровотечею;
- **неповний аборт** — велика частина плідного яйця виходить за межі матки, а в порожнині матки залишаються його елементи. Проявляється кровотечами різного ступеня вираженості, неінтенсивними болями внизу живота;
- **повний аборт** — плідне яйце відторгається цілком, при цьому затихають болі і зупиняється кровотеча.

Діагностика

1. Зміна гормонального статусу жінки:

- зміни кольпоцитограми (естрогенний тип мазка, збільшення каріопікнотичного індексу до 50% і вище);
- зменшення вмісту ХГЧ в крові в I триместрі;
- зменшення вмісту прогестерону в крові і співвідношення естрогенів і прогестерону в плазмі крові (при фізіологічній вагітності — 1:5);
- зниження рівнів плацентарного лактогену, естріолу, α -фетопротеїну;

- гіперандрогенія — підвищення тестостерону, ДГЕА, кортизолу, 17-гідроксипрогестерону;
- порушення функції щитоподібної залози: при гіпотиреозі — зниження вільних T_4 , T_3 при підвищенні ТТГ; при гіпертиреозі — T_4 , T_3 підвищені, ТТГ знижений, підвищення тиреостимульованих антитіл.

Діагностика недостатності лютеїнової фази:

- зниження співвідношення рівня прогестерону в I і II фазах МЦ (різниця менша ніж в 10 раз);
- високий показник цервікального числа за Insler (табл.3.2);
- пізнє зникнення симптому «зіниці» (закриття цервікального каналу після 21 дня циклу);
- гіполютеїновий тип мазка по даним гормональної кольпоцитології — зберігається високий рівень каріопікнотичного індексу при зниженні еозинофільного індексу;
- мала різниця базальної температури (різниця між найменшими значеннями в I фазу МЦ і найвищими в II фазу МЦ $< 0,4^{\circ}\text{C}$);
- трьохденне відставання стану ендометрія від фази циклу по даним гістологічного дослідження пайпель-біоптатів на 22–24 день циклу.

2. Медико-генетичні дослідження:

- каріотипування членів подружжя;
- пренатальна діагностика (УЗД, визначення рівня ХГЛ, α -фетопротейну і асоційованого з вагітністю плазмового протеїну А (PAPP-A) в сировотці крові, фетоскопія, фето- і амніографія, амніоцентез, кордоцентез і кардіоцентез, біопсія і аспірація хоріону, біопсія плаценти);
- молекулярно-біологічний скринінг генів.

Для прогнозування ризику виникнення аномалій розвитку плоду використовується *метод розрахунку МоМ* (multiple of median-кратне медіани), що показує ступінь відхилення значень того чи іншого показника пренатального скринінгу від середнього значення для даного терміну вагітності (медіани). МоМ розраховується за наступною формулою:

$$\text{МоМ} = [\text{Значення показника в сировотці крові пацієнтки}] / [\text{Значення медіани показника для даного терміну вагітності}].$$

При будь-якому терміні вагітності нормальні величини МоМ становлять 0,5 - 2,0.

3. Бактеріологічні дослідження:

- бактеріоскопія мазка;
- культуральний метод з визначенням чутливості виділеного збудника до антибактеріальних препаратів;
- імуофлюоресцентний аналіз;
- молекулярно-біологічні методи (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР, лігазна ланцюгова реакція – ЛЛР, метод гібридизації ДНК – ДНК-зонди);
- імуоферментний аналіз (ІФА).

4. УЗД органів малого таза і плідного яйця:

- *загроза мимовільного аборту*:
 - наявність локального потовщення міометрію;
 - деформація контурів плідного яйця за рахунок гіпертонуса матки;
 - ділянки відшарування хоріона або плаценти;
 - в II триместрі — ознаки ІЦН (вкорочення ш/матки до 3 см і <, збільшення діаметру внутрішнього зіву ш/матки > 1 см) і пролабування плідного міхура;
 - *аборт «в ходу»*: повне або майже повне відшарування плідного яйця від стінки матки;
- *неповний аборт*: порожнина матки розширена (> 15 мм), шийка матки розкрита, плідне яйце не візуалізується;
- *повний аборт*: порожнина матки вільна, щілиновидна (< 15 мм), цервікальний канал закритий, рештки плідного яйця в порожнині матки не візуалізуються.

5. Імунологічне обстеження: для виявлення причин невиношування визначають антитіла:

- до аглютиногенів А, В і Rh-фактору;
- до фосфоліпідів;
- антиспермальні антитіла;
- антиоваріальні антитіла;
- антитіла до хоріонічного гонадотропіну;

- антикардіоліпінові антитіла;
- виявлення вівчаночного антикоагулянту в плазмі .

6. Діагностика істміко-цервікальної недостатності:

- виявлення дефектів ектоцервіксу;
- відкриття шийки матки до 2 см і більше в II триместрі вагітності при відсутності маткових скорочень і відшарування плаценти;
- пролабування плідного міхура;
- трансвагінальне УЗД:
 - вкорочення ш/матки до 25 мм і $>$ в 16–24 тижні;
 - клиноподібна трансформація каналу ш/матки на 40% довжини і більше.

