

Прегравідарна підготовка жінок із гіпоандрогенізмом і жіночою сексуальною дисфункцією



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

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ

Настання вагітності в природному циклі — завдання, яке потребує злагодженої роботи як центральних рівнів регуляції роботи гіпоталамо-гіпофізарних гормонів, так і периферичних [1]. Від узгодженості зв'язку сигнальних шляхів регуляції та рецепторних спроможностей органів, які безпосередньо відповідають за продукцію статевих клітин та їхню якість, залежить здатність організму людини до безпечного й природного відтворення [2].

Проводячи аналіз репродуктивного здоров'я жінок із порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму, привертає увагу незадовільний перебіг раннього гравідарного процесу та переривання вагітності в ранні її терміни (до 5—7-го тижня вагітності) із подальшим формуванням безпліддя на тлі зниженого оваріального резерву [3, 4].

Попередні дослідження особливостей функціонування репродуктивної системи жінок фертильного віку зі зниженим рівнем андрогенних гормонів продемонстрували патологічні зміни як у структурі вагінального епітелію жінок із гіпоандрогенізмом (ГА), так і в складі глікозаміногліканів цервікального слизу [5], що клінічно супроводжувалося гіполубрикацією та іншими ознаками жіночої сексуальної дисфункції (ЖСД). Проведене нами дослідження будови ендометрію матки в жінок із ГА виявило його нездатність до повноцінної гравідарної перебудови,

що спричиняло порушення його імплантаційних можливостей і, як наслідок, ранні гестаційні втрати [6]. Подальші дослідження виявили різні причини ГА у жінок фертильного віку. Основними із них були: функціональний гіпогонадізм, порушення метаболізму андрогенів на периферії, автоімунні захворювання щитоподібної залози, що супроводжувалися гіпотиреозом [7]. У жінок із ГА виявлено маркери несприятливого прогнозу щодо настання та прогресування вагітності — дефіцит вітаміну D і гіпергомоцистемія. Отримані нами результати узгоджуються з даними світової літератури [8—10].

Грунтуючись на встановлених змінах гормональної та рецепторної складових ГА в жінок фертильного віку, ми дійшли думки про доцільність удосконалення алгоритму прегравідарних заходів у цієї категорії жінок.

Мета роботи — оптимізувати прегравідарну підготовку в жінок із гіпоандрогенізмом, порушенням менструального циклу та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконані на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у рамках науково-дослідних робіт відділу репродуктивної медицини та хірургії «Стан

репродуктивного здоров'я та сексуальна дисфункція в жінок різного віку з дефіцитом андрогенів. Розробка критеріїв діагностики» (номер державної реєстрації 0119U001422, 2018—2020) і «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики та лікування сексуальної дисфункції в жінок різного віку з дефіцитом андрогенів» (номер державної реєстрації 0122U001153, 2021—2024).

Проведене дослідження належало до проспективного етапу науково-дослідної роботи «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики та лікування сексуальної дисфункції у жінок різного віку із дефіцитом андрогенів». Результати першого етапу дослідження висвітлено в попередньому звіті [5].

На другому етапі виконано комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 90 жінок із порушенням менструального циклу та ГА, які отримували запропоновану терапію (45 жінок, група I) або традиційну (45 жінок, група II). Контрольну групу утворили 30 здорових жінок на етапі прегравідарного обстеження. Вік жінок обох груп порівняння та контрольної групи — 18—35 років.

Запропонований алгоритм прегравідарних заходів передбачав:

- 1) оптимізацію функціонального стану щитоподібної залози (після консультування з ендокринологом);
- 2) відновлення гіпофізарно-яєчникових взаємозв'язків при функціональному центральному гіпогонадизмі;
- 3) терапію, спрямовану на оптимізацію рівня пролактину (цільове значення — 12,5 нг/мл);
- 4) зниження рівня гомоцистеїну (цільовий рівень — 5,6 мкмоль/л);
- 5) нормалізацію рівня вітаміну D (норма — 75—125 нмоль/л, недостатність — 50—75 нмоль/л, дефіцит < 50 нмоль/л).

Використовували лікування: за відсутності субклінічного гіпотиреозу, при функціонально підвищеному рівні тиреотропного гормону (ТТГ) (> 2,5 і < 4,3 мкМО/мл), використовували рослинний комплекс, який містить перстач білий (80 мг), гадючник шестипелюстковий (30 мг), дрік красильний (10 мг), бруньки берези повислої (30 мг), спіруліну (40 мг) та листя ліщини (40 мг). Позитивний вплив на функцію щитоподібної залози пояснюється поєднанням компонентів елементарного йоду, аніонів йодистої кислоти, дубильних речовин, сапонінів, мікроелементів (кальцій, цинк, магній, залізо, мідь, нікель). Доза — по дві капсули двічі на день упродовж 9 міс [11].

Препаратом для відновлення рівня центральних пептидних гормонів при функціональному гіпогонадизмі обрано природний комплексний препарат, до складу якого входять якірці сланкі, компоненти гінкго білоба, лимонник китайський. Вибір був зумовлений тим, що традиційні стероїдні препарати (естрогени та гестагени) мають здатність пригнічувати активність лютеїнізуювального (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів [12]. Рослинні компоненти якірців сланких впливають на експресію генів BMP15 і GDF9, які є потужними регуляторами фолікулогенезу та овуляції [13, 14]. Гінкго білоба виявляє проовуляторну дію щодо овогенезу яєчників, ембріогенезу, а також є контролером апоптозу гранульозних клітин яєчників (дія аміфостину, лейпрореліну, кверцетину і кемферолу), що поліпшує функцію яєчників. Ефекти гінкго білоба можуть бути опосередковані дією на функції мозку шляхом зв'язування з рецепторами γ -аміномасляної кислоти, що має важливе значення для подолання тривожно-депресивних розладів у жінок із функціональним гіпопітuitarизмом [15, 16]. Лимонник китайський містить лігнани, які є фітоестрогенами, що дуже важливо для поліпшення стероїдної рецепції в жінок із порушеннями оваріально-менструального циклу (ОМЦ). Препаратом для контролю рівня пролактину обрано каберголін з індивідуальним підбором дози та тривалості прийому [17].

