

Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом

В.О. Бенюк, В.В. Курочка, К.І. Сусак, Ю.Г. Друпп, О.О. Бала

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Проблема аденоміозу має особливу актуальність для пацієнток репродуктивного віку, оскільки він супроводжується значними порушеннями менструальної та генеративної функцій. У статті представлені результати вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку за наявності аденоміозу.

Мета дослідження: вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендо- і міометрія.

Матеріали та методи. До основної групи увійшли 120 жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендо- і міометрія (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія), до контрольної – 40 здорових жінок без гінекологічної патології. Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи оцінювали за даними рівнів фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Прл), естрадіолу (E_2) та прогестерону (П) у сироватці крові у різні фази менструального циклу.

Результати. У жінок з аденоміозом, гіперплазією ендометрія та поєднаною патологією відзначається гіперпродукція гонадотропних гормонів із підвищенням рівня їхньої секреції порівняно з групою здорових жінок: середня концентрація ФСГ незалежно від фази менструального циклу збільшена в 1,9 раза ($p < 0,05$), ЛГ – у 2,2 раза, Прл – у 2 рази, що свідчить про наявність гіперпролактинемії. Як у I, так і у II фазі менструального циклу у хворих основної групи фіксували виникнення додаткових піків ФСГ та ЛГ від базальної секреції гормону, які досягали величини вмісту гормонів в овуляторний пік. У пацієнток основної групи виявлена гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та гіпопрогестеронемія. Вираженість гормональних зсувів залежала від гінекологічної патології (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія) та функціонального стану жінки.

Висновки. Показники гонадотропної та пролактинстимулювальної активності гіпофіза у жінок із доброякісною патологією матки підтверджують участь ФСГ, ЛГ та пролактину у складних процесах регуляції репродуктивної системи.

Ключові слова: аденоміоз, гіперплазія ендометрія, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система.

Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis

V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak, Yu.G. Drupp, O.O. Bala

The problem of adenomyosis is particularly relevant for patients of reproductive age, as it is accompanied by the significant disturbances of menstrual and generative functions. The article presents the results of studying the condition of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women of reproductive age with adenomyosis.

The objective: to study the state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology.

Materials and methods. The main group included 120 women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology (adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology), and the control group included 40 healthy women without gynecological pathology. The functional state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system was evaluated by the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E2) and progesterone (P) in blood serum in different phases of the menstrual cycle.

Results. In women with adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology, there is hyperproduction of gonadotropic hormones with an increase of their secretion level compared to a group of healthy women: the average concentration of FSH, regardless of the phase of the menstrual cycle, increased by 1.9 times ($p < 0.05$), LH – 2.2 times, PRL – 2 times, which indicates the presence of hyperprolactinemia. Both in the I and II phases of the menstrual cycle, the occurrence of additional FSH and LH peaks from basal hormone secretion was determined in patients of the main group, which reached the level of hormone concentration in the ovulatory peak. In the patients of the main group, hyperestrogenemia during the entire menstrual cycle and hypoprogesteronemia were detected. The expression of hormonal shifts depended on gynecological pathology (adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology) and the functional state of the woman.

Conclusions. The indicators of gonadotropic and prolactin-stimulating activity of the pituitary gland in women with benign uterine pathology confirm the participation of FSH, LH and prolactin in the complex processes of regulation of the reproductive system.

Keywords: adenomyosis, endometrial hyperplasia, hypothalamic-pituitary-ovarian system.

Незважаючи на понад вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу, захворювання не втрачає медико-соціального значення у XXI столітті, що пов'язано з прогресивним клінічним пере-

бігом та формуванням стійкого больового синдрому і, як наслідок, зниженням якості життя хворих [1, 2, 3].

