

УДК 618.17-008.8: 616-006.363.03: 612.621.31
 © Потапов В.О., Степанова Д.Ю., 2011

ВМІСТ ГОРМОНІВ І ФАЗИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА ПЕРЕДОВУЛЯТОРНОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

Потапов В.О., Степанова Д.Ю.

Дніпропетровська державна медична академія

Актуальність. Проблема збереження репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки (ЛМ) має важливе медичне та соціальне значення [2,7,8]. Це пов'язано перед усім із тим, що останніми роками спостерігається «омолодження» захворювання, та водночас із цим простежується тенденція до пізнього планування вагітності сучасною жінкою (після 30 років), коли ризик виникнення ЛМ значно підвищується. Ситуація ускладнюється тим, що ЛМ у більшості випадків поєднується з безпліддям [4,6,7,8].

У свою чергу, репродуктивна функція жінок пов'язана з рівнем гормонів у крові, які значною мірою опосередковують реалізацію складових фаз менструального циклу [1, 5, 6].

При цьому суттєвого значення набувають гормони, які регулюють першу фазу менструального циклу та передовуляторний період.

Одним з найбільш вагомих представників є фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ), що синтезується базальними клітинами передньої долі гіпофізу та здійснює регулювання розвитку овариальних фолікулів в жіночому організмі [1,5,6]. Стало відомим, що ФСГ не тільки потенціює утворення фолікулів, але й в комплексі із лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) бере участь в біосинтезі естрадіолу [1,5]. При цьому пік концентрації ФСГ досягає в середині менструального циклу, що в свою чергу призводить до овуляції.

Іншим регулятором менструального циклу розглядається ЛГ, який бере участь у синтезі естрогенів, регулює секрецію прогестерону та утворення жовтого тіла [1,5].

Концентрація ЛГ змінюється протягом менструального циклу с передовуляторним піком концентрації в середині циклу. Саме масивний викид ЛГ у цей період викликає овуляцію, утворення жовтого тіла та перехід біосинтезу стероїдів на продукцію прогестерону [1,5,6].

Серед стероїдних гормонів максимальна естрогенна активність притаманна естрадіолу (Е2), який у жінок синтезується переважно в яєчниках, а також у сітчастій зоні наднирників. Важливими ефектами Е2 можна вважати формування жіночої статеві системи за жіночим типом, регуляцію менструального циклу та психо-фізичних властивостей жіночої статеві поведінки. Поряд з цим задля проявлення ефектів Е2 вирішальним є його співвідношення з тестостероном [1,9,10,11].

Загально визнаною є позиція, що коливання Е2 при менструальному циклі мають фазовий характер, при цьому відомо, що максимальна концентрація його спостерігається на 9й день після овуляції, а далі ближче до завершення циклу концентрація гормону знову падає одночасно з атрезією жовтого тіла. Отже найбільш високий рівень Е2 у жінок фертильного віку спостерігається в передовуляторний період.

Не менш важливим фактором гормональної регуляції менструального циклу є специфічний плазм

мовий білок - стероїдзв'язуючий глобулін (SHBG), який синтезується в клітинах печінки. Від вмісту SHBG залежить ефективність зв'язування андрогенів та естрадіолу, а також, в свою чергу, активність вказаних гормонів.

При лікуванні лейоміоми матки освічені фахівці дотримуються концепції про необхідність пригнічення синтезу статевих стероїдів, оскільки естрогени та прогестерон здійснюють стимулюючий вплив на процес росту пухлини. [1,10,11].

Насьогодні найбільш розповсюдженим методом блокування синтезу стероїдних гормонів є створення так званої тимчасової медикаментозної менопаузи шляхом призначення аналогів гонадотропін-релізінг гормону (Гн-Рг). Блокуючи продукцію гонадотропних гормонів гіпофізу, препарати даної групи гальмують синтез естрогенів та прогестерону в яєчниках, створюючи стан гіпогормонемії [2,3,6].