Для оптимізації обміну гомоцистеїну і боротьби з тривожністю використовували препарат на основі адеметіоніну. Препарат обрано для підтримки нормального гомеостазу метильної групи та гомоцистеїну, що залежить від балансу між S-аденозилметіонін-залежним трансметилуванням, реметилуванням гомоцистеїну до метіоніну за допомогою фолатзалежних і фолатнезалежних механізмів, і катаболізмом гомоцистеїну шляхом транссульфурації [18]. Тому до комплексної терапії ендокринних дисбалансів, які перебігають на тлі гіпергомоцистеїнемії, додавали нутрицевтики з активними формами фолатів [19, 20].

У роботі використовували поєднання S-аденозил-L-метіоніну (200 мг), L-метилфолату (0,4 мг, еквівалентно 0,4 мг фолієвої кислоти) і вітаміну B₁₂ у формі метилкобаламіну (250 мкг). Призначали відповідно до інструкції до препарату — дорослим по 1—2 капсули на добу за 30 хв до їди або через 1 год після їди (але не пізніше 16-ї години), запиваючи достатньою кількістю питної води. Тривалість терапії — 3—6 міс, під контролем рівня гомоцистеїну кожні 3 міс.

Для нормалізації рівня вітаміну D застосовували комплексний препарат, який містив β -глюкан

(250 мг, містить 80 % β -глюканів 1,3 та 1,6), цинк (5 мг, у перерахунку з цинку гліцинату), вітамін D₃ (100 мкг, 4000 МО). Призначали препарат в індивідуально підібраній дозі. Тривалість терапії — 3—9 міс, під контролем рівня вітаміну D кожні 3 міс. Вибір препарату зумовлений тим, що β -глюкани — це група полісахаридів, що складаються з мономерів D-глюкози і структурні елементи мембрани дріжджових грибів (*Saccharomyces cerevisiae*), які є потужними природними імуномодуляторами. β -Глюкани мають проти-запальні властивості (інгібують синтез прозапальних цитокінів — інтерлейкіну-6 і інтерлейкіну-12) та підсилюють синтез інтерферону. Таким чином, β -глюкани активують як місцевий імунітет, забезпечуючи першу лінію захисту організму людини від мікроорганізмів, так і системний імунітет, що сприяє знищенню патогенів при потрапленні в організм, що дуже важливо для відновлення імунного вагінального гомеостазу. Посилення імунітету β -глюканів (1,3 та 1,6) відбувається без надмірної стимуляції, запобігає виникненню аутоімунних порушень. У більшості обстежених жінок відзначено клінічно значуще зростання показника аутоімунітету щитоподібної залози — антитіл до тиреоїдної пероксидази. β -Глюкани також позитивно впливають на ліпідний обмін, знижуючи рівень холестерину й глюкози в крові, мають антиоксидантні властивості та сприяють нормалізації кишкового мікробіому [21].

Вітамін D₃ (холекальциферол) — один із ключових вітамінів, який бере участь у функціонуванні імунної системи, стероїдний гормон, що сприяє нормальній роботі м'язів, нормальному всмоктуванню/засвоєнню кальцію та фосфору, нормалізації рівня кальцію в крові, через рецептор вітаміну D (VDR) має здатність модулювати експресію близько 3000 генів у різних тканинах, зокрема репродуктивних (яєчники, матка та вагіна) [22].

Цинку гліцинат — джерело цинку, який є одним із найважливіших мікроелементів, що входить до складу багатьох ферментних систем. Це свідчить про його вплив на відновлення рівня андрогенів при їх дефіциті у жінок.

Контрольні терміни лікування — 3, 6, 9 міс.

Кінцеві точки дослідження: ознаки ЖСД, регулярний, овуляторний менструальний цикл, біохімічне відновлення андрогенного гомеостазу, вагітність.

Методи статистичного аналізу

Отримані в процесі спостереження і обстеження кожної пацієнтки відомості заносили в спеціально

розроблену комп'ютеризовану базу даних («Карта індивідуального спостереження за хворою») для подальшого кількісного аналізу й виявлення основних закономірностей. Результати клінічних і біохімічних досліджень обробляли за допомогою спеціалізованого пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для статистичної обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики, оскільки розподіл показників у більшості змінних не відповідав нормальному [22]. Мірою центральної тенденції даних служила медіана з 25 % та 75 % — Me [QI; QIII]. Для визначення достовірності відмінностей між якісними величинами використовувався аналіз хі-квадрат (χ^2) Пірсона, та Мак-Немара з поправкою Йетса, між кількісними даними — критерій Краскела-Воліса, U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Фрідмана, W критерій Вілкоксона — для залежних вибірок. Відмінності між групами отриманих даних вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для уникнення помилок I типу при множинних апостеріорних порівняннях використовували поправку Бонфероні, яку розраховували за формулою: $p = 1 - 0,951/n$, де n — кількість порівнянь. Таким чином, при порівнянні 3 незалежних вибірок статистично значущою вважали різницю при $p = 0,017$, а при порівнянні пов'язаних вибірок (показники у контрольні терміни спостереження) — $p = 0,0085$ [23].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування в групах дослідження діагностували клінічно та статистично значуще зниження рівня вітаміну D і підвищення вмісту гомоцистеїну порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно). Середні значення вітаміну D відповідали дефіциту, а середні значення гомоцистеїну — гіпергомоцистеїнемії (таблиця).

