

©Б.М. Бегош, Б.О. Ониськів, Г.В. Колочун

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет, імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,  
Тернопільська міська клінічна лікарня №2*

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК. Було обстежено 105 жінок у віці від 19 до 38 років. Першу групу склали 33 пацієнтки з ановуляторною формою порушення репродуктивної системи, другу групу склали 37 пацієнток з порушенням репродуктивної системи у вигляді недостатності лютеїнової фази. Контрольну групу склали 35 умовно здорових жінок. Виявлено, що проведення індивідуальної гормональної корекції в обох групах сприяло зменшенню клінічних проявів андрогензалежної дермопатії, нормалізації менструальної функції і стійкому відновленню репродуктивної функції.

ОЦЕНКА ЭФЕКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН. Было обследовано 105 женщин в возрасте от 19 до 38 лет. Первую группу составили 33 пациентки с ановуляторной формой нарушения репродуктивной системы, вторую группу составили 37 пациенток с нарушением репродуктивной системы в виде недостаточности лютеиновой фазы. Контрольную группу составили 35 условно здоровых женщин. Выявлено, что проведение индивидуальной гормональной коррекции в обеих группах способствовало уменьшению клинических проявлений андрогензависимых дермопатий, нормализации менструальной функции и устойчивому восстановлению репродуктивной функции.

EVALUATION OF THE INDIVIDUAL HORMONAL CORRECTION OF THE VIOLATIONS FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM. Were surveyed 105 women aged 19 to 38 years old. First group consisted of 33 patients with anovulatory form of reproductive disorders, second group consisted of 37 patients with disorders of the reproductive system in the form of luteal phase deficiency. The control group consisted of 35 apparently healthy women. Revealed that the conduct of individual hormonal correction in both groups helped reduce the clinical manifestations of androgen dermopathy, normalization of menstrual function and sustainable recovery of reproductive function.

**Ключові слова:** вагітність, ускладнення, непліддя, гіперандрогенія, профілактика

**Ключевые слова:** беременность, осложнения, бесплодие, гиперандрогения, профилактика

**Keywords:** pregnancy complications, infertility, hyperandrogenia, prevention

**ВСТУП.** Безпліддя в суспільстві є не тільки медичною патологією, а також соціальним явищем, яке негативно впливає не лише на демографічні показники але, нерідко, є причиною сімейних негараздів, психологічного дискомфорту і зниження соціальної активності подружжя [2].

Показники безпліддя в світі коливаються в широких межах (9-29 %), показник 15 % і вище є демографічно небезпечним [5]. За даними ВООЗ, жіноча неплідність складає 50 %, чоловіча - 35 %, поєднана - 15 % [4]. В Україні показник непліддя за зверненням жінок в гінекологічні заклади сягає 29,1 %. За іншими даними, показник коливається в межах 15-20 %.

В Європі переважає первинна неплідність (69-73 %), зумовлена низькою часткою абортів та інфекцій, які передаються статевим шляхом, високим соціально-економічним рівнем і кваліфікованою медичною допомогою. За даними вітчизняних авторів [1,3], первинне та вторинне непліддя становлять 47 % та 52 % відповідно. Серед причин первинного непліддя домінує гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова недостатність та пов'язані з нею овуляторні зміни, які часто проявляються порушенням менструального циклу [4,5]. Стійка ановуляція, відсутність адекватної корекції порушень менструального циклу призводять до розвитку ендокриннозалежних гінекологічних захворювань, одним з проявів яких є первинна неплідність.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності впливу індивідуальної гормональної корекції на стан репродуктивної системи у жінок з недостатністю лютеїнової фази та ановуляцією.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 105 жінок, включаючи групу контролю, у віці від 19 до 38 років, з яких 70 пацієнток було залучено у дослідження.

Критерії включення:

- клінічні ознаки гіперандрогенії (ГА) - андрогензалежна дермопатія (гірсутизм, акне, себорея, alopecia);
- лабораторні ознаки ГА - оцінка всіх метаболітів андрогенів з підвищеною стероїдною активністю (тестостерон загальний, тестостерон вільний, андростендіон і дигідротестостерон);

- виявлення поєднаної форми ГА, яка має ознаки, як наднирковозалозної ГА (підвищення ДЕА-с, 17-ОНР і зниження кортизолу), так і яєчникової ГА (ЛГ > 10 МО/мл, ЛГ/ФСГ > 2, об'єм яєчників > 9 см<sup>3</sup>, опсоменорея і первинне безпліддя).