Тактика ведення жінок з невиношуванням вагітності

При визначенні тактики ведення пацієнток з НВ слід враховувати прогностичні критерії розвитку даної вагітності (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

Критерії прогнозу розвитку вагітності [17]

Ознаки	Сприятливий прогноз	Несприятливий прогноз
Анамнез	Прогресуюча вагітність	Наявність спонтанних абортів
		Вік жінки $>$ 34 років
		Відсутність серцебиття при КТР плоду 6 мм (трансвагінально) або 10мм (трансабдомінально). Брадикардія
		Пусте плідне яйце діаметром 15мм при терміні гестації 7 тижнів; 21мм – при терміні 8 тижнів (достовірність ознаки 90,8%)
Ультразвукове дослідження	Наявність серцебиття при краніально-тазовому розмірі (КТР) плоду 6мм (трансвагінально) Відсутність брадикардії	Діаметр плідного яйця 17-20мм і більше при відсутності в ньому ембріону або жовткового мішка (достовірність ознаки 100%)

	Відповідність розмірів ембріону до розмірів плідного яйця	Невідповідність розмірів ембріону до розмірів плідного яйця
	Ріст плідного яйця в динаміці	відсутність росту плідного яйця через 7-10 днів
		Субхоріальна гематома (чим більше субхоріальна гематома, тим гірше прогноз)
Біохімічні дослідження	Нормальний рівень біохімічних маркерів	Рівень ХГЛ нижче норми для терміну гестації
		Рівень ХГЛ зростає менше ніж на 66% за 48 годин (до 8 тижнів вагітності) або знижується
		Вміст прогестерону нижче норми

5.3. Гестаційна трофобластична хвороба

Трофобластична хвороба включає родинні пухлини, що розвиваються із плаценти [4]:

- міхурцевий занесок – повний або частковий;
- інвазивний (деструючий) міхурцевий занесок;
- хоріонепітеліома, пов'язана з вагітністю;
- трофобластична пухлина плацентарної ділянки;
- реакція плацентарної ділянки;
- гідропічна регенерація.

Стадії трофобластичних пухлин:

- **стадія I** – пухлина обмежена маткою; підвищений рівень β -субодиниці ХГЛ в сировотці;
- **стадія II** – ураження придатків матки, піхви, параметрія;
- **стадія III** – метастази в легені високий рівень β -субодиниці ХГЛ в сировотці, зв'язок захворювання з вагітністю;
- **стадія IV** – віддалені метастази (крім метастазів в легені): в головний мозок, печінку, нирки або ШКТ.

Етіопатогенез гестаційної трофобластичної хвороби

Найбільш визначеними являються дві позиції з цього питання. Згідно першої теорії, гестаційна трофобластична хвороба обумовлена патологією хоріального епітелія плодового яйця. Згідно другої теорії розвиток захворювання пов'язують з патологією материнського організму (зниження імунітету, гормональні порушення). Підтвердженням останньої являється той факт, що ризик виникнення трофобластичної хвороби значно вище у жінок з ускладненим перебігом попередніх вагітностей.

Актуальні пропозиції про вірусну природу і хромосомні аберації при трофобластичній хворобі. Доведено, що частковий міхурцевий занесок виникає при триплоїдному наборі хромосом (запліднення яйцеклітини двома сперматозоїдами), а повний міхурцевий занесок являється наслідком їх диплоїдного набору, обумовленого генетичним матеріалом двох сперматозоїдів, що проникли в безядерну яйцеклітину.

Безперечними в етіопатогенезі трофобластичної хвороби являються *імунологічні аспекти*. Вони пов'язані з аллоантигенними властивостями плоду, а також з механізмами, що перешкоджають ініціації його імунологічних детермінант.

Гормональні порушення, обумовлені гіперпродукцією естрогенів, кістами яєчників, значно збільшують частоту злоякісної трансформації міхурцевого занеску.

Ймовірність виникнення трофобластичних хвороб найбільш висока у жінок молодого репродуктивного віку або після 40 років, у випадку пізнього менархе, раннього початку статевого життя (раніше 15 років), високого паритету, особливо при поєднанні цих факторів.

5.3.1. Міхурцевий занесок

Міхурцевий занесок (МЗ) – захворювання хоріону, що характеризується різким збільшенням ворсин, які перетворюються в комплекс гронаподібних утворень, що складаються із міхурців різного розміру, заповнених світлою прозорою рідиною:

- *повний міхурцевий занесок* розвивається в перші три місяці вагітності з переродженням всіх первинних ворсин хоріону; плід фактично не визначається;
- *неповний міхурцевий занесок* розвивається в більш пізні терміни вагітності. Патологічний процес уражає тільки частину плаценти. Її ворсини набрякають, розвивається гіперплазія синцитіотрофобласту. Плід живий, але при пошкодженні більше однієї третини плаценти він гине;
- *інвазивний (деструючий) міхурцевий занесок* розвивається як наслідок повного або часткового МЗ. Відбувається глибоке проникнення міхурців з інвазією міометрія, гіперплазією трофобластів, але зі збереженням плацентарної структури ворсин. Ворсини можуть проникати в м'язовий шар матки, руйнувати його і розповсюджуватись кровоносними і лімфатичними шляхами в черевну порожнину.

Клінічна картина міхурцевого занеску

Характеризується наявністю ознак вагітності з невідповідністю її терміну і розмірів матки. Розміри матки значно більші норми для даного терміну гестації. Така вагітність супроводжується раннім гестозом, гіпертензією, набряками, протеїнурією.

