Зміст навчального матеріалу
«НЕЙРОЕНДОКРИННА РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІЙ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ.
ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ. АМЕНОРЕЯ»

Структура та функції репродуктивної системи

1. Репродуктивна система жінки існує як інтегральне утворення, що включає центральні і периферичні ланки та працює за механізмом зворотного зв'язку.

2. **Рівні репродуктивної системи.** В основі її функціонування лежить ***ієрархічний принцип***. Розглядають ***5 рівнів репродуктивної системи***, кожний з яких регулюється вище розташованими структурами за механізмом зворотного зв'язку.

Першим рівнем є *тканини-мішені*. До них відносяться статеві органи, молочні залози, шкіра, волосяні фолікули, кістки та жирова тканина. Клітини цих тканин та органів мають рецептори до статевих стероїдних гормонів та гонадотропних гормонів.

Також до першого рівня репродуктивної системи належить внутрішньоклітинний медіатор – циклічна аденозинмонофосфорна кислота (цАМФ) та міжклітинні медіатори – простагландини.

Другий рівень репродуктивної системи – *яєчники* – жіночі гонади.

В яєчниках відбувається синтез стероїдних гормонів (***стероїдогенез***) та розвиток фолікулів (***фолікулогенез***).

Процес ***фолікулогенезу*** відбувається безперервно. Він розпочинається в антенатальному періоді, коли закладається близько 400-450млн. примордіальних фолікулів, та закінчується у постменопаузальному.

Близько 90% фолікулів піддаються атретичним змінам і лише невелика їх частина проходить повний цикл розвитку від примордіального до преовуляторного фолікулу, овулює та перетворюється в жовте тіло.

Прийнято вважати, що спонтанній циклічній овуляції піддається лише один зрілий фолікул. Разом з тим спостереження показують, що у яєчнику можливо виявити більше ніж одне свіже жовте тіло. Це є наслідком овуляції декількох домінантних фолікулів, що дозріли неодночасно.

Таким чином, протягом менструального циклу в яєчниках жінки розвивається декілька фолікулів, хоча лише один (рідше – два) досягають стадії зрілого фолікулу. Інші фолікули, що розпочали розвиток, зазнають атрезії, перетворюючись в атретичні тіла.

Слід зазначити, що причини через які відбувається відбір та подальший розвиток домінантного фолікулу з величезної кількості примордіальних фолікулів, ще остаточно не з'ясовані. Домінантний фолікул в перші дні менструального циклу має діаметр 2мм і до 14 доби збільшується до 20мм. За цей час об'єм фолікулярної рідини та кількість клітин гранульозного шару зростає у 100 разів.

Після овуляції порожнина фолікулу спадається, гранульозні клітини зазнають лютеїнізації (збільшується цитоплазма та утворюються ліпідні включення), що приводить до утворення жовтого тіла.

Як відомо, жовте тіло поза вагітністю проходить такі стадії свого розвитку: проліферації, васкуляризації, розквіту та зворотного розвитку. Зворотній розвиток жовтого тіла звичайно починається в кінці менструального циклу, продовжується 2 міс. та закінчується формуванням білого тіла.

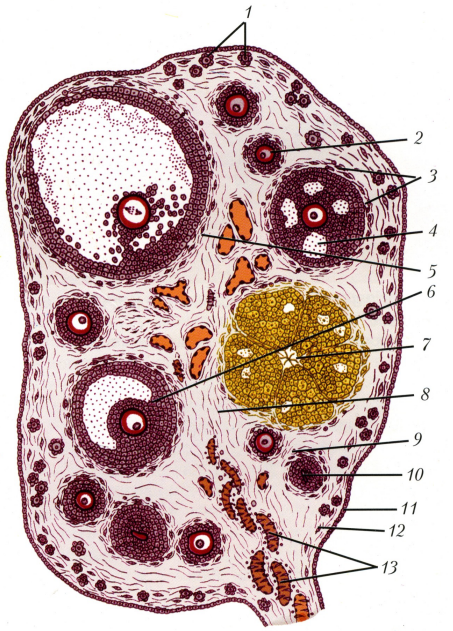

Рис 1. Будова яєчника.
1 – примордіальні фолікули, 2 – фолікул, що росте, 3 – сполучнотканинна оболонка фолікула, 4 – фолікулярна рідина, 5 – зрілий фолікул, 6 – яйценосний горбик, 7 – жовте тіло, 8 – сполучна тканина, 9 – біле тіло, 10 – атретичний фолікул, 11 – поверхневий епітелій, 12 –білкова оболонка, 13 –

Під час вагітності жовте тіло після фази розквіту продовжує розвиватися до 12-14-го тижня (*corpus luteum graviditas*), доки його функцію не візьме на себе плацента. Жовте тіло виробляє прогестерон.

Слід зазначити, що в організмі жінки синтезуються ***3 групи стероїдних гормонів***: *естрогени, гестагени та андрогени*.

В яєчниках у синтезі естрогенів приймають участь клітини гранульози і тека клітини. Андрогени, головним чином, продукуються текаклітинами та у незначній кількості стромою яєчників. Прогестерон синтезується в текальній оболонці та клітинах гранульози. Крім того, прогестерон та незначна кількість естрогенів синтезуються клітинами жовтого тіла. А джерелом андрогенів, крім яєчників, є сітчаста зона коркової речовини наднирників.

Необхідно зазначити, що стероїдні гормони утворюються з одного спільного попередника – холестерину, який потрапляє в яєчникі з током крові.

Під впливом лютеїнізуючого гормону в текаклітинах синтезуються андрогени, які у подальшому в гранульозних клітинах фолікулу ароматизуються в естрогени. Секреція естрогенів перебуває під контролем фолікулостимулюючого гормону, який сприяє синтезу ароматаз.

Слід додати, що в яєчниках утворюються наступні *андрогени*: андростендіон (попередник тестостерону), тестостерон, дигідротестостерон. Дигідротестостерон синтезується з тестостерону під впливом 5α-редуктази і є найбільш біологічно активним андрогеном. Дигідроепіандростерон (ДГА) та дигідроепіандростерону сульфат (слабкі андрогени, попередники тестостерону) утворюються в яєчниках у незначній кількості. Основне місце їх секреції – кора наднирників.

Основними *естрогенами* яєчників є естрадіол (E_2), естрон (E_1) та естріол (E_3). Найбільшу активність має естрадіол. Естріол є малоактивним метаболітом естрадіолу та естрону.

До *гестагенів* відносяться прогестерон (основний гестаген яєчників), 17-оксипрогестерон та ін.

В яєчниках синтезується також білковий гормон інгібін, який гальмує виділення фолікулостимулюючого гормону гіпофізом. Крім того, секретуються окситоцин, релаксин та простагландини.

Третім рівнем репродуктивної системи є гіпофіз, точніше його передня доля – аденогіпофіз, в якій синтезуються гонадотропні гормони: лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ).

Передня доля гіпофізу містить різні типи клітин, серед них гонадотрофи (базофільні клітини), що секретують ЛГ та ФСГ, та лактотрофи (ацидофільні клітини), що секретують ПРЛ.

При вивченні синтезу гонадотропінів у тварин та людини було виявлено *пульсуючий характер* їх секреції з інтервалом між окремими імпульсами близько години. Вже доведено, що генератор імпульсної секреції гонадотропінів знаходиться у гіпоталамусі.

Щодо ***біологічної дії гонадотропних гормонів***, слід зазначити, що **ФСГ** стимулює ріст та розвиток фолікулу, проліферацію гранульозних клітин, індукує утворення рецепторів на поверхні клітин гранульози, підвищує синтез ароматаз у фолікулі та разом з ЛГ сприяє овуляції.

ЛГ стимулює синтез андрогенів у текаклітинах, синтез прогестерону у лютеїнізованих клітинах гранульози.

Основна біологічна роль **пролактину** – ріст молочних залоз, регуляція лактації. Також він має жиромобілізуючий ефект та гіпотензивну дію. Підвищення рівня ПРЛ гальмує стероїдогенез у яєчниках, розвиток фолікулу та знижує гонадотропін-секретуючу дію гіпофізу.