Динаміка рівня вітаміну D у жінок основної групи свідчила про статистично значуще зростання показника через 3 міс терапії порівняно з вихідним значенням ($p < 0,001$), але він не досяг рівня здорових жінок, хоча й перевищував такий у групі традиційного лікування. Через 6 міс від початку лікування цей показник в основній групі наближався до показника контрольної групи, через 9 міс — не відрізнявся від показника здорових жінок ($p > 0,05$). У групі пацієнток, яким було призначено лише традиційне лікування рівні вітаміну D статистично значущо не відрізнялись у контрольні терміни ($p > 0,05$) і були статистично значущо нижчими за показник контрольної групи ($p < 0,001$).

Таблиця

Динаміка досліджуваних показників у групах

Показник	Група	До лікування	3 міс	6 міс	9 міс
Вітамін D, нмоль/л	I	22,3 [15,3; 26,2]	45,3 [34,2; 53,1]	82,8 [69,8; 89,7]	98,3 [87,2; 107,2]
	II	20,0 [19,6; 22,0]	39,2 [37,2; 46,1]	42,1 [37,9; 52,6]	42,1 [38,2; 54,0]
	K	93,7 [87,5; 104,2]			
Гомоцистеїн, мкмоль/л	I	9,60 [8,90; 11,50]	8,20 [7,10; 9,40]	6,40 [5,80; 7,10]	5,60 [5,30; 6,10]
	II	9,60 [8,90; 11,50]	9,60 [8,90; 11,36]	9,60 [7,81; 11,36]	9,60 [7,81; 11,30]
	K	6,00 [5,00; 6,100]			
ТТГ, мкОд/мл	I	3,20 [3,10; 4,10]	2,90 [2,60; 3,90]	2,50 [2,30; 2,60]	2,10 [1,80; 2,40]
	II	3,20 [3,10; 4,29]	3,18 [3,10; 3,90]	2,98 [2,70; 3,60]	3,38 [2,90; 3,80]
	K	1,65 [1,10; 1,97]			
Пролактин, нг/мл	I	22,50 [21,20; 33,08]	18,30 [16,20; 22,18]	13,60 [12,40; 15,80]	12,10 [9,47; 13,86]
	II	22,30 [19,30; 28,90]	21,20 [19,30; 25,58]	21,20 [18,82; 25,16]	21,20 [18,80; 24,18]
	K	11,20 [9,50; 13,14]			
ФСГ, Од/л	I	4,90 [4,10; 5,20]	5,40 [5,10; 5,80]	6,70 [6,30; 6,90]	7,70 [6,90; 8,30]
	II	5,40 [5,10; 5,80]	4,90 [4,10; 5,20]	4,90 [4,40; 5,20]	5,10 [4,30; 5,30]
	K	8,15 [7,86; 8,60]			
ЛГ, Од/л	I	3,70 [2,80; 4,10]	4,10 [3,60; 4,60]	5,40 [4,30; 6,09]	6,50 [5,30; 7,20]
	II	3,70 [2,80; 4,10]	3,70 [2,91; 4,10]	3,80 [2,91; 4,29]	3,80 [3,10; 4,29]
	K	7,80 [7,10; 8,14]			
Естрадіол, пг/мл	I	45,2 [38,1; 52,7]	54,9 [48,9; 59,9]	69,3 [60,3; 89,9]	98,20 [78,4; 99,4]
	II	45,2 [38,1; 52,7]	47,6 [40,2; 53,8]	48,6 [40,2; 52,9]	50,1 [41,1; 54,2]
	K	93,2 [89,36; 99,3]			
Прогестерон, нг/мл	I	0,23 [0,21; 0,24]	0,27 [0,23; 0,31]	0,32 [0,29; 0,37]	0,37 [0,31; 0,43]
	II	0,23 [0,21; 0,24]	0,23 [0,21; 0,24]	0,23 [0,21; 0,25]	0,23 [0,21; 0,27]
	K	0,34 [0,33; 0,43]			
Вільний тестостерон, пг/мл	I	0,90 [0,90; 1,30]	1,20 [0,90; 1,60]	1,80 [1,30; 2,10]	2,50 [2,10; 2,80]
	II	0,90 [0,80; 1,40]	0,90 [0,80; 1,40]	1,10 [0,80; 1,69]	1,10 [0,80; 1,69]
	K	3,10 [2,90; 3,40]			
Дегідроепіандро- стерон-сульфат, мкг/дл	I	43,2 [32,8; 49,5]	90,5 [78,4; 49,5]	165,4 [121,1; 189,8]	226,2 [179,0; 276,0]
	II	43,2 [32,8; 49,5]	43,2 [37,1; 49,5]	44,3 [37,1; 56,2]	44,3 [37,2; 56,9]
	K	345,9 [293,4; 408,8]			
17-оксипрогестерон, нг/мл	I	0,89 [0,67; 1,15]	0,80 [0,74; 1,01]	0,78 [0,67; 0,89]	0,76 [0,67; 0,78]
	II	0,89 [0,67; 1,15]	0,89 [0,67; 1,12]	0,89 [0,67; 1,12]	0,89 [0,67; 1,10]
	K	0,78 [0,67; 0,84]			

Примітка. К — контрольна група.

Значення представлені як медіана та міжквартильний розмах.