Критеріями виключення з дослідження: порушення функції щитовидної залози, гіперпролактинемія, хвороба Іценко-Кушинга, важкі екстрагенітальні захворювання, що призводять до порушення гормонального гомеостазу, гормонально активні андроген продукуючі пухлини яєчників і надниркових залоз, патологія системи гемостазу (спадкові і набуті форми тромбозів).

Хворі залежно від форми (недостатність лютеїнової фази (НЛФ) і ановуляція) порушення репродуктивної системи при ГА поєданого походження, заздалегідь були розподілені на дві клінічні групи:

1 група - 33 пацієнтки у віці від 19 до 37 років, була представлена ановуляторною формою порушення репродуктивної системи (нерегулярний менструальний цикл <21 або >35 днів); товщина ендометрію менше 6 мм або більше 12 мм; відсутність жовтого тіла в яєчниках і концентрація прогестерону менше 15,9 нмоль/л.

2 група - 37 пацієнток у віці від 20 до 38 років з порушенням репродуктивної системи у вигляді НЛФ (менструальний цикл 21-26 днів, тривалість фази жовтого тіла менше 10 днів, але УЗД товщина ендометрія < 10 мм і розміри жовтого тіла < 20 мм на 21-23 день циклу, концентрація прогестерону більше 16 нмоль/л, але менше 30 нмоль/л).

Контрольну групу склали 35 умовно здорових жінок репродуктивного періоду від 18 до 39 років з регулярним овуляторним менструальним циклом тривалістю 28-30 днів і відсутністю ознак ГА.

Вивчався анамнез, оцінювали антропометричні дані: зріст і масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ), окружність стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, обвід грудної клітини; ступінь вираження гірсутизму оцінювали за шкалою Ferriman-Gallwey.

При об'єктивному обстеженні проводили огляд шкірних покривів, огляд і пальпацію молочних залоз з визначенням характеру виділення з сосків.

Проводили гінекологічне обстеження, УЗД, вивчалась менструальна функція.

За даними гінекологічного анамнезу у пацієнток в обох групах найчастіше зустрічалися інфекційні захворювання органів малого тазу 14 (42,4 %) і 15 (40,5 %), серед яких частіше діагностувалися мікстинфекція: хламідіоз, уреаплазмоз, мікоплазмоз і трихомоніаз, а також фонові захворювання шийки матки (ерозія шийки матки). З приводу запальних процесів більшість пацієнток в амбулаторних умовах, отримувала антибактеріальне і протизапальне лікування.

Оцінку гормонального спектру проводили в динаміці менструального циклу на 5-7 і 21-23 день. Визначалися рівні секретії пептидних (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину (Прл)) і стероїдних статевих гормонів (естрадіолу (Е2), прогестерону (Р), тестостерону загального (Тзаг) і вільного (Твіль), дигідротестостерону (ДГТ), андростендіону (Ан), 17-гідроксипрогестерону (17-ОНР), дегідроепіандростерон-сульфату (ДЕА-804), кортизолу (К), глобулінзв'язуючі статеві гормони (ГЗСГ)). Окрім визначення кількісних показників перерахованих гормонів враховувалися якісні показники співвідношення ЛГ/ФСГ, Р/Е2, Тзаг./Е2, ДГТ/Е2, Е2/Твіль. Для виключення патології щитовидної залози проводилося визначення рівня тиреоїдних гормонів крові (ТТГ, Тз вільний, Т4 вільний). Визначення гормонів в сироватці крові проводили згідно загальноприйнятих методик [6].

Відповідно до результатів УЗД і гормонального дослідження периферичної крові у пацієнток визначалися форми порушення репродуктивної функції: недостатність лютеїнової фази (НЛФ) і ановуляція. По

рівню Е2 в периферичній крові на 21-23 день циклу визначали гормональні критерії типу порушення репродуктивної системи: Е2<350 нмоль/л - гіпоестрогенний, Е2 >750 нмоль/л - гіперестрогенний, при концентрації Е2 - 350-750 нмоль/л і 16<Р<30 нмоль/л - нормоестрогенний або гіпопрогестероновий.