Кров'яністі виділення – один із патогномонічних ознак при міхурцевому занеску – можуть бути різної інтенсивності, але, як правило, довготривалі. Навіть після переривання вагітності і видалення міхурцевого занеску у деяких жінок продовжується кровомазання. Це несприятлива прогностична ознака в плані малігнізації міхурцевого занеску.

При вагінальному дослідженні визначається щільно-еластична консистенція матки з ділянками розм'якшення. При великих розмірах матки не вдається визначити частини плоду, почути його серцебиття і відчутти рухи.

Характерним для міхурцевого занеску являється утворення тека-лютеїнових двосторонніх кіст яєчників.

Як інвазивна, так і інші форми МЗ можуть призводити до утворення метастазів у піхві, вульві, легенях, головному мозку.

Діагностика міхурцевого занеску

Гормональні дослідження:

- **визначення високого рівня хоріонічного гонадотропіну.** Під час нормальної вагітності максимальний рівень гормону в сечі приходить на 7–11 тижень і складає не більше 20–40 тис. МО на 1 л сечі. В випадку міхурцевого занеска концентрація ХГЛ в сечі перевищує 80–100 тис. МО на 1 л. Крім цього, ХГЛ при міхурцевому занеску, на відміну від ХГЛ при фізіологічній вагітності, являється термостабільним, тобто стійким до нагрівання;
- **гормональний метод** використовують для диференційної діагностики міхурцевого занеску і вагітності в міоматозній матці. В випадку поєднання міоми і вагітності рівень хоріонічного гонадотропіну завжди нижче навіть в порівнянні з нормальною вагітністю аналогічного терміну;
- визначення **трофобластичного β -глобуліну**. Цей тест також являється одним із прогностичних критеріїв в плані перебігу трофобластичної патології.

Ультразвукове дослідження — на ехограмі визначається збільшена в розмірах матка, виповнена гомогенною

дрібнозернистою тканиною при відсутності плоду, а також кістозні переродження яєчників.

Гістологічне дослідження зішкрібку із порожнини матки. При мікроскопії визначають набряклі ворсини хоріону, обмежено васкуляризовані; розвивається «слоновість ворсин». Якщо проліферація епітелія хоріону відсутня, то вищеперелічені ознаки характеризуються як простий (непроліферуючий) міхурцевий занесок. Проліферуючий міхурцевий занесок відрізняється проліферацією покривного епітелія хоріону.

Деструючий міхурцевий занесок має всі ознаки проліферуючого, але з інвазією його елементів в міометрій і судини матки, аж до її перфорації.

5.3.2. Хоріонепітеліома (хоріонкарцинома)

Хоріонепітеліома – злоякісна пухлина, яка розвивається із елементів трофобласту, синцитія ворсин хоріону, зрідка – (із змішаних пухлин ембріонального походження (тератогенна хоріонкарцинома). В зв'язку з цим виділяється *первинна пухлина* яєчників у дівчаток до статевого дозрівання, а також у невагітних жінок із тератобластоми. *Вторинна пухлина* розвивається із трофобласта плідного яйця, який втратив зв'язок з останнім: став автономним утворенням з великими інвазивними можливостями. Хоріонепітеліома формується на фоні міхурцевого занеску із його елементів.

Метастазування відбувається виключно венозними шляхами. Метастази розвиваються в легенях, півхві, головному мозку, нирках, рідше в шкірі, скелетних м'язах, перикарді, підшлунковій залозі, стінці кишечника, сечового міхура. Статеві органи, за виключенням півхви, пошкоджуються метастазами рідко.

Макроскопічно хоріонепітеліома має характерний вид: вузли її синьо-бордові, м'якої консистенції, заповнені кров'янистим вмістом, мають невеликі розміри (з вишню або грецький горіх).

Мікроскопія: при хоріонепітеліомі відбувається розростання обох шарів трофобласта. Елементи хоріонкарциноми проникають в міометрій, пошкоджуючи кровоносні судини і утворюючи ділянки некрозу. Власних судин і строми хоріонепітеліома не має.

Клінічна картина хоріонепітеліоми

Як правило, хоріонепітеліома розвивається через 3–4 тижнів після перенесеної вагітності. Характерні кров'яністі виділення

різноманітної інтенсивності, болі внизу живота або в інших ділянках тіла (при метастазах в легені, печінку, мозок), підвищення температури тіла, ознаки інтоксикації (головний біль, головокружіння, недомогання, нудота, блювання, серцебиття).

Кров'яністі виділення погано піддаються лікуванню і не зникають після вишкрібання порожнини матки, навпаки, вони провають більш швидше метастазування.

При вагінальному дослідженні визначається ціаноз слизової оболонки піхви і піхвової частини шийки матки, її розрихлення. Матка різних розмірів – від нормальної до 16–18 тижнів вагітності, нерівномірної консистенції, бугриста, безболісна.

Метастази в легені. Скарги на біль в грудній клітці, кашель, задишку, кровохаркання. Ці симптоми можуть виникати гостро або спостерігатись довготривало, протягом декількох місяців. Метастази бувають безсимптомними. В цьому випадку їх виявляють при рентгенографії грудної клітини.

Метастази в піхву локалізуються в ділянці склепінь або по передній стінці піхви, проявляються кров'янистими або гнійними виділеннями.

Метастази в печінку виникають пізно, звичайно при великій первинній пухлині. Розтягнення капсули печінки проявляється болем в епігастрії або правому підребер'ї. При крововиливі можливий розрив печінки і рясна внутрішньочеревна кровотеча.

