

Вплив андрогенного дефіциту на структуру ендометрію у жінок репродуктивного віку



Л. В. Дем'яненко, Л. М. Семенюк,
Т. Ю. Юзвенко, Л. С. Чернуха

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

Важко переоцінити значення андрогенів в організмі жінки, оскільки концентрація загального тестостерону в крові жінок перевищує концентрацію естрогенів майже в 10 разів [1, 2]. Щоб забезпечити повноцінні фізіологічні ефекти в яєчниках, ендометрії, піхві, молочних залозах, кістках, центральній нервовій системі (ЦНС) та інших органах необхідна врегульована взаємодія всіх стероїдних гормонів, тому навіть незначні порушення в метаболізмі та продукції андрогенів негативно вплинуть як на репродуктивну та сексуальну сфери, так і на якість життя жінки загалом [3]. Наявність рецепторів до андрогенів у різних клітинах організму, зокрема в мозку та жировій тканині, свідчить про важливість цих стероїдів для організму жінки [4]. Недостатність андрогенів в організмі жінки клінічно виявляється як сексуальними дисфункціями, так і репродуктивними порушеннями, когнітивними розладами, метаболічним синдромом, дизуричними явищами [5, 6]. Крім того, недостатність статевих гормонів призводить до зменшення кровопостачання органів малого таза [7] через появу та прогресування атеросклерозу в судинах таза і, як наслідок, — до погіршення оксигенації та трофіки в репродуктивних органах жінки і формування явищ застої венозної недостатності.

Чітких критеріїв дефіциту андрогенів немає. Тривають дослідження щодо визначення клінічних та

біохімічних маркерів встановлення діагнозу андрогенового дефіциту у жінок [8]. У практичних рекомендаціях Асоціації ендокринологів (2014) зазначено, що при плануванні терапії андрогенами у жінки слід визначити початковий рівень тестостерону, контрольні дослідження провести через 3—6 тиж після початку лікування, потім — один раз на півроку. Для терапії використовують лише нетаблетовані форми, дозволені для застосування у жінок (пластир, гель, крем). Лікування препаратами андрогенів, створених для чоловіків, не рекомендоване [9].

Мета роботи — виявити особливості гістологічної структури ендометрію у жінок репродуктивного віку із гіпоандрогенізмом та оптимізувати терапевтичну тактику на прекоцептивному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з 2018 до 2020 р. відповідно до алгоритму оцінки та лікування гіпоактивного розладу статевого потягу (HSDD), розробленого Міжнародним товариством з вивчення сексуального здоров'я жінок (ISSWSH).

Біохімічно верифікований гіпоандрогенізм у поєднанні з гіпоактивними сексуальними розладами виявлено у 156 пацієнток, 48 із них скаржилися на первин-

Дем'яненко Леся Володимирівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу репродуктивної медицини та хірургії; Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., доцент, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. E-mail: semeniukludmyla1@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7354-7061>; Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, відділ репродуктивної медицини та хірургії

не безпліддя. Особливістю менструальної функції у цієї групи обстежених були мізерні кров'яністі виділення під час місячних при збереженому регулярному циклі, та періодичні міжменструальні кров'яністі виділення. При сонографічному обстеженні виявлено гіоплазію ендометрію та порушення кровотоку за доплерометричними показниками в періовуляторний період [10].

У 9 жінок зазначені структурні особливості ендометрію поєднувалися з ультразвуковими ознаками хронічного ендометриту. Ультразвукове дослідження проводили за допомогою апарата Toshiba Nomio XG (Японія) і діагностичної ультразвукової системи Resona 7.

Оскільки ендометрій є головною структурою для успішності ранніх етапів гестації для персоналізації лікарської тактики всім пацієнткам виконано аспіраційну біопсію ендометрію на 7—10-й день менструального циклу та імуногістохімічне дослідження на наявність CD138 [11] для заперечення хронічного ендометриту.

За результатами першого етапу з дослідження вилучено 9 пацієнок із діагнозом «хронічний ендометрит», яким проведено відповідне лікування.

Подальший дизайн дослідження: визначення особливостей рецепторного тла ендометрію жінок із гіпоандрогенізмом без супутнього хронічного ендометриту (39 пацієнок).

