

Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі



Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Відновлення приросту населення в сучасних умовах неможливе без подолання таких поширених проблем репродуктивного здоров'я жінок, як порушення менструального циклу та безпліддя [1, 2]. Увагу науковців, які вивчають чинники афертильності у жінок репродуктивного віку, привертають дисфункційні розлади гіпоталамо-гіпофізарної ланки з домінуванням центрального гіпогонадізму [3, 4]. При цій патології відбувається зниження секреції статевих стероїдів через порушення базальної та/або імпульсної секреції гонадотропінів. При цьому неадекватна продукція фолікулостимулювального гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) виступають головними патогенними чинниками менструальних розладів [5].

Цей стан також часто називають гіпогонадотропним гіпогонадізмом, через показники концентрації гонадотропіну в межах чи дещо нижче показників референтних норм для здорових жінок. Термін «центральный гіпогонадізм» підкреслює, що центральна — тобто гіпоталамо-гіпофізарна регуляція функції яєчників пошкоджена. Авторами зазначається, центральний гіпогонадізм — відносно рідкісний стан, який можна виявити приблизно у 10 % жінок з первинною аменореєю [6] і 35 % жінок із вторинною

аменореєю [7]. Цей розлад може бути вродженим або набути, органічним, або функціональним (тобто без видимих анатомічних пошкоджень гіпоталамо-гіпофізарної ділянки), ізольованим, або поєднаним із іншими гормональними дефіцитами гіпофіза (гіпопітуїтаризм) [3].

При цьому науковцями вказується на зниження рівня андрогенів у жіночому організмі, що призводить до порушення рекрутування преантральних фолікулів із примордіального фолікулярного пула [7].

Серед андрогенних гормонів жіночого стероїдного профілю репродуктологи звернули увагу на зниження показника дегідроепіандростерону (ДГЕА) — ендогенного стероїдного гормону, який утворюється сітчастою зоною кори надниркових залоз та тека-клітинами яєчників, у жінок із непліддям та сексуальною дисфункцією [8].

ДГЕА відіграє важливу роль в продукції андростендіону, тестостерону (Т) та естрадіолу (Е2) [9]. В нормі рівень цього гормону знижується поступово приблизно на дві третини між 40 і 70 роками зі швидкістю приблизно 2 % на рік, досягаючи найвищого рівня у віці 20—30 років, найнижчого у 80 років. На відміну від падіння рівня тестостерону, пік якого припадає на 45—50 років, рівень ДГЕА у цей період

Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., доцент, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7354-7061>. E-mail: semeniukliudmyla1@gmail.com; Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, відділ репродуктивної медицини та хірургії.

знижується на 13% по відношенню до пікового показника [10].

Мета роботи — дослідити особливості гормонального тла у жінок із ранніми втратами вагітності та сексуальною дисфункцією на прегравідарному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Місце проведення дослідження: Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Стан репродуктивного здоров'я та сексуальна дисфункція у жінок різного віку із дефіцитом андрогенів. Розробка критеріїв діагностики» (номер державної реєстрації 0119U001422 (2018—2020)) та «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики та лікування безпліддя у жінок із сексуальною та гіпоандрогенною дисфункціями». Всіма учасниками дослідження було підписано інформовану згоду на проведення діагностики, лікування та обробку персональних даних. Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження було схвалено Комісією з питань етики при Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України.

Дизайн дослідження: у дослідження залучено 99 жінок: 1-ша група ($n = 69$) із жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД) та втратою вагітності раннього терміну гестації в анамнезі при плануванні наступної вагітності, 2-га група (контрольна, $n = 30$) — із самовільним викиднем раннього терміну гестації в анамнезі без ЖСД.

Критерії вилучення: наявність генетичних аберацій у плодів, підтверджених каріотипуванням.

Досліджували рівні статевих стероїдів та пептидних гормонів у першу фазу менструального циклу (5—7-й день менструального циклу) за загальноприйнятою методикою [11]. Усі обстеження проведені на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України.