У групі I зміни рівня гомоцистеїну характеризувались тенденцією до зниження та нормалізацією через 6 міс від початку лікування ($p < 0,001$), тоді як у групі порівняння в контрольні терміни зареєстрували стійку гіпергомоцистеїнемію ($p > 0,05$), а значення гомоцистеїну були статистично значущо вищими порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

Таким чином, запропонована терапія відновлення рівня вітаміну D за допомогою комплексного препарату, який містив вітамін D, глікозаміноглікани та цинк, демонструвала позитивний вплив порівняно з традиційними вітамінами D₃-вмісними препаратами. Чітку тенденцію до нормалізації рівня вітаміну D відзначали, починаючи з шостого місяця терапії, нормалізацію — на дев'ятий місяць. Це свідчить про необхідність тривалої дотації вітаміну D у жінок із ГА та порушеннями ОМЦ.

На прегравідарному етапі в жінок із ГА та порушеннями ОМЦ для корекції рівня гомоцистеїну потрібна дотація активної форми фолієвої кислоти протягом принаймні 6 міс. Поєднання S-аденозил-L-метіоніну (200 мг), L-метилфолату (0,4 мг, еквівалентно 0,4 мг фолієвої кислоти) і вітаміну B₁₂ у формі метилкобаламіну (250 мкг) призводить до зниження вмісту гомоцистеїну та його нормалізації через 9 міс лікування.

Симптоми ЖСД на тлі нормалізації показників гомоцистеїну та вітаміну D зникли через 6 міс у всіх жінок групи I і лише у 3 (6,6 %) у групі II.

Аналіз вмісту пептидних гормонів гіпофіза під час лікування виявив відмінності в досліджуваних групах (див. таблицю).

До початку лікування рівень ТТГ у жінок як основної групи, так і групи порівняння, був статистично значущо вищим порівняно із показником контрольної групи ($p < 0,05$) і згідно з референтними значеннями відповідав клінічно значущому функціональному підвищенню. Застосування комплексного фітопрепарату в групі I сприяло статистично значущому зменшенню рівня ТТГ до 2,10 [1,80; 2,40] мкМО/мл через 9 міс від початку лікування, що відповідає показникам ТТГ для настання безпечної вагітності за рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації [24]. Однак вміст ТТГ перевищував показник контрольної групи, що свідчить про необхідність визначення рівня ТТГ при вагітності в критичні терміни розвитку плода. У групі традиційного лікування цей показник упродовж усього терміну лікування залишався майже без змін щодо початкового і статистично значущо перевищував показник контрольної групи ($p < 0,001$), демонструючи схильність

до гіпотиреозу в жінок із дисфункцією щитоподібної залози, порушеннями ОМЦ і ГА (див. таблицю).

Ми дійшли висновку, що рекомендована прегравідарна терапія із застосуванням рослинного комплексу з поєднанням компонентів елементарного йоду, аніонів йодистої кислоти, дубильних речовин, сапонінів, мікроелементів упродовж 9 міс сприяє нормалізації тиреоїдної функції в жінок із ГА.

Аналіз рівня пролактину на прегравідарному етапі виявив аналогічні закономірності. Так, на початку терапії в групах I та II показник пролактину статистично значущо перевищував такий у контрольній групі ($p < 0,001$). У групі I зареєстрували його статистично значуще ($p < 0,001$) зменшення через 6 міс майже до показника контрольної групи, через 9 міс у цій групі значення пролактину статистично значущо не відрізнялось від такого в здорових жінок ($p > 0,05$). У пацієнток групи II рівень пролактину в контрольні терміни спостереження практично не змінювався щодо початкового та статистично значущо ($p < 0,001$) переважав показник контрольної групи.

На підставі отриманих результатів можна дійти висновку, що використання каберголіну в індивідуально підібраній дозі сприяло зниженню рівня пролактину вже на третій місяць терапії, його нормалізації — на шостий місяць, яка зберігалася до кінця періоду спостереження.

В обох групах спостереження до початку терапії вміст ФСГ був статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим порівняно з показником контрольної групи. Через 3 міс прегравідарного лікування в групі I він незначно підвищився порівняно зі здоровими жінками ($p > 0,05$), а через 6 міс статистично значущо ($p < 0,001$) збільшився щодо вихідного значення та показника через 3 міс. При контрольному обстеженні через 9 міс вміст ФСГ статистично значущо не відрізнявся від показника в попередній термін та порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Статистично значущої різниці за рівнем ФСГ у групі II не виявлено, у контрольні терміни цей показник залишався статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим, ніж у контрольній групі.

Отже, зміни показника ФСГ зареєстрували лише в жінок, які отримували запропоновану терапію. Позитивна динаміка його зростання спостерігалася, починаючи з шостого місяця терапії. Оскільки рівень пролактину в цей термін нормалізувався, можна зробити висновок, що 6 міс запропонованої терапії є мінімальним терміном для догравідарної підготовки.

Динаміка показників ЛГ також демонструвала поступове підвищення його рівня з тенденцією до нормалізації, але через 9 міс фітотерапії цей показник був статистично значущо ($p < 0,05$) нижчим порівняно з контрольною групою. У групі порівняння на тлі традиційного лікування статистично значущих відмінностей між значеннями ЛГ у контрольні терміни не виявлено, цей показник був статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим порівняно з контрольною групою. Термін доведеної позитивної дії рослинної терапії з використанням якірців сланких для вмісту ЛГ — не менше ніж 6—9 міс. Отже, якщо рівні пролактину та ФСГ мають чітку тенденцію до нормалізації вже на шостий місяць терапії, то вміст ЛГ — через 6—9 міс.