Імуногістологічне дослідження проводили з використанням первинних антитіл до естрогенів, прогестерону і андрогенів за допомогою системи візуалізації En Vision з діамінобензидином. Використовували мікроскоп «Olympus BX 51», цифрову камеру «Olympus C 5050 Z» та програмне забезпечення «Olympus DP-Soft» [12]. Інтерпретація результатів імуногістохімічних реакцій: 0 — відсутність реакції, «+» — незначна реакція у невеликій кількості клітин епітелію та стромі, «++» — слабка або помірна реакція у значній кількості клітин або виразна реакція менше ніж у четвертій частині поля зору, «+++» — виразна реакція більш ніж у четвертій частині поля зору.

Аналіз результатів імуногістохімічного обстеження виявив у 24 пацієнок високий рівень експресії рецепторів до андрогенів (+++) (рис. 1), у решти — низький (+). Експресія рецепторів до естрогенів і прогестерону в обох групах була середньою (++) та не відрізнялася (рис. 2, 3).

Таким чином, у жінок із безпліддям, гіпоандрогенізмом та гіпоплазованим ендометрієм виявлено різне рецепторне тло внутрішньої оболонки матки, що потребувало різних методів терапії.

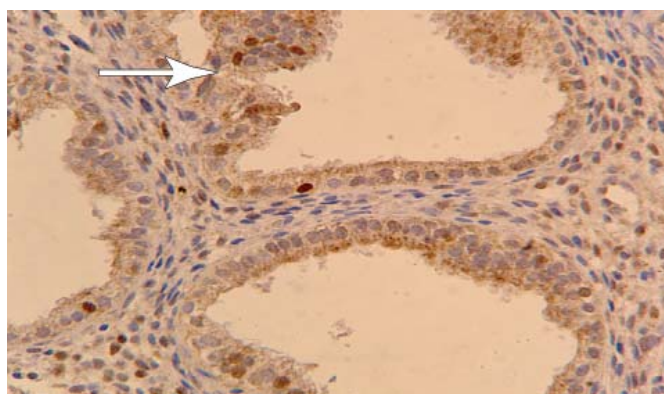


Рис. 1. Пацієнтка У., 34 роки. Експресія андрогенових рецепторів у залозах і стромі ендометрію (вказано стрілкою). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 400$

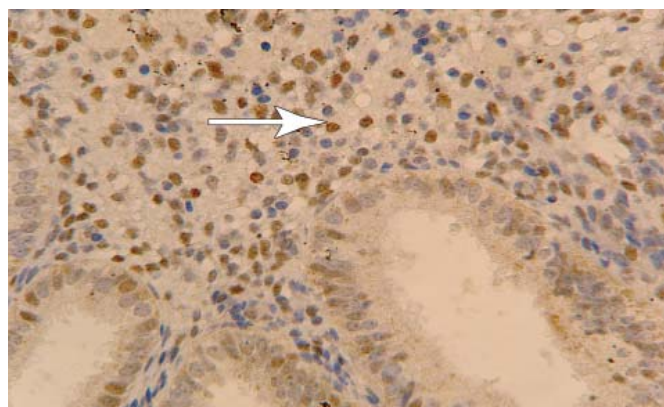


Рис. 2. Пацієнтка Ш., 39 років. Позитивна реакція на естрогенові рецептори в стромі та залозах ендометрію (вказано стрілкою). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 400$

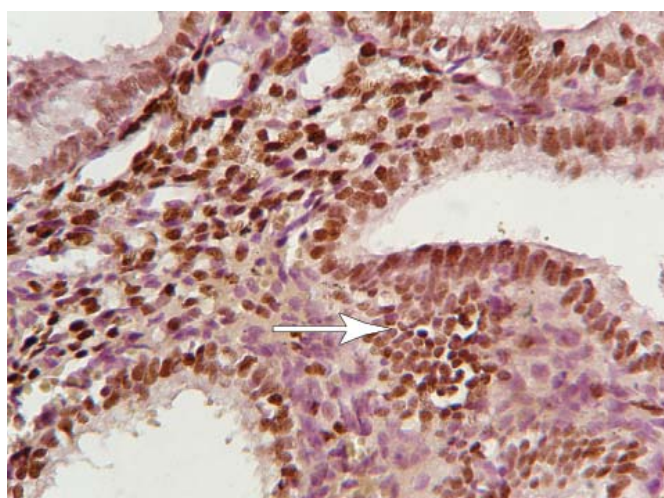


Рис. 3. Пацієнтка М., 42 роки. Експресія прогестеронових рецепторів у залозах і стромі ендометрію (вказано стрілкою). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 400$