Результати клінічних і біохімічних досліджень обробляли за допомогою спеціалізованого пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoftInc., США). Для статистичної обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики. Мірою центральної тенденції даних слугувало вибіркове середнє (M), мірою розсіювання — середнє квадратичне відхилення (s). Для визначення статистичної значущості відмінностей між якісними величинами застосовували χ^2 -тест Пірсона, різниці між кількісними даними — U -критерій Манна—Уїтні. Відмінності між групами отриманих даних вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$ і високозначущими при $p < 0,01$ (p — рівень статистичної значущості відмінностей, вірогідність помилкового відхилення нульової гіпотези про відсутність відмінностей) [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз віку обстежених жінок виявив, що жінки із ЖСД були дещо старше пацієнток контрольної групи (рис. 1).

Порушення циклу з менархе та після втрати маси тіла в 1-й групі траплялися частіше, ніж у 2-й (рис. 2). Це означає, що обидві групи жінок мали гормональний дисбаланс до настання вагітності. Пацієнтки 1-ї групи частіше отримували гормональну терапію до настання вагітності та прегравідарну підготовку, але це не мало позитивного ефекту щодо прогресування гестації.

Проведено порівняння рівня гіпофізарних та стероїдних гормонів для прогнозу успішності майбутньої вагітності (рис. 3 і 4). Установлено, що у жінок із ЖСД показники пептидних гормонів гіпофіза були



Рис. 1. Порівняння віку жінок досліджуваних груп

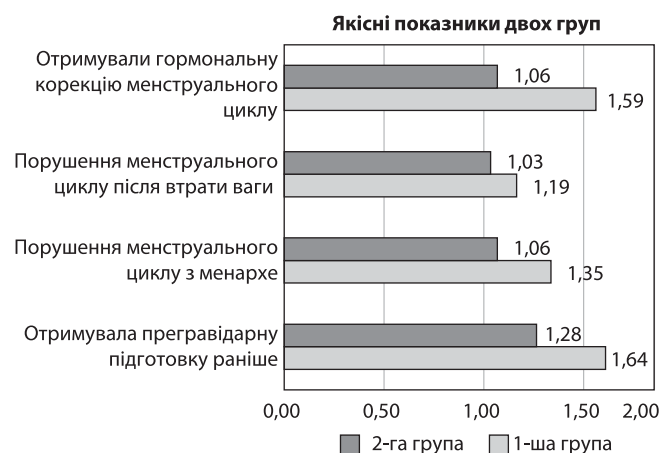


Рис. 2. Якісні показники досліджуваних груп

значно нижчі за такі контрольної групи, особливо рівень ЛГ.

Порівняльний аналіз за рівнем естрадіолу виявив, що рівень гормону, який відповідає за проліферативні процеси в організмі, у жінок із ЖСД майже втричі (!) був нижче — відповідно 35,03 [29,69; 40,36] і 106,87 [95,4; 118,83] пг/мл.

Визначення рівня прогестерону продемонструвало його статистично незначуще зниження у 1-й групі порівняно із 2-ю.

Андрогеновий статус жінок визначали за вільною (біологічно активною формою) тестостерону і ДГЕА-С (рис. 6 та 7).

Середнє значення вільного тестостерону у жінок із ЖСД було втричі менше за показник контрольної групи, а вміст ДГЕА-С — у 7,3 разу. Отже, саме рівень

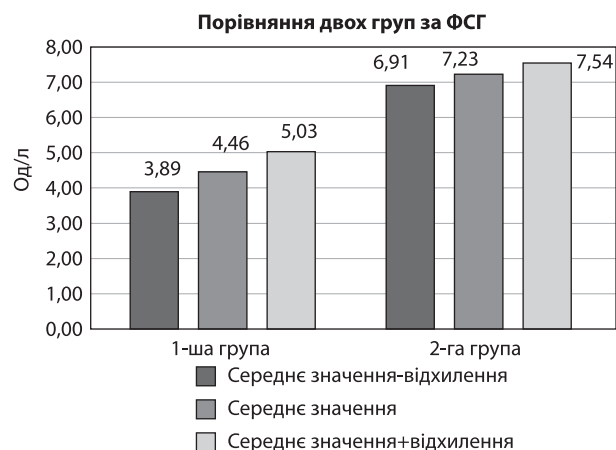


Рис. 3. Фолікулостимулювальний гормон у жінок груп порівняння

ДГЕА-С має найбільш достовірну відмінність у груп порівняння.

Виявлені зміни гормонального тла у жінок із ранніми втратами вагітності та ЖСД свідчать про загальну негативну тенденцію впливу внутрішньокринного дефіциту ДГЕА на секрецію естрадіолу та дефіцит стероїдів.