Четвертий рівень репродуктивної системи – *гіпофізотропна зона гіпоталамусу*, що являє собою скупчення ядер нервових клітин (які виробляють специфічні нейросекрети) з низхідними та висхідними волокнами.

Встановлено, що обидві області гіпоталамусу – медіобазальна (що включає зокрема аркуатні ядра, медіальне підвищення) та преоптикосупрахіазматична – пов'язані з функціонуванням репродуктивної системи. Загальна властивість цих структур – присутність клітин (клітинні тіла нейронів), що продукують *специфічний нейропептид*, який слугує інформаційним сигналом для гонадотрофів гіпофізу, стимулює продукцію обох гонадотропінів – ЛГ та ФСГ; він отримав назву ***гонадоліберин***. До теперішнього часу обговорюється можливість існування інших окремих гіпоталамічних нейрогормонів, що регулюють продукцію гонадотропінів.

Нейропептид по аксонам нервових клітин потрапляє у термінальні закінчення, що щільно прилягають до капілярів медіального підвищення гіпоталамусу, з яких формується портальна кровоносна система, що поєднує гіпоталамус та гіпофіз. Це так звана "аксонна" гіпотеза транспорту гонадоліберину.

Гіпоталамічний контроль синтезу ПРЛ проявляється гальмуючою дією дофаміну (ДА). Нейрони, що містять ДА виявлені, зокрема, і в аркуатних ядрах гіпоталамусу. Слід зазначити, що ДА не тільки регулює секрецію ПРЛ, але є і одним з нейромедіаторів центральної нервової системи (ЦНС).

Секреція гонадоліберину (ГЛ) відбувається в пульсуючому режимі з частотою приблизно 1 раз на годину, так званий годинний (***цирхоральний***) ритм.

Генератор ритму секреції ГЛ, який отримав назву аркуатний осцилятор, розташований в середині гіпоталамусу.

Функціонування аркуатного осцилятору модулюється імпульсами *структур ЦНС* **(п'ятий рівень)** через *нейромедіатори*.

Основними нейромедіаторами, що включені у механізм секреції ГЛ, є катехоламіни. Так, доведений стимулюючий вплив норадреналіну (НА) у цьому процесі. Поряд з

НА значна роль у функціонуванні гіпоталамічного регулятору належить ДА, що, крім пролактинінгібуючої дії, має і блокуючу дію на секрецію гонадотропінів. Такі нейромедіатори як серотонін та мелатонін здатні інгібувати викид гонадотропінів. У той час, γ-аміномасляна кислота має протилежний ефект.
Особливу роль у регуляції секреції ГЛ відводять класу малих пептидів з морфіноподібною активністю – ендорфінам (морфін, β-ендорфін). Катехолестрогени, що змінюють вміст катехоламінів у гіпоталамусі, можуть також впливати на активність ГЛ.

ФІЗІОЛОГІЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ

Менструальний цикл складає проміжок між двома менструаціями (від першого дня попередньої до першого дня наступної).
Тривалість менструального циклу у нормі складає *24-38 діб*. Частіше спостерігається 28-добовий цикл.
Зовнішнім проявом нормального менструального циклу є наявність циклічних кров'янистих виділень із статевих шляхів (менструацій). Тривалість менструації у нормі 3-8 діб. Менструальний цикл залежить від змін, що відбуваються в яєчниках, та від коливань рівня гормонів яєчників, які контролюються гіпофізом і гіпоталамусом (гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система). Вищим рівнем регуляції функції репродуктивної системи є кора головного мозку.
Запропоновано наступну модель регуляції менструального циклу. В основу моделі покладено уявлення про те, що аркуатні ядра медіобазального гіпоталамусу генерують специфічний сигнал приблизно з годинним інтервалом (цирхоральний ритм), викликаючи викид гонадоліберину (GL) у гіпофізарну портальну систему ***(гіпоталамічний цикл)***.
Годинні імпульси GL стимулюють гонадотрофи до імпульсів секреції лютеїнізуючого гормону (LH) та фолікулостимулюючого (FSH) ***(гіпофізарний цикл)***, які, у свою чергу, викликають морфологічні та секреторні зміни в яєчниках ***(яєчниковий цикл)***.

Яєчники. Яєчниковий цикл

Яєчники з ооцитами, що розвиваються, присутні у плода жіночої статі з ранніх стадій розвитку. До кінця II триместру внутрішньоутробного розвитку кількість ооцитів досягає максимуму і вони зупиняються в мейотичному поділі на 1-ому етапі профази. За час життя жінки не утворюються нові ооцити. З настанням менархе первинні фолікули, що містять ооцити, активуються і ростуть циклічно, викликаючи овуляцію і наступні менструації у разі відсутності запліднення ооциту або невдалої імплантації.
В яєчниковому циклі розрізняють фолікулярну, овуляцію та лютеїнову фази.
Фолікулярна фаза. Початкові стадії розвитку фолікулів не залежать від гормональної стимуляції. Однак, якщо гормони гіпофіза LH і FSH відсутні, фолікулярний розвиток зупиниться на преантральной стадії і фолікул атрезується.
Рівні FSH зростають у перші дні менструального циклу, коли рівні естрогенів, прогестерону та інгібіну низькі. Це стимулює ріст когорти малих антральних фолікулів.

Як вже зазначалось, у фолікулах є два типи клітин, які беруть участь у синтезі стероїдів. Це клітини теки (theca) та гранулези (granulosa), які відповідають на LH і FSH стимуляцію, відповідно.
LH стимулює вироблення андрогенів з холестерину в клітинах theca. Ці андрогени перетворюються в естрогени шляхом процесу ароматизації в клітинах granulosa, під впливом FSH. Роль FSH та LH у розвитку фолікулу демонструють результати дослідженнь жінок, які зазнали індукції овуляції. Якщо для індукції овуляції використовується тільки чистий FSH, овуляторний фолікул може бути продукований, але синтез естрогенів помітно знижується. Отже, для створення нормального циклу з адекватною кількістю естрогенів необхідні як FSH, так і LH.
З ростом фолікулів і збільшенням секреції естрогенів спостерігається негативний зворотний зв'язок з гіпофізом для зниження секреції FSH. Це допомагає у виборі одного фолікула, який продовжує свій розвиток до овуляції - домінантного фолікула. Коли рівень FSH знижується, найбільш ймовірно в яєчнику виживає саме той фолікул, який має найбільшу активність ароматази і найвищу концентрацію FSH-індукованих рецепторів LH, а менші фолікули зазнають атрезії. Домінантний фолікул продовжує синтез естрогенів, а також інгібіну, який стимулює синтез андрогенів під контролем LH.
Екзогенна стимуляція яєчників, що знаходиться поза контролем гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, не функціонує як описано вище. Так, введення екзогенних гонадотропінів, ймовірно, стимулює ріст неодного фолікулу, які продовжують розвиватися і овулювати (це може бути причиною багатоплідної вагітності). Ця ситуація використовується у пацієнтів, які потребують екстракорпорального запліднення (IVF), оскільки багато яйцеклітин можуть бути забрані з стимульованих яєчників. Потім вони можуть піддаватися запліднення *in vitro*, а ембріони, що вижили, можуть бути обрані для перенесення назад в матку.
Існують й інші аутокринні і паракринні медіатори, що грають певну роль у фолікулярній фазі менструального циклу, зокрема, інгібін і активін. Інгібін виробляється у чоловіків в яєчках для інгібування продукції гіпофізарного FSH. У жінок інгібін секретується клітинами гранульози в яєчниках. Він бере участь у зворотному зв'язку з гіпофізом, щоб знизити вивільнення FSH, а також, можливо, підвищує синтез андрогенів. Активін структурно схожий з інгібіном, але має протилежну дію. Він виробляється в гранульозних клітинах і в гіпофізі та збільшує зв'язування FSH з фолікулами.
Інсуліноподібні фактори росту (IGF-I, IGF-II) діють як паракринні регулятори. Їх циркулюючі рівні не змінюються під час менструального циклу, але їх кількість у фолікулярній рідині збільшуються до овуляції, причому найвищий їх рівень виявляється в домінантному фолікулі. Дії IGF-I та -II модифікуються за рахунок зв'язуючих білків: білків, що зв'язують інсуліноподібний фактор росту (IGFBP). У фолікулярній фазі IGF-I продукується клітинами theca під дією LH. Рецептори IGF-I присутні на клітинах theca і granulosa. У тека-клітинах IGF-I збільшує LH-індукований стероїдогенез. У клітинах гранульози IGF-I збільшує стимулюючу дію FSH на мітоз, активність ароматази і продукування інгібіну. У превуляторному фолікулі IGF-I посилює LH-індуковане продукування прогестерону в клітинах гранульози. Після овуляції IGF-II виробляється в лютеїнізованих клітинах гранульози та збільшує LH-індуковану проліферацію клітин гранульози.