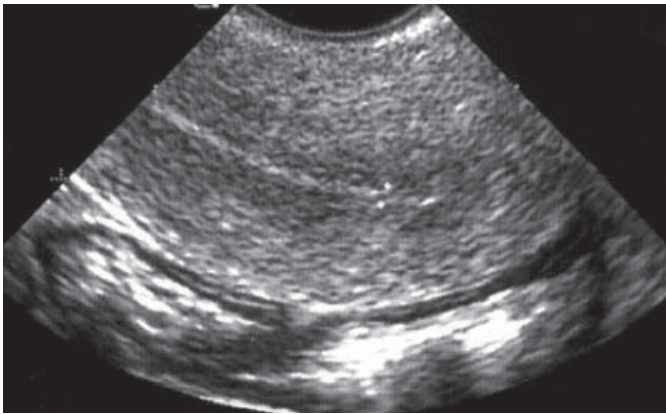


Рис. 4. Пацієнтка Д., 31 рік (до лікування). Гіпоплазія ендометрію на тлі андрогенного дефіциту, періовуляторний період

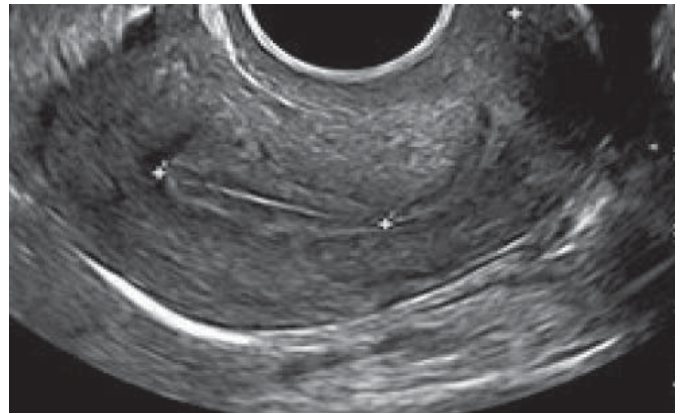


Рис. 5. Пацієнтка В., 35 років. Недостатність андрогенів (через 3 міс після лікування). Нормальний тришаровий ендометрій

Відповідно до мети на прегравідарному етапі пацієнток розподілили на дві групи терапевтичного втручання: 24 — із високим рівнем експресії рецепторів до андрогенів (перша група) та 15 — із низьким рівнем (друга група).

Обидві групи отримували естрадіолу валерат у дозі 1 г/добу в безперервному режимі та 200 мг мікронізованого прогестерону з 16-го до 25-го дня менструального циклу протягом трьох менструальних циклів.

Жінки у першій групі додатково отримували дегідроепіандростерон у вигляді спрею сублінгвально в дозі 25 мг/добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під час контрольних візитів через 1 і 3 міс лікування пацієнтки обох груп відзначали збільшення рясності менструацій та відсутність міжменструальних кровотеч.

При порівнянні показників за алгоритмом оцінки HSDD виявлено збільшення частоти статевих контактів після терапії на $(80 \pm 12) \%$ у першій групі та на $(12 \pm 3) \%$ — у другій. Поліпшення якості статевого життя при суб'єктивній оцінці під час анкетування відзначили відповідно 100,0 і 33,3 % пацієнток.

Сонографічний контроль структури ендометрію жінок першої групи засвідчив нормалізацію товщини і структури через 1 міс після призначення етіологічного та патогенетичного лікування і через 1 та 3 міс після його припинення (рис. 4, 5). Відзначено позитивні зміни ендометрію жінок другої групи під час лікування (контроль через 1 та 3 міс терапії) та відсутність цих ефектів після припинення гормо-

нальної терапії з відновленням міжменструальної кровотечі.