Використання у клінічній практиці агоністів Гн-Рг надає можливість зберегти репродуктивну функцію у даної категорії пацієнток, відмовитись від радикальних операцій, покращити результати органозберігаючої терапії. [2,6]

Медикаментозне збереження стійкої гіпоестрогенії та пригнічення функції гіпофізу після оперативного втручання з приводу ЛМ надає додаткові переваги, оскільки попереджує рецидивування пухлини, розвиток кровотеч, гематом, ендометріозу, проліферативних процесів тощо. [6,7,8] Однак, за даними літератури, існуючий клінічний досвід використання аналогів Гн-Рг в післяопераційному періоді після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ залишає певні питання щодо наслідків використання аналогів Гн-Рг на гормонально-забезпечений менструальний цикл жінок фертильного віку, які мають репродуктивні плани в подальшому [6,7,8]. Це в свою чергу і зумовило потребу в проведенні нашого дослідження

Мета дослідження. Вивчити вміст гормонів, що характеризують I фазу менструального циклу та передовуляторний період (ЛГ, ФСГ, естрадіолу, SHBG) у жінок, хворих на лейоміому матки, які перенесли консервативну міомектомію та курс агоністів Гн-Рг до та після реабілітаційної терапії.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було залучено 75 жінок, середнім віком $26 \pm 1,5$ років, які були розподілені на дві групи.

Основну групу (n=60) склали пацієнтки із вивіркованою лейоміомою матки, яким було проведено хірургічне видалення пухлини шляхом консервативної міомектомії. В післяопераційному періоді пацієнтки отримували стандартну схему протирецидивної гормональної терапії аналогами Гн-Рг протягом трьох місяців.

В подальшому після контрольного ультразвукового дослідження органів малого тазу всім жінкам було призначено реабілітаційну схему терапії (комбіновані оральні контрацептиви, фітопрепарати, що містять в собі аналоги гормонів рослинного походження, седативні препарати, вітаміни)

Контрольну групу (n=15) склали практично здорові жінки. В основній та контрольній групах гормони (ЛГ, ФСГ, естрадіол, SHBG) визначалися у сироватці крові методом імуноферментного аналізу в післяопераційному періоді до та після проведення реабілітаційної терапії. Усі пацієнтки спостерігалися на кафедрі акушерства та гінекології Дніпропетровської державної медичної академії, міська клінічна лікарня № 9 м. Дніпропетровськ.

Для статистичного опрацювання результатів застосований пакет комп'ютерних програм Stat Soft та Microsoft Excel 2000. Для опису первинного масиву даних використовували результати дескриптивної статистики. Перевірку гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілієфорса і Шапіро-Уїлка.

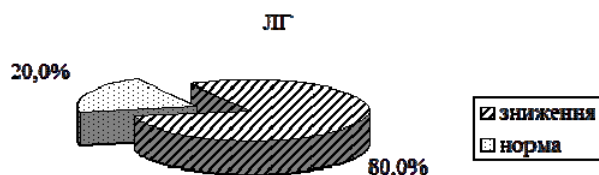
Застосовували такі статистичні характеристики: середньо-арифметичну (M), стандартну похибку середньої (m), 95% довірчий інтервал, кількість та відсоток спостережень.

Таблиця 1. Рівень гормонів I фази менструального циклу та передовуляторного періоду у жінок після консервативної міомектомії та курсу аналогів Гн-Рг

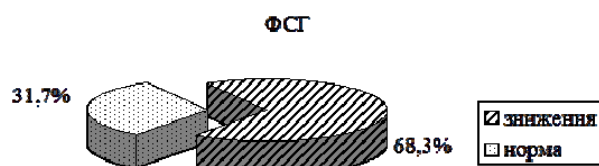
Показник	Група	Кількість, n	Середнє ± помилка середнього, M ± m	95% довірчий інтервал для середнього		Достовірність різниці між групами Р
				нижня межа	верхня межа	
ЛГ мМЕ/мл	основна	60	8,54±0,63	7,28	9,81	<0,001
	контрольна	15	25,90±2,69	20,40	31,40	
ФСГ мМЕ/мл	основна	60	4,42±0,18	4,05	4,78	<0,001
	контрольна	15	11,00±0,78	9,40	12,60	
естрадіол пг/мл	основна	60	92,29±7,75	76,79	107,78	<0,001
	контрольна	15	190,70±16,80	155,25	226,15	
SHBG нмоль/л	основна	60	44,43±4,17	36,08	52,78	0,028
	контрольна	15	61,84±4,07	53,28	70,40	