Kisspeptins - це білки, які відіграють певну роль у регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи, через посередництво ефекту метаболічного гормону лептину на гіпоталамус. Вважається, що лептин є ключовим у зв'язку між виробництвом енергії, вагою та репродуктивним здоров'ям. Мутації рецептора Kisspeptins, gpr-54, пов'язані із затримкою або відсутністю статевого дозрівання, ймовірно, через зменшення лептин-пов'язаних тригерів вивільнення гонадотропіну.

Овуляція. До кінця фолікулярної фази, яка триває в середньому 14 днів, домінуючий фолікул збільшується приблизно до 20 мм в діаметрі. У міру дозрівання фолікула, FSH індукує LH-рецептори на гранульозних клітинах, щоб компенсуватися до нижчих рівнів FSH і готуватися до сигналу овуляції. Синтез естрогенів зростає до тих пір, поки вони не досягнуть необхідного порогового значення для здійснення позитивного зворотнього впливу на гіпоталамус та гіпофіз, щоб викликати стрибок LH. Це відбувається протягом 24-36 годин, за цей час LH-індукована лютеїнізація гранульозних клітин у домінуючому фолікулі приводить до синтезу прогестерону, додаючи ще до позитивного зворотного зв'язку для секреції LH і викликаючи невелике періовуляторне підвищення FSH. Андрогени, синтезовані в клітинах theca, також зростають в час овуляції, і це, як вважають, відіграє важливу роль у стимулюванні лібідо, гарантуючи, що сексуальна активність, ймовірно, відбудеться під час найбільшої фертильності.

Збільшення LH є одним з кращих предикторів неминучої овуляції, і це гормон, що виявляється в сечі більшістю тестів на овуляцію.

Збільшення LH має ще одну функцію, а саме стимулювання відновлення мейозу в ооциті безпосередньо перед його виходом з фолікулу. Фізична овуляція ооцита відбувається після порушення фолікулярної стінки під впливом LH, FSH та протеолітичних ферментів, контрольованих прогестероном, таких як активатори плазміногену та простагландини. Згідно механічної теорії в момент овуляції стінка зрілого фолікулу в результаті збільшення останнього та підвищення внутрішньофолікулярного тиску розривається, і яйцеклітина потрапляє в черевну порожнину та на фімбрії. Крім того, висуваються гіпотези про можливе значення імунних реакцій та нервово-м’язових механізмів розвитку овуляції. Так, доведено, що *theca externa* містить гладеньком’язові клітини, які спроможні впливати на внутрішньофолікулярний тиск та процес овуляції безпосередньо. Також, можливо, що запальна відповідь стінки фолікулу може сприяти екструзії ооциту шляхом стимулювання активності гладких м'язів.

Дослідження показали, що інгібування продукції простагландинів може призвести до порушення овуляції. Таким чином, жінкам, які бажають завагітніти, слід рекомендувати уникати прийому інгібіторів простагландинсинтетази, таких як аспірин та ібупрофен, які можуть інгібувати вивільнення ооцитів.

Прийнято вважати, що спонтанній циклічній овуляції піддається лише один зрілий фолікул. Разом з тим спостереження показують, що у яєчнику можна виявити більше ніж одне свіже жовте тіло. Це є наслідком овуляції декількох домінантних фолікулів, що дозріли.

Отже, протягом менструального циклу в яєчниках жінки розвивається кілька фолікулів, хоча лише один (рідше – два) досягають стадії зрілого фолікулу. Інші фолікули, що розпочали розвиток, зазнають атрезії, перетворюючись в атретичні тіла.

Слід зазначити, що причини через які відбувається відбір та подальший розвиток домінантного фолікулу з величезної кількості примордіальних фолікулів, ще остаточно не з'ясовані. Домінантний фолікул уже в перші дні менструального циклу має діаметр 2 мм і до 14 діб збільшується до 20 мм. За цей час об'єм фолікулярної рідини та кількість клітин гранульозного шару зростає у 100 разів.

Лютеїнова фаза. Після овуляції порожнина фолікулу спадається, клітини гранулози і теки, що залишилися в яєчнику, утворюють жовте тіло (*corpus luteum*). Клітини гранульози мають вакуолізований вигляд з накопиченим жовтим пігментом, звідси і назва жовтого тіла.

Як відомо, жовте тіло поза вагітністю проходить такі стадії свого розвитку: проліферації, васкулярізації, розквіту та зворотного розвитку.

Жовте тіло проходить васкуляризацію для того, щоб забезпечити клітини гранульози кровопостачанням для продовження стероїдогенезу, а саме синтезу прогестерону. Цьому сприяє місцеве продукування фактору росту ендотелію судин (VEGF).

Секреція гіпофізом LH та активність гранульозних клітин забезпечують синтез прогестерону, який стабілізує ендометрій при підготовці до вагітності. Рівні прогестерону є найвищими протягом лютеїнової фази. Це також впливає на пригнічення секреції FSH і LH до рівня, який не призведе до подальшого зростання фолікулів в яєчнику в цьому циклі.

Лютеїнова фаза триває 14±2 дні, у більшості жінок без великих варіацій. За відсутності людського бета-хоріонічного гонадотропіну (bHCG), що синтезується імплантованим ембріоном, жовте тіло піддається зворотньому розвитку (цей процес називається лютеоліз). Зворотній розвиток жовтого тіла зазвичай починається у кінці менструального циклу, а іноді і з 21-23 дня, триває 2 міс. і закінчується формуванням білого тіла (*corpus albicans*). Під час вагітності жовте тіло після фази розквіту продовжує розвиватися до 12-14 тижня (*corpus luteum graviditas*), поки його функцію не візьме на себе плацента.

Зріле жовте тіло менш чутливе до LH, виробляє менше прогестерону і поступово зникає з яєчника. Зниження прогестерону впливає на матку, викликаючи десквамацію ендометрію і, таким чином, менструацію. Зниження рівнів прогестерону, естрогену та інгібіну за механізмом зворотнього зв'язку викликає підвищену секрецію гонадотропних гормонів гіпофізом, особливо FSH. Нові преантральні фолікули починають стимулюватися і цикл починається заново.