Рівні естрадіолу та прогестерону до початку лікування були статистично значущо низькими в групах I та II порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно). Починаючи з шостого місяця, вміст естрадіолу в групі I статистично значущо ($p < 0,001$) збільшився щодо початкового, через 9 міс прегравідарної підготовки — нормалізувався й досяг значень, що статистично значущо не відрізнялися від показників здорових жінок ($p > 0,05$).

У групі II статистично значущої зміни рівня естрадіолу протягом періоду спостереження не зареєстрували ($p > 0,05$). Він був статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим порівняно з контрольною групою.

Отриманий результат є закономірним, віддзеркалює динаміку змін вмісту ФСГ і засвідчує роль центральних пептидних гормонів гіпофіза в яєчниковому стероїдогенезі.

Рівень прогестерону на тлі фітотерапії порівняно з вихідними значеннями статистично значущо ($p < 0,001$) зріс через 9 міс лікування та наблизився до показника здорових жінок ($p > 0,05$).

У групі II рівень прогестерону статистично значущо порівняно з початковими значеннями не змінився ($p > 0,05$) і був статистично значущо нижчим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Зіставлення показників гормонального яєчничкового стероїдогенезу із сонографічними спостереженнями яєчничкової структури протягом лікування виявило, що через 6—9 міс терапії більшість жінок мали ознаки фолікулярного росту, овуляції, недостатності лютеїнової фази (НЛФ). У групі I через 9 міс частка пацієнток з ановуляторними менструальними циклами статистично значущо зменшилася порівняно з показником через 6 міс — 10 (22 %, $\chi^2 = 30,25$; $p < 0,001$). Також у цій групі зареєстрували

статистично значуще зменшення частоти НЛФ через 9 міс порівняно з показником через 6 міс — 14 (31,1 %) і 7 (15,0 %) ($\chi^2 = 10,17$; $p = 0,001$). Ознаки ЖСД були наявні через 6 міс терапії у 3 (6,6 %) жінок, через 9 міс — відсутні в усіх обстежених ($\chi^2 = 35,02$; $p < 0,001$). Статистично значущої різниці за частотою ЖСД у жінок групи II через 6 та 9 міс не виявлено (4 (8,9 %) і 4 (8,9 %), $\chi^2 = 0,14$; $p = 0,71$). Отже, позитивного впливу на ознаки ЖСД традиційна прегравідарна підготовка не мала. Ріст фолікулів, овуляцію, НЛФ зафіксували в 4 (8,9 %) жінок у цій групі через 9 міс ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,71$).

Наведені дані свідчать, що термін терапії для поліпшення фертильності має становити не менше 6—9 міс.

Рівень вільного тестостерону на початку прегравідарної терапії у жінок дослідних груп був статистично значущо нижчим порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,001$) і порівняним у групах I та II (див. таблицю).

Статистично значуще ($p = 0,03$) зростання рівня вільного тестостерону порівняно з вихідними значеннями в групі I зареєстрували вже через 3 міс лікування. Ця тенденція зберігалась через 6 і 9 міс ($p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно), але вміст вільного тестостерону залишався статистично значущо нижчим, ніж у здорових жінок ($p < 0,001$). За період спостереження в групі II статистично значущої динаміки зазначеного показника не виявлено ($p > 0,05$). Його рівень був статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим, ніж у контрольній групі.

Таким чином, якщо вважати оптимальним для нормального метаболізму стероїдних гормонів значення вільного тестостерону 1,5—3,8 пкг/мл [25], то в жінок, які отримували запропоновану терапію, починаючи з шостого місяця лікування показник вільного тестостерону наблизився до нижньої межі норми, досягши її середини через 9 міс. На тлі традиційної терапії статистично незначуще зростання досліджуваного показника зареєстрували на шостий місяць терапії, при цьому він не досягав навіть нижньої межі оптимального рівня для коректного метаболізму стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку.

Рівень дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) у жінок із ГА та порушеннями ОМЦ в обох досліджуваних групах на початку терапії був статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим порівняно з показником контрольної групи. Через 3 міс у групі I цей показник вдвічі збільшився ($p < 0,001$) і продовжував зростати через 6 і 9 міс ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно).

У групі II рівень ДГЕА-С практично не відрізнявся від початкового впродовж усього періоду спостереження ($p > 0,05$). В обох досліджуваних групах цей показник був статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим, ніж у здорових жінок.

Отже, під впливом запропонованої терапії рівень ДГЕА-С починав зростати вже з третього місяця терапії, зберігаючи такий темп протягом усього періоду спостереження. Нижня межа референтних значень для цього гормону для жінок середнього віку — 280 мкг/дл. Таким чином, навіть 9-місячне лікування є недостатнім для досягнення стабільного рівня цього гормону, що свідчить про необхідність його контролю в подальшому.

Аналізуючи тенденцію змін рівня ДГЕА-С в основній групі жінок, відзначили його кореляційний зв'язок зі змінами вмісту ЛГ через 3 та 6 міс ($r = 0,77$) і 9 міс ($r = 0,29$).

Клінічним маркером достатнього рівня ДГЕА-С для відновлення концентрації естріолу, попередником якого є ДГЕА, є показник лубрикації. Аналіз часу зникнення скарг на гіполубрикацію (головна ознака ЖСД у жінок фертильного віку) виявив, що стійка нормалізація цього маркера спостерігається через 6 міс терапії.

Досліджували також вміст 17-оксипрогестерону — надниркового андрогену, який у жінок із порушеннями ОМЦ найшвидше відображує рівень стресу в організмі. Концентрація 17-оксипрогестерону наближалася до верхньої межі норми та статистично значущо не змінювалася під час прегравідарної терапії ($p > 0,05$).