Ендометріоз – гормонозалежний патологічний процес, суть якого полягає у доброякісному розростанні

тканини, подібної до ендометрія за морфологічними і функціональними властивостями, що виникає на тлі порушення гормонального та імунного балансу за наявності генетичної схильності [4, 5]. Внутрішній ендометріоз уражає тіло матки, канал шийки матки, інтрамуральну частину маткових труб, його діагностують як окреме захворювання і позначають терміном «аденоміоз» [6, 7].

Аденоміоз має особливу актуальність для пацієнток репродуктивного віку, оскільки супроводжується значними порушеннями менструальної та генеративної функцій [8, 9]. Частота генітального ендометріозу коливається від 12% до 50%. Аденоміоз становить 53–80% у структурі ендометріозу [10–12].

Аденоміоз та гіперплазія ендометрія не є ізольованими захворюваннями і супроводжуються порушенням гормонального гомеостазу. Формування даної патології – результат дисбалансу діяльності ендокринної системи жінки. Представлені у літературі дані щодо особливостей гормонального стану при аденоміозі, гіперплазії ендометрія та поєднаній патології ендометрія до сить суперечливі [13–15].

Сучасні принципи лікування аденоміозу базуються на уявленні про нього як про гормонозалежний патологічний процес. Гормональна терапія посідає провідне місце у консервативному лікуванні хворих і потребує ретельної діагностики стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи [16, 17]. Крім того, вибір лікувальної тактики передбачає необхідність індивідуального і диференційованого підходу залежно від віку хворої, вираженості клінічної симптоматики, поширеності патологічного процесу, тривалості захворювання, зацікавленості у продовженні репродуктивної функції, наявності екстрагенітальної патології [18–20].

Мета дослідження: вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи у жінок репродуктивного віку за наявності аденоміозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи оцінювали за даними рівнів фолікулостимулювального (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину (Прл), естрадіолу (E_2) та прогестерону (П) у фолікулінову фазу, періовуляторний період та лютеїнову фазу менструального циклу у 120 жінок (основна група) репродуктивного віку з доброякісною патологією ендометрія (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія).

Оцінювання діяльності щитоподібної залози проводили за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та вільної фракції тироксину (T_4).

Проаналізовані зміни рівня гормонів залежно від клінічної форми порівняно з показниками 40 гінекологічно здорових жінок контрольної групи [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати гормонального обстеження жінок основної групи з доброякісною патологією матки свідчать про істотні зміни гонадотропної функції гіпофіза та стероїдогенезу гонад. Рівень ФСГ у хворих з доброякісною патологією ендометрія цикліч-

но змінювався протягом менструального циклу, як і у здорових жінок, але достовірно перевищував показники групи контролю ($p < 0,05$) [22].

Середня концентрація ФСГ у жінок з аденоміозом (А) перевищувала в 1,4 раза середній рівень цього гормону у здорових жінок, з гіперплазією ендометрія (ГПЕ) – у 2,0 раза, при поєднаній патології (А+ГПЕ) – у 2,2 раза та становила при А $8,26 \pm 1,05$ мкг/л, при ГПЕ – $12,97 \pm 1,48$ мкг/л, при А+ГПЕ – $13,14 \pm 1,05$ мкг/л.

Показники ЛГ характеризувались вираженим порушенням ритму і рівня циклічної та базальної секреції. Середній рівень базальної секреції ЛГ у жінок з доброякісною патологією матки перевищував показники здорових жінок у 2,2 раза: у хворих з А – в 1,7 раза вище показників контролю, з ГПЕ та А+ГПЕ – у 2,5 раза та 2,3 раза відповідно. Підвищення вмісту ЛГ спостерігали в обидві фази менструального циклу, але найбільш виражене відзначали у I фазу, рівень лютропіну перевищував рівень ЛГ у здорових жінок у 5 разів і становив $12,30 \pm 0,48$ мкг/л.