Отримані результати узгоджуються з думкою інших науковців щодо необхідності нормалізації рівня ДГЕА для запобігання передчасній атрезії незрілих фолікулів.

Позитивний прогноз щодо відновлення ритмічності менструального циклу, його овуляторності та гестаційної спроможності організму жінки можливий лише за умов подолання функціонального центрального гіпогонадізму у жінок

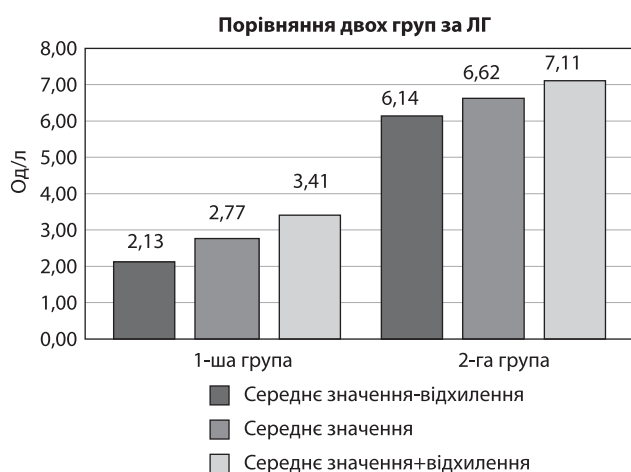


Рис. 4. Вміст лютеїнізуючого гормону

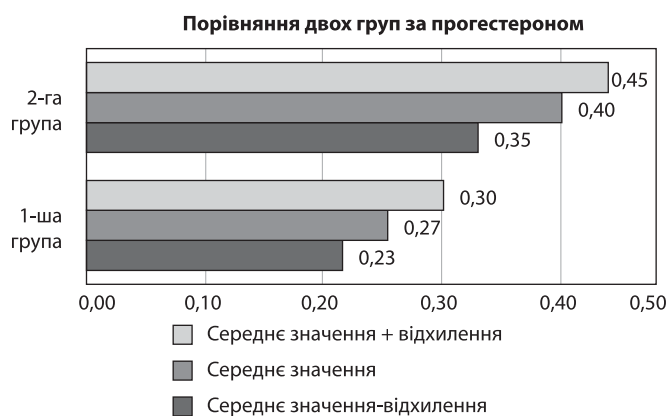


Рис. 5. Вміст прогестерону, нмоль/л

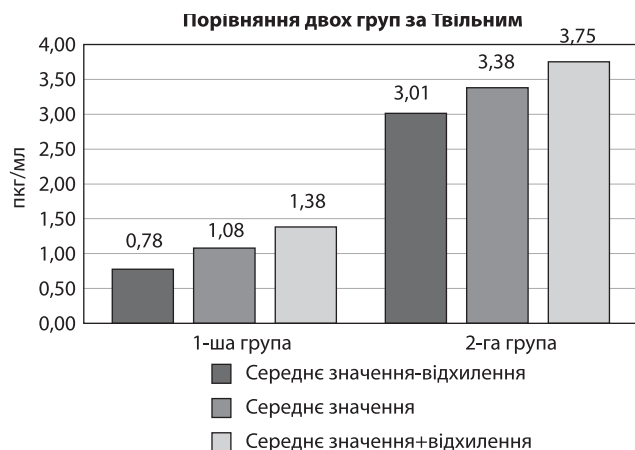


Рис. 6. Рівень вільного тестостерону

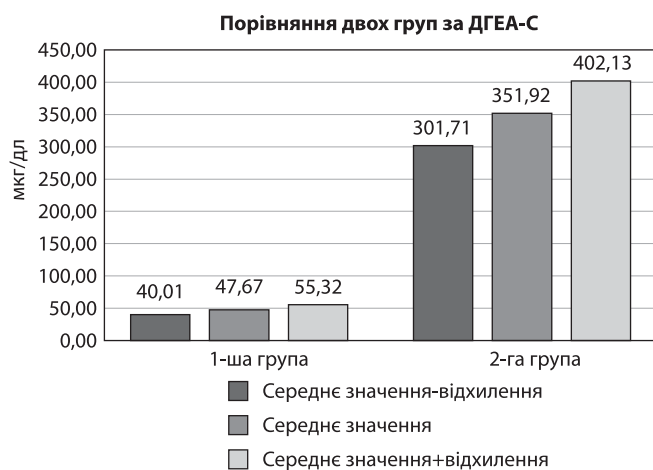


Рис. 7. Вміст ДГЕА-С

із ЖСД і самовільними викиднями раннього терміну гестації.