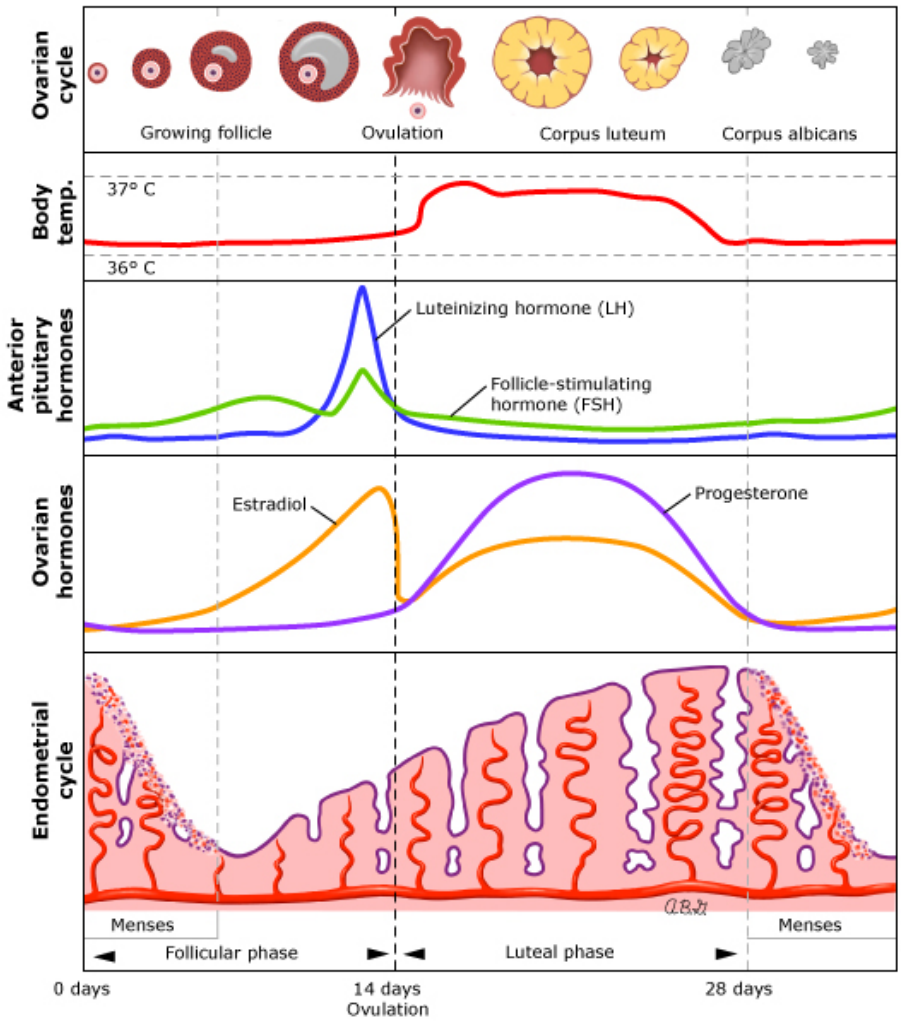

Рис. 2. Динаміка секреції гормонів, базальна температура та зміни в яєчниках і матці протягом менструального циклу.
Дані з: NZGP. Directory. Gynaecology. 2018.

Матковий цикл

Циклічні зміни активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи обумовлюють структурні та морфологічні зміни перед усім в ендометрії ***(матковий цикл)***, вагіні ***(вагінальний цикл)*** та молочних залозах ***(цикл молочної залози)***.
В ендометрії спостерігаються чотири фази: *десквамації* (менструація) – до 6 доби; *регенерації* – від 6-8 доби; *проліферації* – від 8 до 16 доби; *секреції* – від 16 доби до початку чергової десквамації.
Ендометрій знаходиться під впливом статевих стероїдів. Послідовний вплив естрогену та прогестерону приводить до клітинної проліферації та диференціації, відбувається підготовка ендометрію до імплантації ембріона у випадку вагітності. Якщо вагітність не настає, жовте тіло регресує та у відповідь на зниження прогестерону відбувається десквамація ендометрію (менструація). Менструація припиняється, коли ендометрій регенерує за рахунок епітелію залишків залоз, що

збереглися у його базальному шарі (що зазвичай відбувається на 5-6 день циклу). Регенерація починається ще до закінчення виділень.
Під час фолікулярної фази яєчника ендометрій піддається проліферації («фаза проліферації»); під час лютеїнової фази яєчника в ендометрії відбувається «фаза секреції».
Десквамація. Менструація. В кінці менструального циклу при відсутності запліднення жовте тіло регресує, а отже до зниження рівня естрогенів приєднується зниження рівня прогестерону.
Таким чином, в день менструації в організмі жінки практично відсутні оваріальні гормони, так як секреція прогестерону припиняється, а секреція естрогенів (якій перешкоджало жовте тіло поки воно було у розквіті) ще не відновилась.
Внаслідок падіння рівня циркулюючих естрогенів та прогестерону відбувається втрата тканинної рідини, вазоконстрикція спіральних артеріол і дистальна ішемія ендометрію. Це призводить до некротичних змін та відторгнення функціонального шару ендометрію. В цей же час також спостерігається збільшення концентрації простагландинів у матці та підвищення скоротливої активності міометрію, а посилений фібриноліз зменшує згортання крові. Нещодавні дослідження показали, що саме зниження прогестерону посилює синтез та метаболізм простагландинів ендометрію.
Базальний шар ендометрію, що кровопостачається прямими артеріями, продовжує забезпечуватися кров'ю та є джерелом для регенерації функціонального шару в наступній фазі циклу.
Якщо ендокринний вплив на ендометрій вже з'ясовано, то паракринні чинники вивчені менше. Відомо, що мефенамінова кислота є інгібітором PG-синтетази та широко застосовується для лікування важких менструальних кровотеч. Вважають, що вона діє за рахунок збільшення співвідношення вазоконстриктора PGF2a до вазодилататора PGE2.
Слід зазначити, що гемостаз в ендометрії матки відрізняється від гемостазу в інших органах, оскільки він не пов'язаний з процесами утворення згортку та фіброзу. Фібріноліз інгібує формування рубцевої тканини. У рідкісних випадках некробіоз тканин та звуження судин не відбуваються належним чином, і в ендометрії можуть розвиватися рубці, які продовжують пригнічувати функцію ендометрію. Ця патологія відома як «синдром Ашермана».
Фаза регенерації. Менструація зазвичай припиняється через 5–8 днів через вазоконстрікцію та регенерацію. Ендометрій регенерує за рахунок епітелію залишків залоз, що збереглися у його базальному шарі (що зазвичай відбувається на 5-6 день циклу). Регенерація починається ще до закінчення виділень, а менструація припиняється, коли закінчилась регенерація ендометрію. В цей момент ендометрій представлений тільки базальним шаром, в якому залишились дістальні відділи маткових залоз.
Регресія жовтого тіла розблоковує ріст чергового фолікулу, отже продукция эстрогенів відновлюється. Під їх впливом в матці активізується регенерація ендометрію. Відновлення ендометрію включає регенерацію залоз, строми та ангіогенез для відновлення судинного русла ендометрія. VEGF і фактор росту фібробластів (FGF), що знаходяться в ендометрії, є потужними ангіогенними агентами. Епідермальний фактор росту (EGF) відповідає за посередництво індукованої естрогеном регенерації залоз і строми. Інші фактори росту, такі як

трансформуючі фактори росту (TGF) та IGF, а також інтерлейкіни, також можуть бути важливими.

Фаза проліферації. Наступною фазою маткового циклу є проліферативна фаза, коли відбувається ріст залоз та строми. Епітелій, що вистилає ендометріальні залози, змінюється від одношарового циліндричного до багаторядного епітелію з частими мітозами. Товщина ендометрію швидко збільшується від 0,5 мм при менструації до 3,5–5 мм в кінці проліферативної фази. Маткові залози в цій фазі ростуть швидко, але залишаються вузькими, прямими і не секретують. Спіральні артерії ростуть та звиваються через їх більш швидкий ріст у порівнянні з клітинами ендометрію.

Як уже згадувалося, *проліферація ендометрія стимулюється естрогенами*, які продукуються фолікулами, що ростуть та дозрівають. Отже, *під час проліферативної фази ендометрія в яєчнику відбувається фолікулярна фаза* - ріст чергового фолікула, який досягає стадії зрілого (третинного, або пухирчастого) до 14-го дня циклу.

Фаза секреції. Після овуляції (як правило, близько 14-го дня) на місці фолікулу, що лопнув, утворюється жовте тіло, що виробляє *прогестерон,* який активує маткові залози, що розпочинають секретувати - спостерігається період ендометріальної секреторної активності.

Зі збільшенням прогестерону інгібується естрогенова проліферація, товщина ендометрію не збільшується далі. В той же час, залози ендометрію стануть більш звивистими, спіральні артерії ростуть, і рідина секретується в залозисті клітини та в просвіт матки. Пізніше в секреторній фазі прогестерон індукує формування тимчасового шару, так званий децидуальний шар (*decidua*), в ендометріальній стромі.