Метастази в головний мозок уражується на пізніх стадіях захворювання. Метастазування супроводжується значними головними болями, блюванням, геміплегією. У $\frac{2}{3}$ хворих спостерігається картина гострої внутрішньомозкової кровотечі.

Діагностика хоріонепітеліоми

Анамнез.

Звертають увагу на зв'язок з попередньою вагітністю, перенесеним міхурцевим занеском, маючи на увазі, що латентний період в розвитку хоріонепітеліоми може бути достатньо довготривалим.

Гінекологічний огляд.

Гормональне дослідження:

- визначають рівень хоріонічного гонадотропіну. Кількість ХГЛ в сечі при хоріонкарциномі досягає рівня 80 тис.–1 млн. 200 тис. МО/л, в крові його рівень перевищує 200 нг/мл (при показнику у здорових жінок 1,7 нг/мл), але в деяких випадках (при розпаді

пухлини) збільшення концентрації гормону не відмічається. Термостабільний ХГ виявляється майже у половини хворих хоріонепителиомою;

- знайдення трофобластичного β -глобуліну.

Ультразвукове дослідження і КТ черевної порожнини показані всім хворим при змінах біохімічних показників функцій печінки. КТ голови дозволяє виключити безсимптомні метастази в головний мозок. КТ грудної клітини інколи виявляє дрібні метастази в легені, невидимі при рентгенографії. УЗД дозволяє визначити розповсюдженність первинної пухлини.

Рентгенологічне дослідження дозволяє визначити метастазування в легені. Метастази можуть бути солітарними (одиначними) і множинними; визначаються у вигляді вогнищ округлої форми до 10 см і більше в діаметрі, частіше в обох легенях.

Гістерографія дозволяє виявити зазубренність контурів порожнини матки і дефекти наповнення.

Визначення **маркерів злоякісних пухлин** – карціоємбріонального α -фетопротейну, β -хоріогоніну.

Гістологічне дослідження зішкрібка із порожнини матки або біоптичного матеріалу, отриманого при *гістероскопії*. Визначаються частинки хоріону з атиповими проліфератами синцитія і цитотрофобласта при відсутності серед них стромі.

5.3.3. Інші форми трофобластичної хвороби

За класифікацією ВООЗ визначають ще декілька форм гестаційної трофобластичної хвороби.

Трофобластична пухлина плацентарної ділянки зустрічається рідко. Вона утворена переважно клітинами цитотрофобласту. Секреція ХГЛ і плацентарного лактогену низька. Пухлина характеризується переважно інвазивним ростом.

Реакція плацентарної ділянки – наявність трофобластичних клітин в зоні ложа плаценти.

Гідропічна дегенерація – стан, коли плацентарні ворсини розширюються за рахунок збільшення в них і в навколишній стромі рідини. При цьому гіперплазії трофобласту не відбувається. Цей стан нагадує міхурцевий занесок, але не призводить до розвитку хоріонкарциноми.

Гетеротрофна хоріонкарцинома – розвиток первинних вогнищ в різних органах (легені, піхва, головний мозок) за виключенням матки і плідного яйця.

Тератогенна хоріонкарцинома походить із змішаних пухлин ембріонального походження; зустрічається у невагітних жінок (рідко).

5.4. Плацентарна недостатність

Плацентарна недостатність (ПН) - клінічний синдром, обумовлений морфофункціональними змінами в плаценті, що призводять до порушень плацентарного кровотоку, ендокринної, метаболічної і інших її функцій, наслідком чого являється розвиток дистресу плода, порушення його росту і розвитку.

Причинами ПН можуть бути ендогенні і екзогенні (по відношенню до плаценти) фактори. До *ендогенних факторів* відносять порушення формування плаценти. При цьому первинно розвивається судинна і ферментативна недостатність ендометрія, яка обумовлена НМЦ, ендометріозом, вадами розвитку матки, міомою матки, екстрагенітальною патологією у матері (захворювання нирок, щитоподібної залози, цукровий діабет), впливом шкідливих факторів навколишнього середовища. *Екзогенні фактори*, як правило, призводять до порушень матково-плацентарно-плідного кровотоку за рахунок погіршення центральної гемодинаміки у матері (пreeклампсія, захворювання серцево-судинної системи, анемія), невиношування, інфікування плаценти, її інфарктів і набряку плаценти, змін реологічних і коагуляційних властивостей крові матері і плоду.

Гормональні методи діагностики ПН заключаються в визначенні рівня гормонів в навколоплідних водах, крові і сечі вагітних. Доцільно призначити динамічне спостереження за комплексом гормонів ФПК:

- *ПЛ і ХГЛ* - для діагностики стану синцитіотрофобласта;
- *естрогени* (естрадіол-Е₂ і естріол-Е₃) - для комплексної оцінки функціонування ФПК;
- *ПГ* - для діагностики стану системи мати - плацента.

Класифікація порушень гормональної функції ФПК :

- *початкова ПН* – супроводжується зниженням рівня тільки плацентарних гормонів (ХГЛ, ПЛ, ПГ);
- *хронічна ПН з внутрішньоутробною гіпотрофією плоду* – супроводжується зниженням як плацентарних, так і фетальних (естріол) показників на 30-50% нижче норми;

- *тяжка ПН* і, як наслідок, наближаюча антенатальна загибель плоду – зниження гормональних показників на 80-90% нижче норми і підвищення рівня α -фетопротеїна;
- *дисфункція ФПК* – підвищена концентрація в крові плацентарних гормонів при одночасному зниженні фетальних.