Зареєстровано настання та прогресування гестації завдяки проведеному лікуванню у 7 (29 %) жінок з першої групи, які були спрямовані в жіночі консультації для подальшого спостереження.

Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів [13], які свідчать про необхідність терапії гіпоплазії ендометрію залежно від рецепторного апарату. Позитивну роль дотації андрогенів на структуру ендометрію відзначили також дослідники проблеми подолання безпліддя у жінок з ознаками гіпоплазії ендометрію та гіпоандрогенізмом [14]. Результати проведеного дослідження відповідають рекомендаціям Асоціації ендокринологів з безпечності застосування нетаблетованих форм препаратів андрогенів щодо поліпшення стероїдного профілю жінок зі зниженим рівнем андрогенів [15, 16].

ВИСНОВКИ

Оптимізація гравідарної трансформації ендометрію жінок із біохімічно діагностованою гіпоандрогенією та безпліддям потребує вивчення рецепторного потенціалу ендометрію.

Установлення при імуногістохімічному дослідженні ендометрію високого рівня експресії андрогенових рецепторів є показанням до використання спреїних форм дегідроепіандростендіолу під час прегравідарної підготовки.

Поєднання естроген-гестагенової терапії і андрогенів позитивно впливає на гестаційний потенціал ендометрію у жінок репродуктивного віку з недостатністю андрогенів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: Л. В. Дем'яненко — збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Л. М. Семеник — концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Т. Ю. Юзвенко — концепція дослідження, критичний огляд статті; Л. С. Чернуха — збір даних, написання статті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hammes SR, Levin ER. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest*. 2019;129(5):1818-26. doi: 10.1172/JCI125755.
2. Palacios S. Androgens and female sexual function. *Maturitas*. 2007;57(1):61-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.02.014.
3. Brzozowska M, Lewiński A. Changes of androgens levels in menopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(4):151-4. doi: 10.5114/pm.2020.101941.
4. Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review and metaanalysis. *Hum. Reprod. Update*. 2012;18(2):127-45. doi: 10.1093/humupd/dmr051.
5. Davey DA. Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Womens Health*. 2012;18(2):127-45. doi: 10.1093/humupd/dmr051.
6. Bitzer J. Orgasm — a psychophysiology-based approach to hormonal and non-hormonal medical strategies to manage orgasmic disorders in women. *European Gynecology and Obstetrics*. 2020;2(1):10-5.
7. Shifren JL, Davis SR. Androgens in postmenopausal women: a review. *Menopause*. 2017;24(8):970-9. doi: 10.1097/GME.0000000000000903.
8. Maia H, Casoy J, Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. *Gynecol. Endocrinol*. 2009;25(1):12-20. doi:10.1080/09513590802360744.
9. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3489-510. doi: 10.1210/jc.2014-2260.
10. Abinader R, Warsof SL. Benefits and pitfalls of ultrasound in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(2):367-78. doi: 10.1016/j.ogc.2019.01.011. PMID: 31056137.
11. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. *Current insights and future directions*. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90-100. doi: 10.5114/pm.2020.97863.
12. Chermak II, Chermak VI, Zakordonets RM, Oboghene OS, Senchuk AY. New approaches to the treatment of endometrial pathology in patients with extragenital diseases. *Biomedical Update*. 2021;2:22-7. <https://doi.org/10.52739/bio-up.2.2021.22-27>.
13. Neykova K, Tosto V, Giardina I, Tsibizova V, Vakrilov G. Endometrial receptivity and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-15. doi: 10.1080/14767058.2020.1787977.
14. Guo H, Wang Y, Chen Q, Chai W, Lv Q, Kuang Y. Effect of natural cycle endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in patients

with advanced endometriosis. *Med Sci Monit*. 2016;22:4596-603. doi: 10.12659/msm.898044.

15. Davis SR. Androgen therapy in women, beyond libido. *Climacteric*. 2013;16 Suppl 1:18-24. doi: 10.3109/13697137.2013.801736.
16. Marko KI, Simon JA. Androgen therapy for women after menopause. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101592. doi: 10.1016/j.beem.2021.101592.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — виявити особливості гістологічної структури ендометрію у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом та оптимізувати терапевтичну тактику на прекоцептивному етапі.