Останні дослідження ендометрію виявили значні зміни клітин ендометрію в період можливої імплантації. Зокрема, апікальні поверхні клітин ендометрію втрачають мікроворсинки та формують куполоподібні вип’ячування - піноподи, які з’являються після 21-22 дня менструального циклу, це прогестеронзалежні зміни, що роблять ендометрій спроможним для імплантації ембріонів.

Безпосередньо перед менструацією можна побачити три окремі шари ендометрію. Базальний шар - це нижній шар ендометрію (25%), який не відторгається під час менструації, саме з його клітин регенерується ендометрій під час менструального циклу. Проміжний шар - спонгіозний (stratum spongiosum) з набряклою стромою і виснаженими залозами. Поверхневий шар (верхня частина 25%) - компактний шар (stratum compactum) з вираженими децидуалізованими стромальними клітинами. Проміжний та поверхневий шари складають функціональний шар, який підлягає значним змінам під час менструального циклу та відторгається під час менструації. При зниженні як естрогену, так і прогестерону, децидуа руйнується, відбувається вазоконстрикція та розслаблення спіральних артерій, ішемія та десквамація зовнішніх шарів ендометрію. Якщо відбулося запліднення ендометрій приймає участь у формуванні плаценти.

Вимірювання оваріального резерву

Жіночий репродуктивний потенціал прямо пропорційний до кількості ооцитів в яєчниках. Їх число зменшується від народження і швидкість цього зменшення прискорюється в середньому після 37 років або в більш ранньому віці при

довготривалому дефіциті гонадотропіну або впливу токсинів, наприклад, хіміотерапії.
Бажано мати можливість кількісно визначити залишкову здатність яєчників у жінок старшого віку або у жінок після проходження лікування, щоб дати прогностичну інформацію та поради пацієнткам та їх лікарям, а також порівняти різні форми лікування.
Дослідження ультразвукових маркерів для розрахунку резерву яєчників включають вимірювання об'єму яєчників, середнього діаметру яєчників і кількості антральних фолікулів. Біохімічні маркери включають FSH, естрадіол, інгібін В, анти-мюллерів гормон (АМН).
АМН продукується в гранульозних клітинах малих фолікулів, що ростуть, та корелює з числом антральних фолікулів і віком. Таким чином, АМН є предиктором менопаузи та маркером оваріального резерву. Рівень АМГ не змінюється у відповідь на гонадотропіни під час менструального циклу. Отже його можна виміряти та порівняти в будь-який день циклу.

Аменорея

Аменорея – відсутність менструацій протягом 6 міс. і більше у жінок віком 16-45 років.
Частота її в популяції серед жінок репродуктивного віку складає приблизно 3,5%, а в структурі порушень репродуктивної системи – 10-15%.

Класифікація

Розрізняють аменорею ***фізіологічну*** (відсутність менструацій до періоду статевого дозрівання, під час вагітності, лактації та у постменопаузі) та ***патологічну***.
Патологічна аменорея є симптомом гінекологічної та екстрагенітальної патології, буває ***первинною*** та ***вторинною***.
Первинна аменорея – відсутність менструацій у віці більше як 16 років.
Вторинна аменорея – відсутність менструацій протягом 6 міс. і більше після періоду регулярних та нерегулярних менструацій. Аменорею вважають вторинною навіть при наявності в анамнезі однієї менструації. Якщо перерва між епізодами кров'янистих виділень складає менше півроку, це вважається гіпоменструальним синдромом, одним з варіантів якого є так звана спаніоменорея, коли менструальні кровотечі настають з частотою 2-3 рази на рік.
Крім того, виділяють ***справжню та несправжню аменорею***. Причинами несправжньої аменореї є атрезія дівочої перетинки, піхви, цервікального каналу, поперечна перетинка піхви. При цьому відбуваються циклічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі та матці, але блокований вихід менструальної крові. Це призводить до накопичення менструальної крові у верхніх відділах репродуктивного тракту з формуванням гематокольпосу і гематометри та супроводжується больовим синдромом.
Патологічна аменорея також класифікується в залежності від рівня ураження певної ланки репродуктивної системи. Відповідно до цього виділяють ***гіпоталамо-гіпофізарну, яєчникову та маткові форми аменореї***, а також аменорею, яка обумовлена патологією наднирників, щитоподібної залози та наявністю екстрагенітальних захворювань.
За рекомендаціями ВООЗ, аменорею класифікують за рівнем гіпофізарних гонадотропінів у крові, виділяючи ***гіпо-, гіпер- та нормогонадотропну аменорею***.

Патологічна аменорея може бути ***абсолютною та відносною***. Абсолютна аменорея пов'язана з дефектом будови статевих органів або є наслідком їх оперативного видалення. Через що менструальна функція не може бути відновлена. При відносній формі – відновлення менструації можливе.

Первинна аменорея

Первинна аменорея зустрічається значно рідше, ніж вторинна, і складає 8-10% у структурі аменореї.

Класифікація. Первинна аменорея частіше поєднується з іншими ознаками затримки статевого розвитку (ЗСР), рідше виникає при збереженні всіх ознак статевого розвитку.

Тому виділяють дві форми первинної аменореї:

- з порушенням статевого розвитку (затримка статевого розвитку, гермафродитизм);
- без порушення статевого розвитку.

I. *Первинна аменорея з порушенням статевого розвитку*:

1. Гіпергонадотропний гіпогонадизм (яєчникова форма ЗСР):
- дисгенезія гонад;
- синдром резистентних яєчників, що розвивається у допубертатному періоді.
2. Гіпогонадотропний гіпогонадизм (центральна форма ЗСР) - функціональні та органічні порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи.
3. Синдром тестикулярної феминізації (несправжній чоловічий гермафродитизм).

II. Первинна аменорея без порушення статевого розвитку:
- аплазія матки(синдром Рокітянського-Кюстнера);
- гінатрезія.

Важливо додати, що у всьому світі **проблемі затримки статевого розвитку** приділяється велике значення, що обумовило виділення ВООЗ цієї патології **в окрему нозологічну форму**.

Недорозвиток або відсутність вторинних статевих ознак у 13-14 років та відсутність менструації у 15 - 16 років слід розглядати як затримку статевого розвитку.

В залежності від первинного рівня ураження репродуктивної системи виділяють *центральну форму* (внаслідок недостатньої гонадотропної стимуляції вторинно виникає яєчникова недостатність) та *яєчникову форму* ЗСР (первинне ураження гонад, що супроводжується підвищенням секреції гонадотропінів). Таким чином, центральні та яєчникові форми ЗСР розглядають як гіпо- та гіпергонадотропні.

Далі зупинимось на найбільш поширених формах первинної аменореї.

Окремі форми первинної аменореї.

Дисгенезія гонад.

Дисгенезію гонад (гіпергонадотропний гіпогонадизм) відносять до яєчникової форми ЗСР. Це найбільш поширена причина первинної аменореї на тлі ЗСР.

В основі виникнення дисгенезії гонад лежить моносомія по Х-хромосомі або мозаіцизм та аберрація однієї з Х-хромосом. Даний стан характеризується відсутністю фолікулярного апарату, що призводить до дефіциту естрогенів та, як наслідок, до підвищення концентрації гонадотропінів у крові.

Клініко-діагностичні критерії.

Тяжкість клінічних симптомів залежить від кількісної та структурної патології статевих хромосом та відсоткового співвідношення нормальних та аберрантних клонів, що визначає виділення клінічних форм дисгенезії гонад (ДГ).

• *Типова форма ДГ* – синдром Шерешевського-Тернера (45,ХО) характеризується:

- фенотип Шерешевського-Тернера - низький ріст, широка та коротка шия, шкірні складки, що йдуть від соскоподібного до акроміального відростку, мікрогнатія, високе піднебіння, низько розташовані вушні раковини, численні пігментні плями на шкірі, широко розставлені соски молочних залоз, вальгусна деформація ліктьового суглобу;
- виражений генітальний інфантилізм;
- первинна аменорея;
- аномалії прикусу;
- косоокість;
- щитоподібна грудна клітка;
- крилоподібні лопатки;
- вади розвитку нирок та серцево-судинної системи;
- гонади у вигляді тонких сполучнотканинних тяжів.