Середній рівень естрадіолу та SHBG також виявились достовірно нижчими в основній групі пацієнток порівняно із контрольною групою ($p < 0,001$ та $p < 0,028$). Описані вище закономірності дозволили нам визначити, що в досліджених нами групах пацієнток має місце зниження рівня гормонів, які характеризують I фазу менструального циклу та передовуляторний період (рис. 1).

Так для ЛГ співвідношення між пацієнтками із нормальним та зниженим рівнем цього гормону складало 20 % проти 80%.



Відносно ФСГ відповідне співвідношення складало 31,7 % проти 68,3%.



Що стосується естрадіолу, то рівень цього гормону також був зниженим у переважній кількості жінок, хворих на ЛМ після КМ та курсу проти рецидивної терапії агоністами Гн-Рг (66,7 %), тоді як нормальні значення гормону спостерігалися лише у 33,3%.

Дещо інша картина виявлялась при вивченні

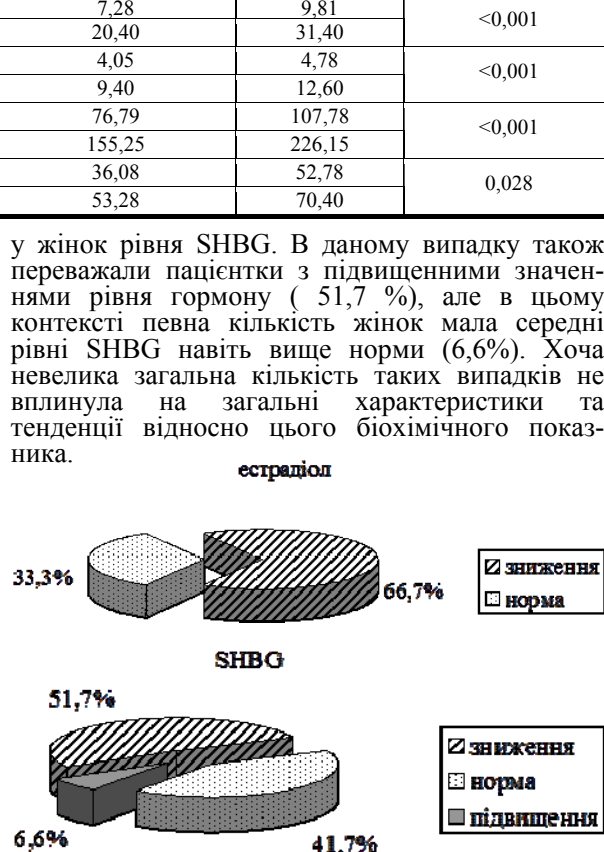
Порівняння середніх значень в основній та контрольній групах і в динаміці лікування проводилося з використанням непараметричних критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей показників для незв'язаних вибірок – за критерієм Манна-Уїтні, для зв'язаних – за критерієм Вілкоксона. Для порівняння розподілу часток змінних використовували χ^2 -тест.

Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижчим за 0,05.

Результати дослідження. Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що в основній групі жінок з ЛМ, які перенесли КМ та Змісячний та курс антирецидивної терапії агоністами Гн-Рг, характеризуються зниженням рівня ЛГ ($8,54 \pm 0,63$) мМЕ/мл порівняно з пацієнтками контрольної групи ($25,9 \pm 2,69$) мМЕ/мл ($p < 0,001$) (табл. 1).

Аналогічна картина спостерігається і у відношенні ФСГ, середній рівень якого також був суттєво зниженим в основній групі пацієнток ($4,42 \pm 0,18$) мМЕ/мл проти контрольних значень здорових жінок ($11,00 \pm 0,78$) мМЕ/мл ($p < 0,001$).