В ранні терміни вагітності найбільш інформативним показником являється концентрація ХГЛ в крові матері (див. розділ 2.5.2).

Стан плаценти в другій половині вагітності найбільш показово характеризує рівень прогестерону в крові. При ПН, виникаючої на фоні порушення дозрівання плаценти, рівень ПГ суттєво знижується. Однак у вагітних з сповільненим дозріванням плаценти, при якому відбувається збільшення її маси (визначається за даними УЗД) продукція ПГ може підвищуватись, що також свідчить про несприятливий перебіг вагітності.

При прогресуванні ПН значно знижується рівень плацентарного лактогену. Вкрай низькі значення його концентрації виявляються напередодні загибелі ембріону і за один-три дні до самовільного викидня.

Таблиця 5.2

Концентрація ПЛ в навколоплідних водах при фізіологічно і патологічно протікаючій вагітності

Термін вагітності (тижні)	Норма	Патологія
28-33	35,4 нмоль/л	2,3 нмоль/л
34-36	38,6 нмоль/л	26,8 нмоль/л
40-42	29,1 нмоль/л	7,7 нмоль/л

Синтез естрогенів відбувається як в плаценті, так і в організмі плода, тому визначення їх рівня достовірно свідчить про стан ФПК. В більшій мірі функцію ФПК характеризує концентрація естріола, так як при стражданні плоду, обумовленого ПН, знижується продукція цього гормону печінкою плоду. Критичні величини екскреції естріола – нижче 41,7 мкмоль/добу.

Таблиця 5.3

Концентрація естріола (нмоль/л) в навколоплідних водах при фізіологічно протікаючій вагітності

Термін вагітності (тижні)	Середній рівень	Верхні і нижні межі норми
15-20	64,1 нмоль/л	15-180 нмоль/л
26-32	137,7 нмоль/л	80-820 нмоль/л
37-40	469,7 нмоль/л	520-740 нмоль/л

Таким чином, в I триместрі вагітності раціонально призначити аналіз крові матері на вміст ХГЛ і ПГ, в II і III триместрі – ПЛ, Е₃, ПГ, Кр, АФП. Зниження на 50% від норми навіть одного із гормонів потребує проведення відповідної терапії. Низький рівень одного гормону при повторному дослідженні або одночасне зниження на 50 % двох-трьох показників потребує дострокового родорозршення. Зниження концентрації гормонів ФПК на 70-80% при одночасному підвищенні вмісту в крові матері АФП свідчить про його наближену або ту, що відбулась антенатальну загибель.

5.5. Біохімічні маркери генетичного ризику

В теперішній час існують реальні умови для проведення ранньої (пренатальної, допологової) діагностики такої вродженої патології плоду, як синдром Дауна (трисомія по 21-й хромосомі), синдром Едвардса (трисомія по 18-й хромосомі) і дефект невральної трубки (ДНТ).

Дана діагностика складається із двох рівнів обстеження вагітних жінок:

- **масові безвибіркові методи обстеження (скринінг)**, в результаті яких із всіх обстежених вагітних жінок формується «група ризику» — це ті жінки, які мають відхилення показників тестів від нормальних значень;
- **індивідуальні методи обстеження плоду** в уже виявлених «групах ризику» з використанням сучасних цитогенетичних і молекулярно-генетичних технологій, які дозволяють проводити дослідження клітин плоду на хромосомному і молекулярному рівнях.

Скринінгові методи дослідження:

- **ехографічні дослідження вагітних (УЗД);**
- **гормональні дослідження крові вагітних** (так звані "біохімічні маркери" пренатальної патології плоду — "подвійний" і "потрійний" тести).

"Подвійний тест" включає в себе визначення вільного бета-ХГЛ і ПАПП-А-білка; "потрійний тест"— ХГЛ, АФП і вільний (некон'югований) естріол [10].

"Подвійний тест"

Вільна субодиниця **бета-ХГЛ** (хоріонічного гонадотропіну людини) являється маркером патології плоду, що виявляється в I

триместрі

.Синтез ХГЛ відбувається клітинами трофобласту плода і починається після імплантації ембріона в порожнину матки, триваючи протягом всієї вагітності. Пік концентрації ХГЛ відмічається на 11–12 тижні вагітності, а потім його рівень поступово знижується (детальніше див. розділ 2.5.2).

ПАПП-А — білок, асоційований з вагітністю (плазмовий білок А, синтезується плацентою). Його зниження рахується кращим гормональним маркером І триместру вагітності для діагностики синдрому Дауна.

Використання "подвійного тесту" інформативно в першому триместрі вагітності. Рекомендовані терміни тестування пацієнток — 9–14 тиждів вагітності (оптимально 10–13 тиждів).

"Потрійной тест"

Основними маркерами для пренатальної діагностики ІІ триместру вагітності являються ХГЧ, АФП і вільний естріол.

АФП (альфа-фетопротейн) — речовина, котра виробляється печінкою плоду, а потім через плаценту потрапляє в кров вагітної жінки. У випадках, коли у плоду наявні деякі тяжкі вади розвитку (черепно-мозкові або спинномозкові грижі, незарощування передньої черевної стінки, тератоми, вроджена непрохідність дванадцятипалої кишки і ін.) виявляється значне підвищення рівня АФП в крові матері. Також підвищений рівень АФП спостерігається при загрозі переривання вагітності, резус - конфлікті, внутрішньоутробній загибелі плоду. Підвищений рівень АФП при багатоплідній вагітності являється фізіологічною нормою.