Матеріали та методи. Під час обстеження пацієнток з дефіцитом андрогенів виявлено 48 жінок з гіпоплазією ендометрію за ультразвуковими маркерами. Після обстеження на CD 138 і виявлення хронічного ендометриту з дослідження вилучено 9 пацієнток. Проведено імуногістохімічне дослідження на експресію рецепторів до естрогенів, прогестерону і андрогенів. За його результатами пацієнток розподілили на дві групи: перша група (n = 24) з високим рівнем експресії рецепторів до андрогенів, друга група (n = 15) з низьким рівнем. Обом групам проведено гормональну терапію протягом 3 міс: естрадіолу валерат у дозі 1 г/добу в безперервному режимі та 200 мг мікронізованого прогестерону з 16-го до 25-го дня менструального циклу. Пацієнтки першої групи отримували додатково дегідроепіандростерон у дозі 25 мг/добу безперервно у вигляді спрею сублінгвального.

Результати. За даними ультразвукового дослідження в першій групі ендометрій відповідав нормальним показникам як під час лікування, так і через 1 та 3 міс після припинення лікування. Ендометрій жінок другої групи демонстрував позитивні зміни під час лікування (контроль через 1 та 3 міс терапії) і відсутність цих ефектів після припинення гормональної терапії, що збігалось з відновленням міжменструальної кровотечі.

Висновки. Оптимізація гравідарної трансформації ендометрію жінок із біохімічно діагностованою гіпоандрогенією та безпліддям потребує вивчення рецепторного потенціалу ендометрію. Установлення при імуногістохімічному дослідженні ендометрію високого рівня експресії андрогенових рецепторів є показанням до використання спреїних форм дегідроепіандростендіолу під час прегравідарної підготовки. Поєднання естроген-гестагенової терапії і андрогенів позитивно впливає на гестаційний

потенціал ендометрію у жінок репродуктивного віку з недостатністю андрогенів.

Ключові слова: гіпоплазія ендометрію, андрогенний дефіцит у жінок, репродуктивний вік.

ABSTRACT

Effects of androgen deficiency on the structure of endometrium in women of reproductive age

**L. V. Demyanenko, L. M. Semenyuk,
T. Y. 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 identify the features of the histological structure of the endometrium in women of reproductive age with hypoandrogenism, to optimize therapeutic tactics at the preconceptive stage.

Materials and methods. Examination of patients with androgen deficiency revealed 48 patients with endometrial hypoplasia by ultrasound markers. After examination on CD 138 and detection of chronic endometritis, 9 patients were excluded from the study. At second stage, immunohistochemical testing for estrogen, progesterone and androgen receptors was performed. According to the results, patients were divided into 2 groups: the first group (24 patients) with a high level of expression of androgen receptors and the second group (15 patients) with a low level of expression of androgen receptors. Both groups of patients received

hormonal therapy for 3 months: estradiol valerate 1 g per day continuously and 200 mg of micronized progesterone from the sixteenth to the twenty-fifth day of the menstrual cycle, patients of the first group received additional dehydroepiandrosterone (DHEA) in a dose of 25 mg per day in the form of sublingual spray.

Results. According to the ultrasound study in the first group of patients, the endometrium was normal both during treatment and 1 and 3 months after stopping treatment. The endometrium of women in group 2 showed positive changes during treatment (control after 1 and 3 months of therapy), and the absence of these effects after discontinuation of hormone therapy, which coincided with the restoration of intermenstrual bleeding in these women.

Conclusions. Optimization of the gravidar transformation of the endometrium of women with biochemically diagnosed hypoandrogenism and infertility requires study of the receptor potential of the endometrium. The established high levels of expression of androgen receptors at immunohistochemical examination of the endometrium can be considered as indication for the inclusion of DHEA spray forms in the complex of pre-pregnancy training. The combination of estrogen-progestogen therapy and androgens has a positive effect on the gestational potential of the endometrium in women of reproductive age with androgen deficiency.

Keywords: endometrial hypoplasia, androgen deficiency in women, reproductive age.

Дата надходження до редакції 04.04.2022 р.

Дата рецензування 29.04.2022 р.

Дата підписання статті до друку 07.05.2022 р.