Відповідно, розподіл в клінічних групах, до лікування було наступним:

1 група (ановуляція) - нормоестрогенна - 25 (75,6 %), гіперестрогенна - 5 (15,2 %), гіпоестрогенна-3 (9,1 %);

2 група з НЛФ: гіпопрогестеронова - 27 (72,9 %), гіперестрогенна - 7 (18,9 %), гіпоестрогенна - 3 (8,1 %)

3 метою корекції порушень менструальної і генеративної функції, а також першим етапом стимуляції овуляції проводили терапію комбінованими оральними контрацептивами, у складі яких гестагени, що володіють антиандрогенним ефектом: дієногест і дроспіренон – Жанін і Джаз.

До складу Жаніна входить унікальний за структурою та механізмом дії прогестинний компонент - дієногест, максимально подібний за властивостями до натурального жіночого гормону прогестерону, що володіє антиандрогенною активністю і практично не впливає на метаболізм ліпідів. Дроспіренон (входить до складу Джаз) - прогестаген IV покоління, похідне спіронолактону, що надає йому антиандрогенного та антимінералокортикоїдного ефекту. Завдяки цьому зменшуються тяжкість вугрового висипу, себореї та гірсутизму.

Препаратом вибору для зменшення проявів андрогензалежної дермопатії і корекції гормональних порушень є дексаметазон в терапевтичній дозі 0,125 - 0,5 мг. Дозування препарату підбирали індивідуально, залежно від ступеня вираження клінічних 17-КС в сечі.

Хворим з надлишковою масою тіла було рекомендовано раціональне харчування (гіпокалорійна, багата вітамінами і мікроелементами дієта), прийом їжі не менше 4-5 разів на добу, малими порціями, а також розширення фізичного навантаження (фітнес, йога).

Контрольне обстеження пацієнток проводили через 1-3-6 місяців на фоні проведеного лікування.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Основною мотивацією звернення пацієнток з ПГА з'явилися скарги на косметичні проблеми (гірсутизм, акне і ін.), які значною мірою посилювали соціально-психологічні і міжособові стосунки, нерідко викликаючи стан депресії, зниження якості життя, а також порушення менструальної функції та безпліддя. При дослідженні спермограми чоловіка або постійного статевого партнера визначений стан нормоспермії.

Під нашим спостереженням знаходилось 105 пацієнток, включаючи групу контролю (35 пацієнток), у віці від 19 до 38 років, з яких 70 пацієнток (1 і 2 групи) мали ознаки андроген залежної дермопатії (гірсутизм, акне), порушення менструальної і генеративної функції. Усім було проведено повне клініко-лабораторне обстеження.

Провідними клінічними симптомами, які виявлені у хворих з ПГА, з'явилися виражені клінічні прояви ГА - андроген залежної дермопатії (акне і гірсутизм). При уточненні часу виникнення гірсутизму, більшість опи-

## Акушерство та гінекологія

таних хворих відзначали надлишкове зростання термінального волосся приблизно з моменту менархе, крім того, тривалість захворювання позитивно корелювала з віком. Середні показники гірсутного числа в другій групі суттєво не відрізнялися від таких у першій групі. При цьому акне виявлене в 43,2 % і 29,3 % спостережень (у групі контролю акне не виявлене). Значна частина пацієток другої групи відзначала зміни стану шкіри в динаміці менструального циклу, з погіршенням її стану в I фазу циклу і за 2-3 дні до передбачуваної менструації.

При аналізі генеративної функції звертає на себе увагу той факт, що більшість обстежених пацієток першої клінічної групи з ПГА пред'являли скарги на безпліддя - 72,7 %, при цьому переважно первинне - 21 (63,6 %). Кількість вагітностей в анамнезі 9 (27,3 %), лише 5 вагітностей закінчилися своєчасними пологоми. Частота репродуктивних втрат в першій групі склала 12,1 %, при цьому у всіх пацієток даної групи відбулось мимовільне переривання вагітності в терміні до 12 тижнів, що є характерним для пацієток з початковими ендокринопатіями [5].

Найсприятливіше функціонування репродуктивної системи відмічено у жінок другої групи з НЛФ. Кількість вагітностей склала - 18 (48,7 %), закінчилися своєчасними пологоми лише 7 (18,9 %). Уданій групі репродуктивні втрати склали 32,4 %, з них на частку мимовільного переривання вагітності терміном до 12 тижнів припало - 24,3 %, артифіційних абортів - 5,4 % і синдрому втрати плода - 2,7 %. Первинним безпліддям страждали 13 (35,1 %) жінок.