При синдромі Дауна у плоду рівень АФП в крові матері чітко знижується. Знижений рівень АФП може також спостерігатися при низько розташованій плаценті, ожирінні, цукровому діабеті у вагітної, гіпотиреозі. Певну допомогу в діагностиці синдрому Дауна надає дослідження в крові жінки і двох інших речовин — ХГЧ і вільного естріолу.

ХГЛ і вільний естріол характеризують стан плаценти на конкретному етапі вагітності, їх рівень може змінюватися, якщо у плоду наявні хромосомні порушення. Типовим при наявності у плода синдрому Дауна являється підвищений рівень ХГЧ разом з зниженими рівнями АФП і вільного естріолу.

Рівень плацентарних білків також може відображати наявність загрози переривання вагітності, зміни в плаценті в результаті

інфекційного ураження, імунологічного конфлікту і по інших причинах.

Норма в МоМ для будь-якого сировоткового маркера в будь-якому терміні вагітності складає 0,5-2.0 МоМ.

Рекомендовані терміни тестування пацієнток з використанням «потрійного тесту» — 14–21 тиждень (оптимально 16–20 тиждень).

Питання та завдання

- 1) Що мається на увазі під терміном “звичне невиношування”?
- 2) Перечисліть фактори, які відіграють роль у невиношуванні вагітності.
- 3) Які найбільш часті причини невиношування по триместрам вагітності?
- 4) Яка клініка самовільного абортів?
- 5) Що слугує критеріями прогнозу розвитку вагітності?
- 6) Перелічіть та охарактеризуйте стадії трофобластичних пухлин.
- 7) Опишіть етіопатогенез гестаційної трофобластичної хвороби.
- 8) Які гормональні дослідження проводяться для діагностики міхурцевого занеску?
- 9) Що являє собою хоріонепітеліома?
- 10) В чому заключаються гормональні методи діагностики плацентарної недостатності?

Ситуаційні задачі

1

Першовагітна 28 років звернулася в жіночу консультацію зі скаргами на ниючі болі внизу живота і в попереку. Термін вагітності 15-16 тижнів. При вагінальному дослідженні: шийка матки довжиною 2,5 см, зовнішнє вічко пропускає кінчик пальця. Тіло матки збільшене відповідно строку вагітності. Виділення із статевих шляхів слизисті, помірні. Який діагноз найбільш ймовірний?

A Загрозуючий мимовільний викидень

B Мимовільний викидень, що розпочався

C Завмерла вагітність

D Міхурцевий занесок

E Передлежання плаценти

2

Хвора 24 років доставлена в стаціонар зі скаргами на переймоподібні болі внизу живота, рясні, з кров'янистими згустками виділення із статевих шляхів, слабкість. АТ- 90/60 мм рт.ст. Рс-92/хв, Т-36,9С. Остання менструація була два місяці тому. РV: шийка матки ціанотична, зовнішнє вічко пропускає палець. Матка збільшена до 6-7 тижнів вагітності, не болюча. Придатки не пальпуються. Склепіння глибокі, не болючі. Діагноз?

A Дисфункціональна маткова кровотеча

B Аборт в ходу

C Порушена позаматкова вагітність

D Неповний аборт

E Міома матки

3

Хвора 17 років поступила зі скаргами на рясні кров'яністі виділення зі статевих шляхів, переймоподібні болі понизу живота. Остання менструація 10 тижнів тому. АТ 100/60мм рт.ст., пульс 90 уд.в хв. РV: зовнішнє вічко шийки матки пропускає палець. Матка збільшена до 6 тижнів вагітності, не болюча. Додатки не визначаються, склепіння вільні. Ваш діагноз?

A Загроза аборту.

B Аборт, що розпочався.

C Повний аборт.

D Відмерла вагітність.

E Неповний аборт.

4

Жінка 26-ти років скаржиться на кров'яністі виділення із статевих шляхів на протязі останніх 14 днів, біль внизу живота, загальну втому, слабкість, схуднення, підвищення температури тіла, біль у грудях, утруднене дихання. Хвора бліда, млява. У клінічному аналізі крові: Гемоглобін - 72 г/л. 5 тижнів тому перенесла операцію штучного переривання вагітності у строку 6-7 тижнів. При бімануальному дослідженні: матка збільшена до 8-9 тижнів вагітності. Дослідження сечі на ХГ різко позитивне. Встановити діагноз.

A Фіброміома матки

B Метроендометрит

C Перфорація матки

D Хоріонепітеліома

E Рак тіла матки

5

В жіночу консультацію звернулася вагітна зі скаргами на кров'яністі виділення із статевих шляхів. Термін вагітності за останньою менструацією 12 тижнів. При огляді встановлено: дно матки визначається на 2 поперечних пальці нижче пупка, частини плода не пальпуються, серцебиття плода не вислуховується. При ультразвуковому дослідженні плідне яйце візуалізується погано, в матці картина “снігової бурі”. Який діагноз найбільш імовірний?

A Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

B Передлежання плаценти.

C Міхуровий занесок.

D Пізній самовільний викидень.

E Ектопічна вагітність.