В даному випадку також переважали пацієнтки з підвищеними значеннями рівня гормону (51,7 %), але в цьому контексті певна кількість жінок мала середні рівні SHBG навіть вище норми (6,6%). Хоча невелика загальна кількість таких випадків не вплинула на загальні характеристики та тенденції відносно цього біохімічного показника.



Після консервативної міомектомії та Змісячного курсу терапії аналогами Гн-Рг в післяопераційному періоді жінкам основної групи на фоні виявленого у них зниження рівня гормонів I фази менструального циклу та овуляторного періоду було призначено курс реабілітаційної терапії.

Визначено, що пацієнтки основної групи після отриманого курсу реабілітаційної терапії характеризувалися більш високим вмістом ЛГ ($14,52 \pm 1,08$) мМЕ/мл в порівнянні з аналогічними показниками до лікування ($8,54 \pm 0,63$ мМЕ/мл) ($p < 0,001$); більш високим рівнем ФСГ ($5,74 \pm 0,24$

мМЕ/мл) в порівнянні із показниками до лікування ($4,42 \pm 0,18$) мМЕ/мл, ($p < 0,001$); більш високим рівнем естрадіолу ($135,28 \pm 10,39$) пг/мл в порівнянні із показниками до лікування ($92,29 \pm 7,75$)

пг/мл, ($p < 0,001$); а також більш високим рівнем SHBG ($62,21 \pm 5,84$) нмоль/л у порівнянні із показниками до лікування ($44,43 \pm 4,17$) нмоль/л, ($p < 0,015$) (табл. 2)

Таблиця 2. Динаміка рівня гормонів I фази менструального циклу та передовуляторного періоду у жінок після консервативної міомектомії та курсу аналогів Гн-Рг на фоні призначення реабілітаційної терапії.

Показник	Динаміка лікування	Середнє \pm помилка середнього, $M \pm m$	95% довірчий інтервал для середнього		Достовірність різниці між групами Р
			нижня межа	верхня межа	
ЛГ, мМЕ/мл	до	$8,54 \pm 0,63$	7,28	9,81	<0,001
	після	$14,52 \pm 1,08$	12,37	16,68	
ФСГ мМЕ/мл	до	$4,42 \pm 0,18$	4,05	4,78	<0,001
	після	$5,74 \pm 0,24$	5,27	6,22	
естрадіол пг/мл	до	$92,29 \pm 7,75$	76,79	107,78	0,001
	після	$135,28 \pm 10,39$	114,48	156,08	
SHBG нмоль/л	до	$44,43 \pm 4,17$	36,08	52,78	0,015
	після	$62,21 \pm 5,84$	50,52	73,90	

Висновки:

1. Пацієнтки, хворі на ЛМ, які перенесли оперативне втручання (консервативна міомектомія) та трьохмісячний курс протирецидивної терапії агоністами Гн-Рг в післяопераційному періоді, характеризуються зниженням вмісту ЛГ, ФСГ, естрадіолу та SHBG в сироватці крові у порівнянні з аналогічними показниками здорових осіб ($p < 0,001$).

2. Після проведеного курсу реабілітаційної терапії відбувається достовірне підвищення рівня гормонів ЛГ, ФСГ, естрадіолу та SHBG в сироватці крові у досліджуваних жінок ($p < 0,001$), що може бути од-

ним із критеріїв відновлення репродуктивної функції у таких пацієнток.

3. Позитивну динаміку гормонів I фази менструального циклу та передовуляторного періоду можна розглядати як важливий критерій відновлення репродуктивної функції у жінок, які перенесли КМ та курс аналогів Гн-Рг в післяопераційному періоді, на фоні проведеного адекватного реабілітаційного лікування, складовими частинами якого стали комбіновані оральні контрацептиви, фітопрепарати, що містять в собі аналоги гормонів рослинного походження, седативні препарати, вітаміни тощо.