• При *чистій формі ДГ* (46,ХХ чи 46,ХУ – синдром Свайєра) має місце звичайний зріст, відсутність соматичних вад розвитку, євнухоподібний чи інтерсексуальний фенотип при синдромі Свайєра, недорозвиток вторинних статевих ознак, гіпоплазія гонад.

• Змішана форма ДГ (45,ХО/46,ХУ):
- клінічна картина характеризується варіабельністю проявів;
- вторинні статеві ознаки недорозвинені;
- матка гіпопластична;
- асиметрія гонад (з одного боку фіброзний тяж, з іншого – недорозвинені елементи тестікул).

• *Стерта форма ДГ* (мозаіцизм 45,ХО/46,ХХ) характеризується варіабельністю клінічних ознак, тяжкість яких визначається відсотковим співвідношенням нормального та аберрантного клітинних клонів. У хворих рідше відмічається низький зріст, можливе настання менархе в нормальні терміни та спонтанний (але не повний) розвиток вторинних статевих ознак.

При дослідженні гормонального статусу при всіх формах визначаються високі концентрації у плазмі крові гонадотропінів та зниження естрадіолу.

Лікування. Терапія ДГ залежить від наявності у каріотипі У-хромосоми. У зв’язку з високим ризиком малігнізації гонад при наявності У-хромосоми необхідне їх оперативне вилучення. До 30-річного віку злоякісні пухлини (гонадобластома, дісгермінома) розвиваються з тестикулярних клітинних елементів більше ніж у 70% випадків, тому видалення дісгенетичних гонад в пубертатному віці в усіх хворих, що мають в каріотипі Y-хромосому, обов'язково. За відсутності у каріотипі У-хромосоми чи після оперативного вилучення гонад при наявності У-хромосоми проводиться замісна гормональна терапія (ЗГТ), спрямована на фемінізацію, зниження рівня гонадотропінів, циклічні зміни в ендометрії з менструальноподібною реакцією, профілактика естрогендефіцитних станів, соціальна адаптація. Для досягнення вагітності проводять програму екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) з донацією ооцитів.

Синдром резистентних яєчників, що розвивається у допубертатному періоді (гіпергонадотропний гіпогонадизм) відносять до яєчникової форми ЗСР.

Розвивається у хворих з нормальним каріотипом. Проявляється гіпоестрогенією, первинною аменореєю та статевим інфантилізмом. При цьому захворюванні

морфологічно повноцінні яєчники не відповідають на ендогенну гонадотропну стимуляцію, що веде до гіперсекреції гонадотропінів.

Гіпогонадотропний гіпогонадизм відносять до центральної форми ЗСР, що супроводжується дефіцитом естрогенів та первинною, рідше вторинною аменореєю.

Найбільш частими причинами даного захворювання є генетичні фактори (вроджений гіпогонадотропний гіпогонадизм) та неблагоприємні екзогенні фактори (набутий гіпогонадотропний гіпогонадизм при інфекційно-токсичних захворюваннях, пухлинах гіпофізу, нервовій анорексії, зниженні маси тіла, значних фізичних навантаженнях). У виникненні даної патології можуть мати значення асфіксія та пологова травма новонароджених.

Розрізняють гіпогонадотропний гіпогонадизм гіпоталамічного та гіпофізарного ґенезу.

В основі гіпогонадотропного гіпогонадизму гіпоталамічного ґенезу лежить порушення утворення ГЛ, що призводить до пригнічення вироблення гонадотропінів гіпофізом та супроводжується відсутністю росту фолікулів і ановуляцією. Гіпогонадотропний гіпогонадизм гіпофізарного ґенезу характеризується порушенням виділення гонадотропних гормонів.

Клініко-діагностичні критерії.

- аменорея первинна, рідше вторинна;
- євнухоподібний тип тілобудови;
- недорозвиток вторинних статевих ознак;
- гіпоплазія зовнішніх та внутрішніх статевих органів;
- низькі концентрації в плазмі крові ФСГ та ЛГ, E_2;
- внаслідок низької естрогенової насиченості відмічається негативна прогестеронова проба, негативна проба з кломіфеном;
- позитивна гормональна проба з естрогенами та гестагенами;
- позитивна проба з ГЛ при гіпоталамічному рівні ураження; негативна проба при гіпофізарному гіпогонадотропному гіпогонадизмі.

Лікування. Лікування залежить від причини, що викликала ЗСР.

При пухлинах гіпофізу – лікування хірургічне.

При всіх формах ЗСР терапія повинна бути комплексною, направленою на нормалізацію функції діенцефальної ділянки (при відповідних показаннях лікування проводиться разом з невропатологом, психоневрологом). Рекомендується загальнозміцнююча циклічна вітамінотерапія, фізіотерапія. При не різко виражених формах ЗСР зазначеного лікування звичайно буває достатньо для нормалізації менструального циклу. При вираженій формі ЗСР, що проявляється недорозвитком чи відсутністю вторинних статевих ознак, показана гормонотерапія.

Несправжній чоловічий гермафродитизм (тестикулярна фемінізація, синдром Морріса). При цій патології відмічається вроджена відсутність ферменту 5α-редуктази, що перетворює тестостерон у дегідротестостерон (найбільш активний андроген).

Клініко-діагностичні критерії.

У пацієнтів відсутні рецептори андрогенів у тканинах-мішенях. Каріотип – 46,ХУ.

Статевий хроматин - негативний.

Наявність У-хромосоми обумовлює розвиток анатомічно правильно сформованих чоловічих гонад - тестикул, гормональна секреція яких неповноцінна. Тестікули

розташовуються частіше в пахових каналах, у їх зовнішніх отворів або в розщепленій мошонці. Оскільки рецептори естрогенів у даних пацієнтів збережені, відбувається повна фемінізація під впливом невеликої кількості естрогенів, які синтезуються в чоловічому організмі, зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом (рівень екскреції естрогенів наближається до жіночої норми). Вторинні статеві ознаки недорозвинені. Відсутність похідних мюллерових структур - матки, труб, верхньої частини піхви. Внутрішні геніталії - придаток яєчка, сім'явивідна протока, семенні пухирці (передміхурова залоза відсутня). Зовнішні геніталії - жіночої будови, іноді з гіпертрофією клітора і сліпою піхвою (досить глибокою або короткою).

Діагноз тестикулярної фемінізації підтверджується за допомогою генетичних методів та ультразвукового дослідження.

Лікування. Обов'язковим етапом лікування є вилучення неповноцінних тестикул, оскільки вони являють потенційну небезпеку розвитку злоякісних пухлин. Крім того, проводиться корекція зовнішніх статевих органів, зокрема видалення клітора, розсікання зовнішньої стінки урогенітального синусу, кольпопоез.

Синдром Майєра-Рокітянського-Кюстнера – моногенна мутація при генотипі 46,XX.

Клініко-діагностичні критерії:

- аплазія матки з аплазією піхви;
- нормальний фолікулогенез, овуляція та утворення жовтих тіл в яєчниках;
- первинна аменорея (маткова форма);
- вади розвитку сечовивідної системи (відмічається у 40% пацієнток). Діагноз встановлюється за допомогою гінекологічного, ультразвукового дослідження, генетичного консультування та ендоскопічних методів діагностики.

Лікування. Відновлення менструальної функції неможливе. Для забезпечення сексуального життя проводиться операція кольпопоезу.

Атрезія дівочої пліви або частини піхви також може бути причиною первинної аменореї при наявності жіночого фено- і каріотипу. Дана вада розвитку виникає в результаті порушення каналізації нижнього відділу урогенітального синусу в період внутрішньоутробного розвитку. Причини вивчені недостатньо. Пацієнтки скаржаться тільки на циклічну біль внизу живота, пов'язану з порушенням відтоку менструальної крові і формуванням гематокольпоса, скупченням крові в матці і трубах. При несвоєчасній корекції цієї вади можливий ризик розвитку зовнішнього ендометріозу в результаті ретроградної менструації.