6

У хворої з міхурцевим занеском проведено вишкрібання стінок порожнини матки. Кровотеча припинилась. В задовільному стані через 2 доби хвора виписана під нагляд лікаря акушера-гінеколога. Яке обов'язкове дослідження повинно бути проведено?

A Визначення рівня хоріонічного гонадотропіну

B Визначення рівня Нв і кількості еритроцитів

C Провести УЗД через 2 тижні після виписки із стаціонару

D Визначення рівнів ФСГ і ЛГ

E Визначення рівня прогестерону

Відповіді до ситуаційних задач**Розділ 1**

Задача 1 – А;
Задача 2 – С;
Задача 3 – В;
Задача 4 – D .

Розділ 2

Задача 1 – С;
Задача 2 – В;
Задача 3 – А;
Задача 4 – D ;
Задача 5 – А;
Задача 6 – Е.

Розділ 3

Задача 1 – С;
Задача 2 – D ;
Задача 3 – А;
Задача 4 – Е.

Розділ 4

Задача 1 – В;
Задача 2 – С;
Задача 3 – А;
Задача 4 – D ;
Задача 5 – А;
Задача 6 – В;
Задача 7 – С;
Задача 8 – D ;
Задача 9 – А;
Задача 10 – А;
Задача 11 – С.

Розділ 5

Задача 1 – А;
Задача 2 – В;
Задача 3 – Е;
Задача 4 – D ;
Задача 5 – С;
Задача 6 – А.

Посилання

1. Аккер Л.В., Гальченко А.И. Хирургическая менопауза.- М.: МИА, 2014.- 168 с.
2. Безплідність у шлюбi/ Ю.С.Парашук, О.І.Калиновська, М.Г.Грищенко, В.Ю.Парашук.- Харків: ХНМУ, 2014.- 126с.
3. Борис Е.Н., Онищук Л.Н., Сотниченко А.В. Оптимизация лечения хронической гиперандрогенной ановуляции у пациенток с эндокринным бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников//Здоровье женщины.- 2014.- №2(88).- С.1-7.
4. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. В 2-х томах/ Пер.с англ. - М.: Издательство БИНОМ, 2011.- 1160 с.
5. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
6. Гладчук І.З., Рожковська Н.М., Семенюта О.М., Семенюта І.О. Діагностика та лікування ановуляторного безпліддя//Здоровье женщины.- 2015.- №7 (103).- С.174-176.
7. Гойда Н.Г., Грищенко О.В., Кващенко В.П. та ін. Планування сім'ї. Навчально-методичний посібник.- Київ, 2016.- 444с.
8. Дикке Г. Современные тренды в диагностике и консервативном органосохраняющем лечении лейомиомы матки//З турботою про жінку.- 2014.- №1 (49).- С.48-50.
9. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология.– Донецк: Лира, 2008.– 416с.
10. Жук С.И. Доброякісні дисплазії молочних залоз: огляд останніх досліджень//Жіночий лікар – 2016. - №6 (67).- С.34-38.
11. Жук С.И. Алгоритмы оказания помощи при аномальных маточных кровотечениях//Жіночий лікар – 2015. - №4 (60).- С. 22-30.
12. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога/ Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова.-

М.: МЕДпресс – информ, 2004.-80 с.,ил.

13. Кулаков В.И., Леонидов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2005. – 592 с.
14. Лабораторный справочник СИНЭВО/ Под ред. Небыльцовой О.В.- К.: Доктор-Медиа,2011.- 420 с.
15. Лихачев В.К. Практическая гинекология с неотложными состояниями: Руководство для врачей. — М.: ИФ, 2013. — 840 с.
16. Ліхачов В.К. Гормональна діагностика в акушерстві і гінекології.- Полтава: Дивосвіт, 2015.- 162с.
17. Ліхачов В.К., Добровольська Л.М., Семенюк Л.М., Яремчук Л.В. Акушерство і гінекологія: Практикум.- Полтава: Дивосвіт, 2014.- 200с.
18. Ліхачов В.К. Гінекологія: керівництво для лікарів.– Вінниця: Нова Книга, 2018.- 688 с.
19. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: руководство для врачей.- 2-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 280 с.
20. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Руководство по гинекологической эндокринологии. – 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицинское информационное агенство, 2011. – 496 с.: ил.
21. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
22. Серов В.Н., В.Н. Прилепская., Т.В. Овсянникова. Гинекологическая эндокринология. – 3-изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.:ил.
23. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. — М.: Практическая медицина, 2009.- 202 с.:ил.
24. Керівництво ВООЗ «Медичні критерії прийнятності застосування методів контрацепції». П'яте видання//Жіночий лікар.- 2016.- №6 (68).- С.74-82.
25. Клиническое практическое руководство Общества

- эндокринологов США «Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников»/ R.Legro, S.Arslanian at al.- К., 2014.- 6 с.
26. Клиническое практическое руководство Общества эндокринологов США «Лечение симптомов менопаузы»/Stuenkel С.А., Davis S.R., Gompel А.// Альманах репродуктивного здоровья.- Киев, 2015.- С.108-120.
 27. Клинические практические рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады «Ведение лейомиомы матки».- К., 2015. -20 с.
 28. Клиническое практическое руководство «Эндометриоз: диагностика и менеджмент» Клинического практического комитета гинекологов, рассмотренное и одобренное Исполнительным советом Общества акушеров и гинекологов Канады. – К., 2010.
 29. Клиническое практическое руководство Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) «Аномальные маточные кровотечения у женщин в пременопаузе»//Альманах репродуктивного здоровья.- Киев, 2013.- С.78-106.
 30. Клиническое практическое руководство Общества эндокринологов США «Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников»/ R.Legro, S.Arslanian at al.- К., 2014.- 6 с.
 31. Клиническое практическое руководство Общества эндокринологов США «Лечение симптомов менопаузы»/Stuenkel С.А., Davis S.R., Gompel А.// Альманах репродуктивного здоровья.- Киев, 2015.- С.108-120.
 32. Клинические практические рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады «Ведение лейомиомы матки».- К., 2015. -20 с.
 33. Клиническое практическое руководство «Эндометриоз: диагностика и менеджмент» Клинического практического комитета гинекологов, рассмотренное и