У жінок групи I через 3 міс терапії вагітностей не спостерігали, як і в групі II. У цей термін у контрольній групі зареєстровано 17 (56,7 %) вагітностей. Через 6 міс у групі I було 6 (13,3 %) вагітностей, у контрольній — 12 (40,0 %, $\chi^2 = 5,63$; $p = 0,02$). У групі II вагітностей не зафіксовано. Через 9 міс у групі I було 11 (24,4 %) вагітностей, а у групі II — 4 (8,9 %, $\chi^2 = 2,9$; $p = 0,09$). У контрольній групі вагітностей у цей термін не відзначено.

Усього в групі I за час спостереження зафіксовано 17 (37,5 %) вагітностей, у групі II — 4 (8,88 %), у контрольній групі — 29 (96,6 %) (I vs. II, $\chi^2 = 9,7$; $p = 0,008$; I vs. контроль, $\chi^2 = 32,5$; $p < 0,001$; II vs. контроль, $\chi^2 = 75,4$; $p < 0,001$).

Після закінчення терміну спостереження менструальний регулярний цикл був овуляторним у групі I у 18 (40,0 %) жінок, у групі II — у 3 (6,7 %, $\chi^2 = 12,7$; $p < 0,001$). Недостатність лютеїнової фази в основній

групі зареєстрували відповідно в 10 (22,2 %) і 3 (6,7 %) пацієнток ($\chi^2 = 3,24$; $p = 0,07$).

Ознак ЖСД у групі I не було в жодної жінки. У групі II скаржилися на гіполубрикацію та диспареунію 41 (91,1 %) жінка.

ВИСНОВКИ

Особливістю відновлення повноцінного менструального циклу жінок із ГА є період формування НЛФ, що потребує додаткової терапії для забезпечення умов для секреторної трансформації ендометрію. Гравідарний процес відбувається в несприятливих умовах, що може призвести до втрати вагітності в ранні терміни. Термін прегравідарних заходів у цієї групи хворих має тривати не менше 6—9 міс.

Традиційна прегравідарна підготовка не сприяє відновленню центральних механізмів регуляції менструального циклу в жінок із ГА та повноцінному яєчниковому стероїдогенезу, що супроводжується ановуляцією та НЛФ. Ознаки ЖСД не зникають під впливом традиційного лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження — Т. Ю. Юзвенко; дизайн обстеження — Л. М. Семенюк; клінічне обстеження пацієнток — Л. С. Чернуха; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Л. М. Семенюк, Л. С. Чернуха; редагування статті — Т. Ю. Юзвенко, Є. С. Козачук.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Budnik T, Boychuk A. The level of vitamin D in the first trimester of pregnancy and its effect on the anthropometric parameters of a newborn. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(1):32-8. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1239>.
2. Hoffmann JM, Partridge L. Nuclear hormone receptors: Roles of xenobiotic detoxification and sterol homeostasis in healthy aging. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(5):380-92. doi: 10.3109/10409238.2015.1067186. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26383043.
3. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):542-59. doi: 10.1093/humupd/dmu008. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24643344; PMCID: PMC4063701.
4. Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, Blanco-Mejia S, Barad DH. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Oct 7;7:108. doi: 10.1186/1477-7827-7-108. PMID: 19811650.
5. Semenyuk LM, Yuzvenko TY, Chernukha LS. Hormonal aspects of reproductive health disorders in women with sexual dysfunction and early pregnancy loss in the anamnesis. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2022;1(77):17-25. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2022-1-17>. Ukrainian.

6. Semeniuk L, Pankiv V, Chernukha L, Yuzvenko T. Adolescent menstrual dysfunction as a marker of future disorders of women's sexual and reproductive health. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(2):131-6. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258>.
7. Semeniuk LM, Yuzvenko TY, Borodkin HO, Kryzhanovskaya OI. Determination of the risks of infertility in women with thyroid pathology a and hypoandrogenic ovarian dysfunction. *World of Medicine and Biology*. 2020;3(73):111-5. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115.
8. Ota K, Takahashi T, Han A, Damvaeba S, Mizunuma H, Kwak-Kim J. Effects of MTHFR C677T polymorphism on vitamin D, homocysteine and natural killer cell cytotoxicity in women with recurrent pregnancy losses. *Hum Reprod*. 2020 Jun 1;35(6):1276-87. doi: 10.1093/humrep/deaa095. PMID: 32478379.
9. Reed MA. Female sexual dysfunction. *Clin Plast Surg*. 2022 Oct;49(4):495-504. doi: 10.1016/j.cps.2022.06.009. Epub 2022 Aug 17. PMID: 36162944.
10. Cassis C, Mukhopadhyay S, Morris E, Giarenis I. What happens to female sexual function during pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Mar;258:265-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.003. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33485263.
11. Pankiv V. New possibilities of phytotherapy for hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(2):152-5. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.201301>.
12. Kunimura Y, Iwata K, Ishii H, Ozawa H. Chronic estradiol exposure suppresses luteinizing hormone surge without affecting kisspeptin neurons and estrogen receptor alpha in anteroventral periventricular nucleust. *Biol Reprod*. 2024 Jan 13;110(1):90-101. doi: 10.1093/biolre/ioad129. PMID: 37774351.
13. Boyko M. The use of phytotherapy in the treatment of patients with erectile dysfunction. *Man's Health*. 2023;2:36-8. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2023.286435> (in Ukrainian).
14. Sanfins A, Rodrigues P, Albertini DF. GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35:1741-50 doi: 10.1007/s10815-018-1268-4.
15. Abadjieva D, Kistanova E. Tribulus terrestris alters the expression of growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 in rabbit ovaries of mothers and f1 female offspring. *PLoS One*. 2016;11:e0150. doi: 10.1371/journal.pone.0150400.
16. Sirotkin AV. Potential effects of ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) on female reproduction. *Reprod Biol*. 2021 Dec;21(4):100568. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100568. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656881.
17. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, Mercado M. Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016 Jan-Feb;54(1):111-21. Spanish. PMID: 26820213.
18. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948-61. doi: 10.2174/0929867325666180313105949. PMID: 29532755.
19. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA Panel); Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Knutsen HK, Maciuk A, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate. *EFSA J*. 2023 Nov 13;21(11):e08353. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8353. PMID: 37965303; PMCID: PMC10641704.
20. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies. *Front Nutr*. 2019;6:49. doi: 10.3389/fnut.2019.00049.
21. Vlassopoulou M, Yannakoulia M, Pletsas V, Zervakis GI, Kyriacou A. Effects of fungal beta-glucans on health — a systematic review of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2021 Apr 26;12(8):3366-80. doi: 10.1039/d1fo00122a. PMID: 33876798.
22. Pankiv I. Vitamin D: new aspects of application, effective doses. The current state of the problem. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(1):38-42. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430>.
23. Panos GD, Boeckler FM. Statistical Analysis in Clinical and Experimental Medical Research: Simplified Guidance for Authors and Reviewers. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jul 3;17:1959-61. doi: 10.2147/DDDT.S427470. PMID: 37426626; PMCID: PMC10328100.
24. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212. PMID: 28056690.
25. Kathryn Korkidakis A, Reid RL. Testosterone in women: measurement and therapeutic use. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Mar;39(3):124-30. doi: 10.1016/j.jogc.2017.01.006. PMID: 28343552.