ВИСНОВКИ

У жінок із ЖСД та функціональним гіпоандрогенізмом має місце статистично значуще пригнічення рівня ЛГ, що унеможливує повноцінне залучення преантральних фолікулів із примордіального фолікулярного пулу через дефіцит ДГЕА. При гіпоандрогенізмі та ЖСД внутрішньокринний дефіцит ДГЕА впливає на секрецію естрадіолу та призводить до недостатності стероїдного забезпечення репродуктивного тла жіночого організму. Повноцінність відновлення гестаційних можливостей організму жінок із ЖСД та функціональним гіпогонадізмом потребує мультидисциплінарного підходу до подолання виявлених дисбалансів.

Рекомендації щодо подальших досліджень: доцільним вважаємо визначення кореляційних зв'язків між основними андрогенами жіночого організму та метаболічним профілем жінок із ЖСД та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Участь авторів: написання тексту, статистичний аналіз — Л. М. Семенюк; дизайн дослідження, редагування тексту — Т. Ю. Юзвенко; обстеження та лікування хворих — Л. С. Чернуха.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Яроцька КМ. Жіноча сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019. Випуск 1(43):95-100.
2. Семенюк ЛМ. Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функції у жінок з яєчниковою дисфункцією. Здоров'я жінчин. 2019; 10(146):39-45.
3. Marsh CA, Grimstad FW. Primary amenorrhea: diagnosis and management. Obstet Gynecol Surv. 2014;69(10): 603-6.
4. Karaca Z, Kelestimur F. The management of hypophysitis. Minerva Endocrinol. 2017; 41(3): 390-319.
5. Look P, Heggenhougen K, Qua H. Sexual and reproductive health. Academic Press. 2011:348.
6. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocr Dev. 2016; 29: 36-49.
7. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Fari-netti A, et al. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutical approach. Ann Endocrinol (Paris) 2010; 71(3): 163-169.
8. Шестакова ИГ, Бриль ЮА. Женские андрогены: ищем золотую середину. Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2014;4(21):55-61.
9. Меркулова АИ, Джемлиханова ЛХ, Ниаури ДА, и др. Применение андрогенов и ингибиторов ароматазы в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(6):37-46.
10. Калиниченко СЮ, Тюзиков ИА, Тишова ЮА, Ворс-лов ЛО. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. Доктор.ру. 2015;14(115):59-64.
11. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследования в клинической медицине. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 375 с.

12. Минцер ОП. Статистические методы исследования при проведении научных исследований. Практическая медицина. 2016;2(36):75-82.

РЕЗЮМЕ

Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі

Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Мета роботи — дослідити особливості гормонального тла у жінок із ранніми втратами вагітності та жіночою сексуальною дисфункціями на прегравідарному етапі.

Матеріали та методи. Проведено дослідження рівня стероїдних та пептидних гормонів у першу фазу менструального циклу (5—7-й день менструального циклу) у жінок із жіночою статевою дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі на етапі планування наступної вагітності (69 жінок). Група контролю — 30 жінок із ранніми втратами вагітності без сексуальної дисфункції.

Результати. Жінки обох груп мали гормональний дисбаланс до настання гравідарного дебюту. Пацієнтки 1-ї групи частіше отримували гормональну терапію менструального циклу та прегравідарну підготовку, але без позитивного ефекту щодо прогресування вагітності. Жінки із сексуальною дисфункцією мали ознаки функціонального гіпогонадізму, про що свідчили показники пептидних гормонів: середній вміст фолікулостимулятивного гормону у 1-й групі становив 4,46 Од/л, у 2-й — 7,23 Од/л, середній рівень лютеїнізуючого гормону — відповідно 2,77 та 6,63 Од/л. Це призвело до змін стероїдного забезпечення організму жінок — гіпоестрогенії, гіпопрогестеронемії, гіпоандрогенії. У 1-й групі рівень естрадіолу становив 35,03 [29,69; 40,36] пг/мл, у 2-й групі — 106,87 [95,4; 118,83] пг/мл. Це спричинило порушення проліферативних процесів у жіночому організмі. Показник прогестерону був статистично незначуще меншим у 1-й групі порівняно із 2-ю (0,27 [0,23; 0,30] і 0,40 [0,35; 0,45] нмоль/л). Середній вміст тестостерону вільного у 1-й групі був втричі меншим, ніж у 2-й (1,08 та 3,38 пкг/мл), а ДГЕА-С — у 7,3 разу.