Лікування відносної форми первинної аменореї.

Мета лікування – створення штучного менструального циклу для кращої реабілітації хворої при неможливості відновлення спонтанних менструацій. Лікування важливо почати в період статевого дозрівання, оскільки саме в цьому віці можна досягти максимального фемінізуючого ефекту. Призначають ЗГТ, спрямовану на:

- фемінізацію фігури, формування вторинних статевих ознак;
- циклічні зміни в ендометрії з менструальноподібною реакцією;
- профілактику естрогендефіцитних станів (остеопороз, метаболічні порушення, серцево-судинні захворювання);
- соціальну адаптацію.

Спочатку протягом 4-6 міс. проводять безперервну терапію естрогенами. З цією

метою per os призначають етинілестрадіол (мікрофоллін) по 0,05 мг/добу або натуральні естрогени – естрадіолу валерат (прогінова) по 2 мг/ добу, естрадіол (естроферм) по 2 мг/добу. Можливе застосування трансдермального пластиру, що містить естрадіол (клімара®, дерместріл®).

Тривалість лікування естрогенами залежить від гормональної насиченості, яка визначається рівнем у крові статевих гормонів. Тільки при досягненні певного рівня естрогенів показана подальша циклічна терапія естрогенами та гестагенами. Перевагу слід надавати натуральним естрогенам, які призначають протягом 21 дня. Гестагени призначають з 16-го по 25-й день умовного менструального циклу: утрожестан (мікронізований прогестерон) - по 200 мг/ добу, дуфастон® (дидрогестерон) - по 20 мг/добу, норколут® - по 5-10 мг/добу. У віці старше 25 років можна призначити комбіновані оральні контрацептиви, переважно трифазні, що імітують фізіологічні коливання гормонів яєчників в організмі (три-регол, трізістон, тріквілар®). Після 35 років можливе застосування комбінованих естроген-гестагенних препаратів, що використовуються для замісної гормонотерапії в періменопаузальному періоді (дивіна®, циклопрогінова, фемостон®). Гормонотерапію проводять тривалий час – до настання менопаузи, тому кожні півроку бажано робити перерву на 1-2 міс. з призначенням гепатопротекторів, вітамінів.

Вторинна аменорея

Вторинна аменорея виникає після періоду нормального чи порушеного менструального циклу та складає до 75% у структурі аменореї.

Ця форма аменореї не супроводжується порушенням статевого розвитку.

В залежності від рівня ураження репродуктивної системи розрізняють гіпоталамічну, гіпофізарну, яєчникову та маткову форму вторинної аменореї.

Класифікація:

1. *Гіпоталамічна аменорея*:
- психогенна аменорея;
- аменорея на тлі втрати маси тіла;
- синдром Кіарі-Фроммеля – аменорея і галакторея, що виникає як ускладнення післяпологового періоду, часто після патологічних пологів та вагітності, яка протікає патологічно;
- синдром Форбса-Олбрайта – аменорея і галакторея, як наслідок психогенної травми, пухлини гіпоталамо-гіпофізарної області, а також після прийому деяких лікарських засобів, а саме гормональних контрацептивів, нейролептиків, гіпотензивних та антигістамінних засобів у жінок, що не народжували.

2. *Гіпофізарна аменорея* найбільш часто зустрічається при наступній патології:
- синдром Шихана (післяпологовий гіпопітуїтризм);
- аменорея на тлі гіперпролактинемії (як наслідок мікро- або макроаденоми гіпофізу);
- синдром Морфана (спадкове захворювання, що передається за домінантним типом);
- хвороба Іценко-Кушинга.

3. *Яєчникова аменорея:*
- синдром резистентних яєчників;
- синдром виснаження яєчників.

4. *Маткова форма вторинної аменореї*:

- синдром Ашермана (наявність внутрішньоматкових синехій);
- стеноз цервікального каналу.

Окремі форми вторинної аменореї.

Психогенная аменорея – аменорея, викликана стресом, – відноситься до типової гіпоталамічної аменореї. У результаті психічного стресу блокується секреція ГнРГ і, відповідно, ЛГ та при нормальній секреції ФСГ фолікул не дозріває і не відбувається овуляція. У матці відсутні циклічні зміни, виникає аменорея. Виділяють аменорею воєнного часу та несправжню вагітність (найбільш яскравий прояв психогенної аменореї).

Діагностика не представляє складнощів, оскільки аменорея пов'язана зі стресовою ситуацією.

Лікування – усунення стресового чинника та зниження реакції на нього за допомогою психотерапії та «малих» транквілізаторів. При тривалій аменореї показано застосування ЗГТ естрогенами та гестагенами.

Аменорея на тлі втрати маси тіла. У структурі вторинної аменореї серед підлітків складає до 25%.

Ця форма аменореї є результатом гіпоталамічної дисфункції. Через пригнічення ритмічної секреції гонадоліберинів знижується синтез гонадотропінів та, як наслідок, естрогенів. Як відомо, у жировій тканині відбувається ароматизація андрогенів в естрогени. При зниженні об’єму жирової тканини також знижується кількість андрогенів, що підлягають ароматизації. Внаслідок зміни метаболізму естрогенів, замість активної форми естрогенів, естрадіолу, утворюється катехолестроген, що не має прямої естрогенової активності. Катехолестроген конкурує з катехоламінами за фермент катехолортометилтрансферазу, при цьому катехолестрогени мають більшу спорідненість до цього ферменту. Це призводить до сповільнення метаболізму катехоламінів, зокрема збільшується кількість ДА, який здійснює інгібуючий вплив на ритмічну секрецію ГЛ та призводить до зниження синтезу естрогенів. У результаті гіпоестрогенії зменшується розміри та об’єм молочних залоз, матки та яєчників. Остеопороз, що розвивається, призводить до зниження кісткової маси та підвищує частоту спонтанних переломів кісток.

Клініко-діагностичні критерії. При втраті маси тіла на 5-18% різко припиняються менструації, без періоду олігоменореї. На тлі втрати маси тіла, яка продовжується, наростають симптоми голодування – брадикардія, гіпотонія, гіпоглікемія, гіпотермія, гастрит, закрепи. У подальшому розвивається кахексія з повною втратою апетиту та огидою до їжі.

Характерними ознаками цієї патології є дотримання дієти, сильний страх перед збільшенням маси тіла чи ожирінням, незважаючи на нестачу ваги.

Лікування таких хворих доцільно проводити гінекологу разом з психотерапевтом. Призначають повноцінне, дрібними порціями харчування, вітаміни, седативні засоби. Ефективним є призначення малих нейролептиків протягом 2-4 тижнів. Поновлення менструального циклу можливе лише після нормалізації маси тіла і припинення прийому психотропних препаратів. Слід пам’ятати, що останні пригнічують гонадотропну функцію гіпофізу. За відсутності ефекту призначають гормональну терапію комбінованими оральними контрацептивами (КОК) протягом 2-3 циклів.

Синдром резистентних яєчників – комплекс патологічних симптомів, що виникають у жінок молодше 35 років та характеризується аменореєю (первинною

чи вторинною), безпліддям, нормальним розвитком вторинних статевих ознак, мікро- та макроскопічно незміненими яєчниками з високим рівнем гонадотропінів. Слід додати, що при розвитку у допубертатному періоді, синдром резистентних яєчників супроводжується гіпоестрогенією та статевим інфантилізмом.

В основі розвитку синдрому резистентних яєчників лежить порушення зв'язування гонадотропінів з їх рецепторами в яєчниках. У результаті порушується фолікулогенез, що призводить до гіпоестрогенії, яка за механізмом зворотного зв'язку викликає підвищення рівня гонадотропінів.

Класифікація. Розрізняють вроджений (генетично обумовлена поломка рецепторного апарату) та набутий синдром (викликаний ятрогенними причинами, зокрема радіорентгенотерапією, прийомом цитотоксичних препаратів, імунодепресантів, оперативними втручаннями на яєчниках, туберкульозним ураженням яєчників та ін.).