Крім овуляторного піку у секреції ЛГ у хворих з доброякісною патологією матки спостерігались додаткові піки-викиди лютропіну як у I, так і у II фази менструального циклу, що перевищували овуляторні показники вмісту гормону. Концентрація ЛГ зростала у всіх клінічних групах жінок з доброякісною патологією матки у I та II фази менструального циклу і найбільш вираженою була у жінок з ГПЕ та А+ГПЕ.

У хворих основної групи спостерігалась гіперпролактинемія із підвищенням середнього рівня Прл ($560,22 \pm 30,46$ мкМО/мл) у 1,9 раза від показника контрольної групи. У динаміці менструального циклу рівень Прл був найвищий у I фазу та у 2,8 раза перевищував показник контрольної групи. Виражені порушення пролактинсекретувальної функції гіпофіза у хворих з доброякісною патологією матки зумовлюють зсуви у регуляції функції яєчників, що пояснює високий відсоток безпліддя у даної категорії жінок [23].

Статистично достовірних відмінностей секреції Прл залежно від клінічної групи хворих не виявлено. Порушення вироблення Прл у разі А, ГПЕ та А+ГПЕ пов'язані із порушенням гормонально-рецепторних взаємовідносин в ураженій патологією матці.

Оцінюючи функціональний стан яєчників у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендометрія, спостерігали достовірне підвищення рівня E_2 як у I, так і у II фази менструального циклу порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Середній вміст E_2 у хворих основної досліджуваної групи в 1,9 раза перевищував рівень у здорових жінок і становив $1,10 \pm 0,02$ нмоль/л.

Протягом менструального циклу встановлено не лише значне збільшення середньої концентрації E_2 , але й порушення динаміки рівня гормону. У I фазу менструального циклу у разі А рівень E_2 у 3 рази перевищував показники групи контролю і становив $0,88 \pm 0,05$ нмоль/л. У пік овуляції у хворих з А, як і у здорових жінок, вміст E_2 збільшувався, але гормональний пік порівняно з вмістом E_2 у I фазу менструального циклу був менш виражений і підвищився лише в 1,3 раза, ніж у групі контролю – у 3,2 раза.

Середній рівень E_2 у період овуляції у хворих з А становив $1,14 \pm 0,08$ нмоль/л, що в 1,2 раза більше

рівня даного гормону у здорових жінок. У лютеїнову фазу менструального циклу вміст E_2 знижувався, але гіперестрогенемія зберігалась: рівень E_2 в 1,7 раза перевищував рівень даного гормону у контрольній групі і становив $0,76 \pm 0,07$ нмоль/л.

При ГПЕ та А+ГПЕ спостерігалася більш виражена гіперестрогенемія, ніж при А. Найвищі середні показники рівня E_2 в обидві фази менструального циклу були у жінок з поєднаною патологією матки і становили у I фазу $0,99 \pm 0,06$ нмоль/л, в овуляторний період – $1,58 \pm 0,02$ нмоль/л, у II фазу – $1,17 \pm 0,07$ нмоль/л. Загальна середня концентрація E_2 при А+ГПЕ у 2,2 раза перевищувала показники контролю.

Було встановлено, що середній показник вмісту П у жінок з доброякісною патологією ендометрія ($7,5 \pm 0,57$ нмоль/л) в 1,6 раза нижчий, ніж у групі здорових жінок. Але у динаміці менструального циклу секреція П мала такі особливості: у I фазу рівень П у хворих з А достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи і тому очікуваної гіпопрогестеронемії не спостерігали, навпаки, середній вміст гормону ($2,15 \pm 0,16$ нмоль/л) в 1,2 раза перевищував середній контрольний показник.

Протягом менструального циклу продукування П в основній досліджуваній групі зберігало характерні для здорових жінок закономірності ритму секреції гормону – вміст П підвищувався в овуляторний пік і був значно більший у лютеїнову фазу. Але ступінь збільшення рівня П при доброякісній патології матки не відповідав збільшенню рівня П у здорових жінок і був значно нижчим. Середній вміст П у період овуляції у хворих основної групи був меншим від показника групи контролю у 2,7 раза, а у лютеїнову фазу – в 1,5 раза, що становило $3,42 \pm 0,16$ нмоль/л та $17,17 \pm 0,41$ нмоль/л відповідно.