Дослідження репродуктивної системи у пацієток з ПГА дозволило визначити форму і тип наявних порушень [6]. При оцінці стану репродуктивної системи враховували результати гінекологічного огляду, дані гормонального статусу. За результатами гінекологічного огляду достовірних відмінностей не виявлено.

Найсуттєвішими показниками, які необхідні для проведення адекватної оцінки стану і корекції порушень репродуктивної системи при ГА поєднаного ге-

незу, є дані оцінки рівнів основних андрогенів: тестостерону загального, тестостерону вільного, андростендіону і активного метаболіта - дигідротестостерону. Стартовий рівень перерахованих андрогенів в плазмі крові у пацієток з ПГА перевищував нормативні показники жінок репродуктивного віку і достовірно відрізнявся від даних контрольної групи. Як відомо, основними андрогенами надниркових залоз є дегідроепіандростерон і його сульфат (ДЕА-с) і 17-гідроксипрогестерон (17-ОПК); яєчників - тестостерон і андростендіон).

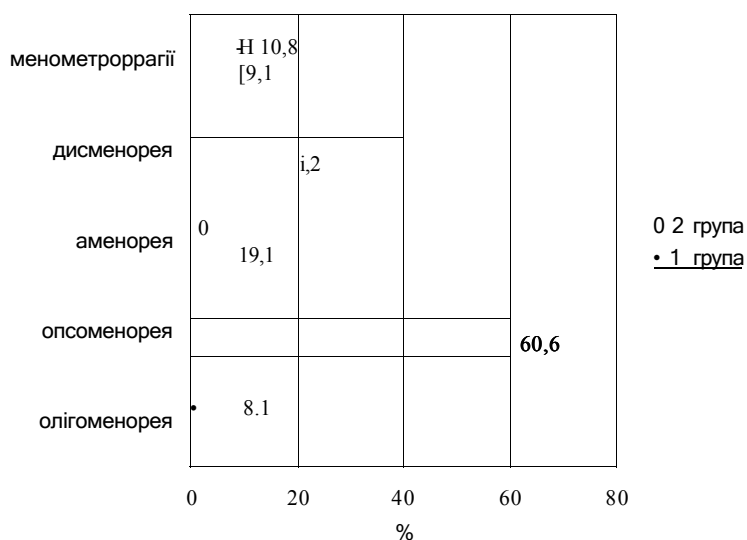
При аналізі результатів дослідження наднирково-залозного блоку виявлено підвищення рівнів ДГЕА-с і 17-ОПК в обох групах з ПГА. Найвища концентрація ДГЕА-с відмічалась в групі ПГА з НЛФ. При визначенні цього показника у групі контролю було відмічено його зменшення на 50 %. У першій групі з ановуляторною формою порушення репродуктивної системи, показник ДГЕА-с був на 42 % меншим, ніж показник другої групи, але ці відмінності статистично не достовірні по відношенню до один одного. Рівень 17-ОПК також підвищений в обох групах по відношенню до групи контролю.

При відстежуванні рівня ДГЕА-с виявлено, що впродовж менструального циклу відбувалося подальше підвищення його рівня на 10 % в 2 групі та із збереженням початкових цифр в 1 групі. Як відомо, 17-гідроксипрогестерон (17-ОП), як показник недостатності С-21 гідроксилази, підвищений в обох групах ПГА, що підтверджує його подвійне походження - надниркові залози і яєчники. Але, слід зауважити, що лише в другій групі відбувається зміна 17-ОП - в динаміці менструального циклу, на відміну від першої групи, де рівень 17-ОП практично не змінюється.

У зв'язку з тим, що синдром ГА нерідко супроводжується полікістозними змінами в яєчниках, особливої актуальності в діагностиці даної патології набуває ультразвукове дослідження [5].

При цьому було встановлено, що достовірних відмінностей в розмірах матки та товщині ендометрію

Характеристика менструальної функції пацієток першої та другої групи



на 5-7 день циклу в порівнянні з групою контролю у пацієток обох груп не виявлено. Достовірними виявилися середні розміри яєчників і діаметр доміанти фолікула у хворих першої групи з ПГА по відношенню до даних показників 2 групи і групи контролю. При розрахунку об'єму яєчників: у першій групі в даний показник перевищував аналогічний як в другій, так і в контрольній групі, при цьому збільшення об'єму яєчників  $>9 \text{ см}^3$  було виявлене у 69,2 % пацієток першої групи.