РЕЗЮМЕ

Настання вагітності у природному циклі — завдання, яке потребує злагодженої роботи як центральних рівнів регуляції роботи гіпоталамо-гіпофізарних гормонів, так і периферичних. Аналіз репродуктивного здоров'я жінок із порушенням менструального циклу на тлі гіпоандрогенізму свідчить про незадовільний перебіг ранніх етапів гравідарного процесу із подальшим формуванням безпліддя на тлі зниженого оваріального резерву. Клінічним маркером гіпоандрогенізму в жінок репродуктивного віку вважають гіполубрикацію.

Мета роботи — оптимізувати прегравідарну підготовку в жінок із гіпоандрогенізмом, порушенням менструального циклу та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 90 жінок із порушенням менструального циклу та гіпоандрогенізмом, які отримували запропоновану терапію (45 жінок) або традиційну (45 пацієнток). Контрольну групу утворено із 30 здорових жінок на етапі прегравідарного обстеження. Вік жінок — 18—35 років. Проведено визначення гормонального репродуктивного тла на 5—7-й день менструального циклу в усіх жінок, показника тиреотропного

гормону, антитіл до тиреоїдної пероксидази, вітаміну D, гомоцистеїну. Запропонований алгоритм прегравідарних заходів передбачав: 1) оптимізацію роботи щитоподібної залози (після консультування із ендокринологом), 2) відновлення гіпофізарно-яєчникових взаємозв'язків при функціональному центральному гіпогонадізмі, 3) терапію, спрямовану на оптимізацію рівня пролактину (цільове значення — 12,5 нг/мл), 4) зниження рівня гомоцистеїну (цільовий рівень — 5,6 мкмоль/л), 5) нормалізацію рівня вітаміну D (норма — 75—125 нмоль/л, недостатність — 50—75 нмоль/л, дефіцит < 50 нмоль/л). Цільові параметри контролю — відновлення лубрикації, овуляторність менструального циклу, настання та прогресування вагітності. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення IBM SPSS Statistics version 25.0. Контрольні терміни терапії — 3, 6 і 9 міс.

Результати. У жінок запропонована терапія сприяла відновленню рівня вітаміну D, починаючи з 6-го місяця терапії, нормалізацію зареєстрували на 9-му місяці. Це свідчить про необхідність тривалої дотації вітаміну D у жінок із гіпоандрогенізмом. Зниження рівня гомоцистеїну відзначено на 6-му місяці лікування, його нормалізацію — через 9 міс. У групі із традиційною терапією реєстрували підвищений вміст гомоцистеїну та недостатність/дефіцит вітаміну D протягом усього терміну спостереження. У жінок, яким призначали запропоновану терапію, рівні фолікулостимулювального, лютеїнізувального і тиреоїдного гормонів та пролактину мали тенденцію до нормалізації, починаючи з третього місяця терапії, найбільше зростання відзначено у лютеїнізувального гормону на 3—6-й місяць лікування. Яєчниковий стероїдогенез наближався до показників контрольної групи через 6—9 міс терапії. Проандрогенний стероїдогенез у жінок починав збільшуватися на третій місяць терапії, набуваючи максимуму на дев'ятий місяць. У жінок із групи традиційної прегравідарної підготовки навіть через 9 міс зареєстрували незадовільний темп змін рівня вільного тестостерону та дегідроепіандростендіону сульфату. Ознаки жіночої сексуальної дисфункції у групі із запропонованою терапією повністю зникли через 3 міс лікування, тоді як на тлі традиційної терапії продовжували турбувати 91,1 % жінок через 9 міс терапії. Після закінчення терміну спостереження менструальний цикл був регулярним у 40,0 % жінок, які отримували запропоновану терапію, і у 6,7 %, яким призначали традиційне лікування. Прогресуючих вагітностей

у першій групі було 37,5 % (успішно подолали лютеоплацентарний бар'єр), у другій групі — 8,8 % (закінчилися перериванням вагітності в ранні терміни).