Була проаналізована функція щитоподібної залози у жінок основної та контрольної груп. Показники ТТГ та T_4 у пацієнок з А, ГПЕ та поєднаною патологією матки були у межах норми, статистично достовірних розбіжностей за клінічними формами в основній та контрольній групах жінок не встановлено.

ВИСНОВКИ

Результати даного дослідження продемонстрували, що у жінок з аденоміозом, гіперплазією ендометрія та поєднаною патологією спостерігається гіперпродукування гонадотропних гормонів з підвищенням рівня їхньої базальної та циклічної секреції порівняно з групою здорових жінок: середня концентрація ФСГ незалежно від фази менструального циклу збільшена в 1,9 раза; середній рівень ЛГ – у 2,2 раза; зафіксовано гіперпролактинемію – середній вміст Прл збільшений у 2 рази.

Окрім того, як у I, так і у II фазі менструального циклу у хворих всіх клінічних груп відзначено виникнення додаткових піків ФСГ та ЛГ від базальної секреції гормону, які за рівнем досягали величини вмісту гормонів в овуляторний пік. У всіх клінічних групах обстежуваних жінок виявлена гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та відносна чи абсолютна гіпопрогестеронемія. Вираженість гормональних зсувів залежала від клінічної групи хворих та функціонального стану.

Отже, показники гонадотропної та пролактинстимулювальної активності гіпофіза у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією матки підтверджують участь ФСГ, ЛГ та пролактину у складних процесах регуляції репродуктивної системи [24–26].

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: kurochkav78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Сусак Каміла Імгіазівна – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Друпп Юрій Григорович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: urag2602@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6179-9141

Бала Оксана Олегівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: oksana_bala@ukr.net*

Information about the authors

Beniuk Vasyli O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Kurochka Valentyna V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: kurochkav78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Susak Kamila I. – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

Drupp Yurii G. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: urag2602@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6179-9141

Bala Oksana O. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: oksana_bala@ukr.net*