Висновки. У жінок із сексуальною дисфункцією та функціональним гіпоандрогенізмом має місце статистично значуще пригнічення рівня лютеїнізуючого гормону, що унеможливорює повноцінне залучення преантральних фолікулів із примордіального фолікулярного пулу внаслідок дефіциту дегідроепіандростерону. При гіпоандрогенізмі внутрішньокринний дефіцит дегідроепіандростерону впливає на секрецію естрадіолу та призводить до недостатності стероїдного забезпечення репродуктивного тла жіночого організму. Повноцінність відновлення гестаційних можливостей організму жінок із сексуальною дисфункцією та функціональним гіпогонадізмом залежить від мультидисциплінарного підходу до подолання виявлених дисбалансів.

Ключові слова: жіноча сексуальна дисфункція, гіпоандрогенізм, ранні втрати вагітності.

ABSTRACT

Hormonal aspects of reproductive health disorders in women with a history of female sexual dysfunction and early pregnancy loss

L. M. Semeniuk, T. Yu. Yuzvenko, L. S. Chernukha

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Objective — to study the peculiarities of hormonal background in women with early pregnancy loss and female sexual dysfunction in the pre-pregnancy stage.

Materials and methods. A study of steroid and peptide hormones in the first phase of the menstrual cycle (5—7 days of the menstrual cycle) in women with a history of female sexual dysfunction and early pregnancy loss at the planning stage of the next pregnancy (69 women, main group). The Control group consisted of 30 women with early pregnancy loss without sexual dysfunction.

Results. Women in the surveyed groups had hormonal imbalances before the onset of their pregnancy, women of the main group more often received hormonal therapy of the menstrual cycle and received pre-pregnancy training. Unfortunately, this did not have a positive effect on the progression of the pregnancy.

Women with sexual dysfunction showed signs of functional hypogonadism, manifested in the parameters of peptide hormones: the average FSH in the main group — 4.46 IU/l, compared to 7.23 in the control group. An average LH indicator was different between the compared groups: 2.77 IU/l in the main group and 6.63 IU/l in the control group. This resulted in the changes

in the steroid supply of women: hypoestrogenism, hypoprogesteronemia, hypoandrogenism. In the main group, the level of estradiol was 35.03 [29.69; 40.36] pg/ml vs. 106.87 [95.4; 118.83] in the control group, which led to a violation of proliferative processes in the female body. The progesterone index had an insignificant decrease in main group compared with the control group: 0.27 [0.23; 0.30] nmol/l against 0.40 [0.35; 0.45] nmol/l. The mean value of free testosterone in main group of was 1.08 against 3.38 pkg/ml of the control group. The average DHEA-S in women of main group was 47.67 µg/dl against 351, 92 µg/dl of the control group.

The identified differences indicate a greater prognostic value of DHEA-S in violation of ovarian folliculogenesis.

Changes in hormonal background in women with early pregnancy and sexual dysfunction indicate a general negative trend of intracranial DHEA-S deficiency to estradiol secretion and steroid deficiency.

The study results confirmed the opinion of other scientists about the need to normalize DHEA-S levels to prevent premature atresia of immature follicles.

Conclusions. In women with sexual dysfunction and functional hypoandrogenism, there is a significant suppression of LH levels, which in turn makes it impossible to fully recruit preantral follicles from the primordial follicular pool due to deficiency of DHEA-S.

In hypoandrogenism, it is the intracrine deficiency of DHEA-S that affects the secretion of estradiol and leads to a lack of steroid supply to the reproductive background of the female body.

Restoration of the full gestational capabilities of women with sexual dysfunction and functional hypogonadism depends on a multidisciplinary approach to overcoming of the identified imbalances.

Keywords: female sexual dysfunction, hypoandrogenism, early pregnancy loss

Дата надходження до редакції 17.02.2022 р.

Дата рецензування 02.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 16.03.2022 р.