одобренное Исполнительным советом Общества акушеров и гинекологов Канады. – К., 2010.

34. Клиническое практическое руководство Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) «Аномальные маточные кровотечения у женщин в пременопаузе»//Альманах репродуктивного здоровья.- Киев, 2013.- С.78-106.
35. Клиническое руководство «Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников: клиническое практическое руководство общества эндокринологов США, 2013.- Репродуктивная эндокринология.- 2014.- №6.- С.22-27.
36. Лабораторный справочник СИНЭВО/ Под ред. Небыльцовой О.В.- К.: Доктор-Медиа,2011.- 420 с.
37. Макацария А.Д., Червеняк Ф.А., Бицадзе В.О. Трофобластическая болезнь/Беременность высокого риска.- М: МИА, 2015.- С.560-565.
38. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: руководство для врачей.- 2-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 280 с.
39. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Руководство по гинекологической эндокринологии.- 2-е изд. – М.: МИА, 2011. – 496с.
40. Медведев М. Миома матки. Что изменилось в органосохраняющем лечении за 100 лет?//З турботою про жінку.- 2014.- №2 (50).- С.18-20.
41. Мілевська Н.В. Аменорея у дівчат-підлітків: причини, діагностика//Жіночий лікар.- 2017.- №1 (69).- С.60-63.
42. Наказ МОЗ України «Аномальні маткові кровотечі» №353 від 13.04.2016. – К., 2016. – 15 с.
43. Наказ МОЗ України «Тактика ведення пацієнток із генітальним ендометріозом» №319 від 06.04.2016. – К., 2016. – 15 с.
44. Наказ МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі

стандартизації медичної допомоги з питань планування сім'ї» №59 від 21.01.2014. – 271с.

45. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом/Запорожан В.М., Татарчук Т.Ф., Каминский В.В. та ін. – К., 2015. – 4 с.
46. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами/Запорожан В.М., Татарчук Т.Ф., Бер А. та ін.//Альманах репродуктивного здоров'я – 2015. – С. 18-25.
47. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією/ Камінський В.В., Татарчук Т.Ф., Дубоссарська Ю.О. та ін. – К., 2016. – 15 с.
48. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперпролактинемією/Тронько М.Д., Антипкін Ю.Г., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. та ін.– К., 2016. – 7 с.
49. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії/Тобі де Вільєрс, Татарчук Т.Ф. – К., 2016. – 19 с.
50. Наказ МОЗ України «Аномальні маткові кровотечі» №353 від 13.04.2016. – К., 2016. – 15 с.
51. Наказ МОЗ України «Тактика ведення пацієнток із генітальним ендометріозом» №319 від 06.04.2016. – К., 2016. – 15 с.
52. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом/Запорожан В.М., Татарчук Т.Ф., Каминский В.В. та ін. – К., 2015. – 4 с.
53. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами/Запорожан В.М., Татарчук Т.Ф., Бер А. та ін.//Альманах репродуктивного здоров'я – 2015. – С. 18-25.
54. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією/ Камінський В.В., Татарчук Т.Ф., Дубоссарська Ю.О. та ін. – К., 2016. – 15 с.
55. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперпролактинемією/Тронько М.Д., Антипкін Ю.Г., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. та ін.– К., 2016. – 7 с.
56. Официальное заявление Европейского общества

- эндокринологии «Синдром поликистозных яичников»/G.Conway, D.Dewailly et al//European Journal of Endocrinology.- 2014.- 171.- P. 1-29.
57. Резолюція експертної ради «Сучасні підходи до хірургічного та постхірургічного медикаментозного ведення пацієнток із ендометріозом».- Репродуктивна ендокринологія, 2017 - №2.- 7 с.
 58. Руководство «Менеджмент женщин с эндометриозом» Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии - К., 2013. – 14 с.
 59. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Тутченко Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового?// Репродуктивная эндокринология. – 2015.– №5 (25). – С. 7–12.
 60. Сопер Дж., Крисман У.Т. Гестационная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология/Пер с англ; под ред. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т.- М: Практ.мед.,2012.- Т.2.- С.180-221.
 61. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. Официальное заявление Европейского общества эндокринологии «Синдром поликистозных яичников»//European Journal of Endocrinology/-2014.- №171.- P. 1-29.
 62. Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M. et al. Менопауза//Nature Reviews/- 2015.- Вып.1.- С. 96-107.
 63. Johnson N., Hummelshoj L. Консенсус по ведению эндометриоза//Human Reproduction. -2013.- Vol.10.- P. 1-17/
 64. Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Клиническое практическое руководство эндокринологического общества США «Лечение симптомов менопаузы».- К.,2015. -13 с.