Клініко-діагностичні критерії:

- жінки репродуктивного віку з правильною тілобудовою, добре вираженими вторинними статевими ознаками;
- аменорея первинна (у випадку розвитку синдрому у допубертатному періоді) чи вторинна (через 5-10 років після своєчасного менархе);
- епізодичні приливи та менструальноподібні виділення;
- зниження E_2 чи підвищення ФСГ та ЛГ у плазмі крові;
- перша проба з прогестероном позитивна, але у подальшому – негативна;
- позитивна циклічна гормональна проба;
- гіпоплазія матки, нормальні чи зменшені розміри яєчників, наявність примордіальних та преантральних фолікулів.

Лікування. Лікування хворих з синдромом резистентних яєчників дуже складне, що передусім обумовлено недокінця з'ясованою етіологією та патогенезом. Замісна гормональна терапія, нажаль, лише у деяких випадках дає позитивний результат. До того ж дані про ефективність лікування хворих з синдромом резистентних яєчників гонадотропінами є також суперечливими.

Синдром виснаження яєчників – комплекс патологічних симптомів (аменорея, безпліддя, приливи жару, підвищена пітливість та ін.), що виникає у молодих жінок, у яких у минулому були нормальні менструальна та репродуктивна функції.

Синдром виснаження яєчників може бути викликаний генетичними факторами, що призводять до утворення яєчників з дефіцитом фолікулярного апарату, а також виникати в результаті неблагоприємних екзогенних впливів (стрес, інтоксикації, вірусні інфекції та ін.), які на тлі генетичної схильності можуть призвести до атрезії фолікулярного апарату. Гіпоестрогенія, яка виникає, за механізмом негативного зворотного зв'язку призводить до підвищення рівнів ФСГ та ЛГ.

Клініко-діагностичні критерії.

- жіночий фенотип, правильна тілобудова;
- своєчасне менархе;
- аменорея після періоду регулярної менструальної та репродуктивної функції;
- комплекс симптомів, що характерні для клімактеричного синдрому (виражені приливи, пітливість, сухість у вагіні, атрофічні вульвовагініти, зниження лібідо та ін.);
- гіпоплазія матки та яєчників, відсутність фолікулярного апарату при ультразвуковому дослідженні;

- різке підвищення концентрації ФСГ, ЛГ та зниження E_2 у плазмі крові.

Лікування. Жінкам з синдромом виснаження яєчників слід обов'язково призначати замісну гормональну терапію до віку природної менопаузи. Перевагу надають препаратам, які містять естрогени та гестагени. Проводиться профілактика естрогендефіцитних станів. Для досягнення вагітності після 3-6 міс. підготовчої терапії препаратами ЗГТ застосовується програма ЕКЗ з донацією ооцитів.

Синдром Ашермана (внутрішньоматкові синехії) виникає внаслідок частих, грубих вишкрібань стінок матки чи ендометритів.

Клініко-діагностичні критерії:

- вторинна аменорея;
- вишкрібання стінок матки, ендометрити в анамнезі;
- відсутність циклічного болю на відміну від атрезії цервікального каналу;
- дані трансвагінальної ехографії дозволяють запідозрити внутрішньоматкові синехії;
- рівень статевих та гонадотропних гормонів – у межах норми, тому цю форму аменореї називають нормогонадотропною;
- негативна проба з естрогенами та гестогенами;
- при гістероскопії та гістеросальпінгографії виявляється типова картина внутрішньоматкових синехій.

Лікування. Лікування хірургічне, полягає у розсіканні зрощень при гістерорезектоскопії. При підозрі на інфекційний ґенез синдрому Ашермана (за даними анамнезу) проводиться вишкрібання слизової матки з наступним бактеріологічним та мікробіологічним дослідженням. Після розсікання синехій проводиться антибактеріальна терапія і протягом 3 міс. циклічна гормональна терапія: естрогени з 5-го по 15-й день циклу, гестагени з 16-го по 26-й день циклу. Комбіновані оральні контрацептиви застосовувати не слід, тому що вони перешкоджають проліферації ендометрія.

Алгоритм клініко-лабораторного обстеження для визначення рівня ураження в системі гіпоталамус - гіпофіз - яєчники - органи-мішені.

Перший етап – визначення в крові рівня ПРЛ та ТТГ, оглядова рентгенографія черепа та турецького сідла. Виявлення гіперпролактинемії означає, що діагностичний пошук закінчений вже на першому етапі. На цьому ж етапі можливе виявлення прихованого гіпотиреозу, при якому рівень Т3 і Т4 може залишатися в межах норми, що підтримується підвищеним синтезом ТТГ, а єдиним клінічним проявом захворювання є аменорея. Курс замісної терапії швидко відновлює менструальний цикл і навіть сприяє овуляції.

Другий етап – проба з гестагенами. Протягом 6 днів внутрішньом'язово вводять по 1 мл 1% прогестерону (або протягом 10 днів застосовують таблетовані гестагенні препарати – дуфастон® по 10-20 мг/добу, утрожестан по 100-200 мг/добу, норколут по 5 мг/добу). *Проба оцінюється як позитивна* при появі через 2-4 дні після введення препарату менструальної кровотечі, що виключає матковий варіант аменореї та вказує на недостатній гестагенний вплив на ендометрій. *Негативна проба* (менструальноподібна реакція відсутня) свідчить про естрогенну недостатність або маткову форму аменореї.

При негативному результаті проводять ***пробу з естрогенами й гестагенами***. Послідовно застосовують, наприклад, мікрофолін по 0,1 мг протягом 10-14 днів,

потім по 1 мл 1% прогестерону протягом 6 днів. Цю пробу можна проводити з комбінованими естроген-гестагенними препаратами (контрацептивами або препаратами для ЗГТ). Препарати застосовують за звичайною 21-денною схемою. *Негативна реакція* свідчить про наявність органічної зміни ендометрія, тобто про маткову форму аменореї або про відсутність матки. У таких хворих діагностичний пошук закінчений на II етапі. Подальше обстеження проводять з метою встановлення нозологічного діагнозу (синдром Ашермана, туберкульоз ендометрія). *Позитивна проба* вказує на початкову естрогенну недостатність, тобто на зниження функції яєчників без встановлення її причини. Для цього проводять III етап діагностичного пошуку, завданням якого є диференціальна діагностика аменореї гонадного та центрального ґенезу.

Третій етап – визначення концентрації гонадотропінів у крові. Підвищення рівня ЛГ та ФСГ свідчить про гонадну або гіпергонадотропну аменорею, зниження рівня цих гормонів – про гіпогонадотропну аменорею центрального ґенезу.

Для уточнення стану фолікулярного апарату яєчників проводять *пробу з гонадотропінами*. Гонадотропні препарати (пергонал, меногон та ін.), що містять ФСГ та ЛГ у дозі 75 МО, вводять внутрішньом'язово щодня або через день протягом 7-10 днів під контролем вмісту естрадіолу в крові і щоденного УЗ-моніторингу з вимірюванням діаметра домінантних фолікулів і товщини ендометрія. *Позитивна проба* (збільшення розмірів фолікулів і досягнення ними преовуляторних розмірів, а також підвищення вмісту естрадіолу в крові до преовуляторних значень) свідчить про гіпоталамо-гіпофізарний рівень ураження та збереження функціональної активності яєчників, *негативна* – про ураження на рівні яєчників.

Ця проба не диференціює гіпоталамічний та гіпофізарний рівні ураження, тому для диференціальної діагностики гіпоталамічного або гіпофізарного ґенезу аменореї проводять *пробу з гонадоліберином* – визначають рівень ЛГ та ФСГ через 60-90хв після внутрішньовенного введення 200-500 мкг гонадоліберину. У нормі відбувається 3-5-кратне підвищення в крові рівня ЛГ та меншою мірою ФСГ, що вказує на збережену функцію передньої долі гіпофізу. Відсутність реакції свідчить про первинне ураження гіпоталамусу.