ПОСИЛАННЯ

1. Makagonov IO, Vergun AR, Soldatenko OYa, Vergun OM. Before nutritional therapy for adenomyosis in women of fertile age: the effectiveness of dienogest in relation to progesterone. Internauka Journal of Sciences. 2017;15(1):16-9.
2. Benyuk VO, Vinyarsky Yam, Goncharenko VM, Kurochka W. Modern aspects of diagnosing hyperplastic endometrial processes in women of reproductive age. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2012;58(2):20-2.
3. Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, Jafarzadeh M, Hajjarian M, Pezeshki Z, et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. Int J Fertil Steril. 2013;7(2):96-9.
4. Mu L, Ma YY. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(2):1810-5.
5. Shcherbina M, Chehunova A. State of the cytokine profile in patients with adenomyosis. Neonatol, surgery and perinatal med. 2022;12(1(43):43-9. doi: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8.
6. Altibaeva DM, Kurochka W, Petrenko TG. Peculiarities of hormonal homeostasis in adenomyosis in combination with hyperplastic processes of the endometrium in women of reproductive age. Coll. of Sciences of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2016:17-20.
7. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. Int J Gynaecol Obstet. 2013;123(Suppl 2):18-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008.
8. Sayer-Jones K, Sherman KA. «My body...tends to betray me sometimes»: a Qualitative Analysis of Affective and Perceptual Body Image in Individuals Living with Endometriosis. Int J Behav Med. 2022;1-12. doi: 10.1007/s12529-022-10118-1.
9. Malanchuk LM, Martyniuk VM. The immunopathogenetic role of interleukin 6, 8 and tumor necrosis factor-alpha in the development of adenomyosis. Achievements of clinical and experimental medicine. 2015;(2-3):99-100.
10. Bahall V, De Barry L, Singh K. Thoracic endometriosis masquerading as Meigs' syndrome in a young woman: A case report and literature review. Case Rep Womens Health. 2022;36:e00452. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00452.
11. Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, Moawad GN, Ceccaldi PF, Gitas G, Alkatout I, Gullo G, Terzic S, Sleiman Z. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. Prz Menopauzalny. 2022;21(2):124-32. doi: 10.5114/pm.2022.116437.
12. Nowakowska A, Kwas K, Fornalczyk A, Wilczyński J, Szubert M. Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1038. doi: 10.3390/medicina58081038.
13. Benyuk VO, Altibaeva DM, Honcharenko VM, Kurochka W. The role of immune mechanisms in the development of benign pathology of the uterus. Women's health. 2016;(5):30-2.
14. Kuryk OG, Kalenska OV. Immunohistochemical study of hormonal activity of ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis. Scientific journals of the Ministry of Health of Ukraine. 2014;(1):100-05.
15. Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(3):257.e1-257.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.010.
16. Kurochka W, Benyuk VO, Manzhula LV. Immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors in ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis and retrocervical endometriosis. Current problem clinic prevention med. 2018,2(1):23-7.
17. Zervou MI, Vlachakis D, Papageorgiou L, Eliopoulos E, Goulielmos GN. Increased risk of rheumatoid arthritis in patients with endometriosis: Genetic aspects. Rheumatol. 2022;61(11):4252-62. doi: 10.1093/rheumatology/keac143.
18. Chen SF, Yang YC, Hsu CY, Shen YC. Risk of Rheumatoid Arthritis in Patients with Endometriosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. J. Women's Health. 2021;30:160-4. doi: 10.1089/jwh.2020.8431.
19. Zaporozhchenko MB, Sydorenko AV. Effectiveness of the proposed comprehensive step-by-step personalized therapy in women of reproductive age with the combined pathology of the uterus-leiomyoma and adenomyosis. Women's health. 2019;1(137):114-20.
20. Potapov VO, IvakhVI. Strategy for the prevention of recurrences of uterine leiomyoma in combination with adenomyosis after organ-preserving operations in women of reproductive age. Reprod Endocrinol. 2019;49 (5):16-21.
21. Elsherbini M, Koga K, Maki E, Kumasawa K, Satake E, Taguchi A, et al. Impact of Chronic Exposure to Endometriosis on Perinatal Outcomes: Establishment of a Mouse Model. Biomedicine. 2022;10(10):2627. doi: 10.3390/biomedicine10102627.
22. Yuk JS, Shin JS, Shin JY, Oh E, Kim H, Park WI. Nickel Allergy Is a Risk Factor for Endometriosis: An 11-Year Population-Based Nested Case-Control Study. PLoS ONE. 2015;10:e0139388. doi: 10.1371/journal.pone.0139388.
23. Pencovich N, Luk J, Hantisteanu S, Hornstein MD, Fainaru O. The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells. Reprod Biomed. 2014;28(4):515-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.12.011.
24. Ashrafi M, Jahangiri N, Sadatmahalleh SJ, Aliani F, Akhoond M. Diet and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. Int J Fertil Steril. 2020;14(3):193-200. doi: 10.22074/ijfs.2020.44378.
25. Peng Y, Su S, Liao W, Huang C, Hsu CY, Chen H, Wu T, Ho W, Wu C. Asthma is associated with endometriosis: A retrospective population-based cohort study. Respir Med. 2017;132:112-6. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.004.
26. Shi JL, Zheng ZM, Chen M, Shen HH, Li MQ, Shao J. IL-17: An important pathogenic factor in endometriosis. Int J Med Sci. 2022;19(4):769-78. doi: 10.7150/ijms.71972.

Стаття надійшла до редакції 26.09.2022. – Дата першого рішення 03.10.2022. – Стаття подана до друку 15.11.2022