На фоні проведеного нами лікування комбінованими оральними контрацептивами з антиандрогенним ефектом, прогестагенами та глюкокортикоїдами відмічався позитивний ефект.

Так у пацієток першої групи, середній показник гірсутного числа після лікування знизився по відношенню до контрольної групи, прояви акне зменшилися з 29,2 % до 14,6 % спостережень. У другій групі пацієток після лікування ступінь гірсутизму зменшився на 35 %, частота акне на тлі терапії знизилася з 43,1 % до 22,3 % відповідно. У першій групі частота порушень менструальної функції достовірно знизилася після лікування. Скоротилася середня тривалість менструального циклу, прояву симптомів дисменореї, олігоменореї і менометрорагії після лікування не відмічалось. Розподіл за типом порушення репродуктивної системи показав, що переважала гіпопрогестеронова НЛФ - 5 жінок (13,5 %) та у 1 (2,7 %) пацієнтки визначена гіперестрогенна НЛФ.

Слід зазначити, що індивідуально підібрана схема терапії призводила до нормалізації менструальної функції в середньому на 2-3 місяці прийому препаратів.

На тлі проведеної терапії протягом 6-9 місяців наставала довгоочікувана вагітність у 16 пацієток (66,7 %) першої групи та у 13 жінок другої групи. За даними УЗД через 3-4 місяці нормалізувалися показники у першій та другій групі обстежуваних хворих.

При проведенні порівняльної оцінки наднирковозалозної фракції гормонів після лікування в першій та другій групі відмічені значні зміни.

Таким чином, можна відмітити, що проведення на першому етапі гормональної корекції комбінованими оральними контрацептивами (у складі, яких дієногест або дроспіренон) з подальшим переходом на терапію прогестагенами з метою підтримки лютеїнової фази менструального циклу, сприяє нормалізації менструальної функції і стійкому відновленню репродуктивної системи, що підтверджується результатами УЗД, дослідженнями гормонального профілю в динамічному режимі (до і після лікування) та фактом настання вагітності.

### ВИСНОВКИ.

- для пацієнтів першої групи з ановуляторною формою порушення репродуктивної системи ПГА, характерні клінічні і лабораторні ознаки, як яєчничкової, так і наднирковозалозної гіперандрогенії, але з переважанням яєчничкового компонента;

- для пацієнтів другої групи з НЛФ, характерні клінічні і лабораторні ознаки, як яєчничкової, так і наднирковозалозної гіперандрогенії, але з переважанням наднирковозалозного компонента;

- проведення індивідуальної гормональної корекції з врахуванням показників метаболізму андрогенів виявлених порушень репродуктивної системи в обох групах ПГА сприяло зменшенню клінічних проявів андрогензалежної дерматії, нормалізації менструальної функції і стійкому відновленню репродуктивної функції.

### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Вивчення вдосконаленої нами методики дозволить обґрунтувати і розробити ефективні методи профілактики та лікування невиношування та запропонувати комплексну терапію у даного контингенту жінок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Анохин Л. В. Индивидуальное прогнозирование риска первичного и вторичного женского бесплодия / Л. В. Анохин, О. Е. Коновалов // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 3/7. - С. 40-43.

2. Гойда Н. Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть/ Н. Г. Гойда // Журн. практ. лікаря. - 2007. - № 5. - С. 2-6.

3. Іванюта Л. І. Проблеми безплідності в Україні та напрями до її вирішення / Л. І. Іванюта // Журн. АМН України. - 1996. - № 3. - С. 436-444.

4. Іванюта Л. І. Поетапна діагностика та лікування безплідності в шлюбі / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта // Нова медицина. - 2012. - № 4. - С. 28-31.

5. Назаренко Т. А. Эндокринное бесплодие у женщин: Диагностика и лечение / Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян, Н. А. Зыряева. - М., 2009. - 80 с.

6. Овсянникова Т. В. Бесплодный брак / Т. В. Овсянникова, И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 1. - С. 32-36. Основы репродуктивной медицины : Практик. руководство / Под ред. В. К. Чайки. - Донецк: Альма-тео, 2011. - Р. 6 : Бесплодие в браке. - С. 275-321.

Отримано 28.01.14