Висновки. Особливістю відновлення повноцінності менструального циклу жінок із гіпоандрогенізмом є період формування недостатності лютеїнової фази, що потребує додаткової терапії для забезпечення умов для повноцінності секреторної трансформації ендометрію. Гравідарний процес відбувається в несприятливих умовах, що може призвести до ранніх втрат вагітності. Термін прегравідарних заходів у цієї групи хворих має становити не менше 6—9 міс. Традиційна прегравідарна підготовка не сприяє відновленню центральних механізмів регуляції менструального циклу в жінок із гіпоандрогенізмом та повноцінному яєниковому стероїдогенезу, що супроводжується ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази, втратою вагітності в ранні терміни. Ознаки жіночої сексуальної дисфункції не зникають під впливом традиційного лікування.

Ключові слова: гіпоандрогенізм, порушення менструального циклу, прегравідарна підготовка

ABSTRACT

Pre-pregnancy preparation of women with hypoandrogenism and female sexual dysfunction

**L. M. Semenyuk, T. Y. Yuzvenko,
Y. S. Kozachuk, L. S. Chernukha**

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

The onset of pregnancy in the natural cycle is a task that requires the coordinated work of both central and peripheral levels of regulation of hypothalamic-pituitary hormones. An analysis of the reproductive health of women with a menstrual cycle disorder against the background of hypoandrogenism indicates an unsatisfactory course of the early stages of the pregnancy process with the subsequent formation of infertility against the background of a reduced ovarian reserve. Hypolubrication is considered a clinical marker of hypoandrogenism in women of reproductive age.

Objective — Optimization of pre-pregnancy training in women with hypoandrogenism, menstrual cycle disorders and early pregnancy losses in the anamnesis.

Materials and methods. A comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination involved 90 women with menstrual cycle disorders and hypoandrogenism, from them 45 women received the proposed

therapy (group Ia), and 45 patients traditional therapy (group IIa). The control group consisted of 30 healthy women at the stage of pre-gravid examination. The age of women was 18 to 35 years. Hormonal reproductive background was determined on the 5-7th day of the menstrual cycle in all examined women, as well as levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase antibody, vitamin D, homocysteine. The proposed algorithm of pre-gravid measures included: 1) optimization of thyroid gland function (after consultation with an endocrinologist); 2) restoration of pituitary-ovarian relationships in case of functional central hypogonadism; 3) therapy aimed at optimizing the prolactin level (target value 12.5 ng/ml); 4) reduction of homocysteine level (target level 5.6 μ mol/l); 5) normalization of vitamin D level (norm is 75—125 nM/l, insufficiency defined as 50—75 nM/l, and deficiency < 50 nM/l). The target control parameters included restoration of lubrication, ovulatory menstrual cycle, onset and progression of pregnancy. IBM SPSS Statistics version 25.0 software was used for statistical processing of the obtained data. The control periods of therapy were 3, 6 and 9 months.

Results. In women with proposed treatment algorithm, therapy resulted in the recovery of vitamin D levels, starting from the 6th month of therapy, and complete normalization was recorded at the 9th month of treatment. This indicates the need for long-term supplementation of vitamin D in women with hypoandrogenism. A decrease in the homocysteine levels was also noted on the 6th month of treatment, and its normalization after 9 months of treatment. Elevated homocysteine levels and vitamin D insufficiency/deficiency were observed throughout the follow-up period in the conventional therapy group. In women with the proposed therapy, the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), TSH, luteinizing hormone (LH) and prolactin tend to normalize already from the 3rd month of therapy, while the highest positive increase was noted in the LH indicator on the 3rd-6th month of treatment. Ovarian steroidogenesis approached the indicators of the control group after 6—9 months of therapy. Proandrogenic

steroidogenesis began to increase on the 3rd month of therapy, reaching maximum on the 9th month. Unsatisfactory indicators of changes in free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-C) were noted in women from the group of the traditional pre-pregnancy preparation even after 9 months.

The specified features of steroid support of the hormonal background of women's reproductive health demonstrated the following: signs of female sexual dysfunction in the group with the proposed therapy completely disappeared after the 9th month of treatment, and in the group of traditional therapy they continued to bother 91.1 % of women. At the end of the observation period, the regular menstrual cycle was gained in 40.0 % of women with the proposed therapy and in 6.7 % with the traditional one. Progressive pregnancies in the group with the proposed algorithm were achieved in 37.5 % of women (successfully overcame the luteoplacental barrier), and in 8.8 % in the group of the traditional approach (ended by early termination of pregnancy).

Conclusions. The period of formation of the luteal phase insufficiency is the specific feature of the restoration of menstrual cycle fullness in women with hypoandrogenism, which requires additional therapy to ensure the conditions for a full-fledged secretory endometrium transformation. The pregnancy process takes place in unfavorable conditions, which can lead to early pregnancy losses. The period of pre-pregnancy measures in this group of patients should last at least 6—9 months. Traditional pre-pregnancy preparation does not contribute to the restoration of the central mechanisms of menstrual cycle regulation in women with hypoandrogenism, nor does it contribute to the restoration of full-fledged ovarian steroidogenesis, it is accompanied by anovulation and insufficiency of the luteal phase, early pregnancy losses. Symptoms of female sexual dysfunction do not disappear under the influence of traditional treatment.

Keywords: hypoandrogenism, menstrual cycle disorder, pre-pregnancy preparation.

Дата надходження до редакції 09.11.2023 р.

Дата рецензування 18.01.2024 р.

Дата підписання статті до друку 12.02.2024 р.