ЛІТЕРАТУРА:

- Віхляєва Е.В. Керівництво по ендокринній гінекології – М.: Мед. Інформ. Агентство, 2000 – 455 с.
- Медведев М. Можливості органозберігаючого лікування міоми матки / М.Медведев // 3 турботою про жінку. – 2011. - №4. - С.3-5.
- Сідорова І.С. Міома матки (сучасні проблеми етіології, патогенезу, діагностики та лікування). – М.: Мед. агентство, 2002. – 256 с.
- Долецкая Д.В. Оценка качества жизни у больных с миомой матки после различных видов хирургического лечения / Д.В.Долецкая, М.А. Ботвин, Н.М.Побединский, Т.Ю.Кириллова // Акушерство и гинекология. – 2006. - №1. – С.10-13.
- Бизова Т.Е. Клініко-анамнестичні особливості у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки // Т.Е. Бизова, О.Ю. Севастьянова, Е.Г. Сударінова // Український медичний журнал. – 2009. - №10. – С. 78
- Тихомиров А. Л. Лубнин Д. М. Новый принцип лечения миомы матки. Методическое пособие для врачей акушеров- гинекологов. - Москва, 2006. - 48 с.
- Петренко Е. Міома матки та вагітність / Петренко Е. // 3 турботою про жінку. – 2011. - №4. – С.14-17.
- Ленюх Н. Лейоміома матки / Н.Ленюх // 3 турботою про жінку. – 2011. - №4. – С.39-41.
- Raymond M.-N. Differential Endothelin Receptor Expression and Function in Rat myometrial Cells and Leiomyoma ELT3 Cells / M.-N. Raymond, P. Robin, F. De Zen, G. Vilain, Z. Tanfin. // Endocrinology, October 1, 2009; 150 (10): 4766-4776.
- Atkinson C. Lignan and isoflavone excretion in relation to uterine fibroids: a case-control study of young to middle-aged woman in the United States / C. Atkinson, J.W. Lampe, D. Scholes, C. Chen, K. Wahala, and S.M. Schwartz. // Am. J. Clinical Nutrition, September 1, 2006; 84 (3): 587-593.
- Arslan A.A.. Provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review / A.A. Arslan, L.I. Gold, K. Mittal, T.-C. Suen, I. Belitskaya-Levy, M.-S. Tang // Hum. Reprod., April 1, 2005; 20 (4): 852-863.

Потапов В.О., Степанова Д.Ю. Содержимое гормонов и фазы менструального цикла и передовуляторного периода у женщин репродуктивного возраста на этапах лечения лейомы матки // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С.159-161.

В статье приведены результаты собственного исследования уровня гормонов, характеризующих I фазу менструального цикла и предовуляторный период (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, стероидсвязывающий глобулин) у женщин с лейомой матки, которые перенесли консервативную миомектомию и курс противорецидивной терапии аналогами гонадотропин-релизинг гормона (Гн-Рг) в послеоперационном периоде. Исследования проводились до и после применения заместительной реабилитационной терапии. В результате проведенного исследования выявлена положительная динамика гормонов I фазы менструального цикла и предовуляторного периода, что свидетельствует о восстановлении репродуктивной функции у тех пациенток, которые перенесли оперативное вмешательство и курс противорецидивной терапии агонистами Гн-Рг на фоне проведенной в дальнейшем адекватной реабилитационной терапии.

Ключевые слова: гормоны, менструальный цикл, лейомиома

Потапов В.О., Степанова Д.Ю. Вміст гормонів I фази менструального циклу та передовуляторного періоду у жінок репродуктивного віку на етапах лікування лейоміоми матки // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 159-161.

В статті наведені результати власного дослідження рівня гормонів які характеризують I фазу менструального циклу та предовуляторний період (ЛГ, ФСГ, естрадіол, стероїдзв'язуючий глобулін) у жінок з лейоміомою матки, які перенесли консервативну міомектомію та курс протирецидивної терапії аналогами гонадотропін-релізінг гормону (Гн-Рг) післяопераційному періоді. Дослідження проводились до та після отримання пацієнтками замісної реабілітаційної терапії. В результаті проведеного дослідження виявлено позитивну динаміку гормонів I фази менструального циклу та передовуляторного періоду, що свідчить про відновлення репродуктивної функції у тих пацієнток, які перенесли оперативне втручання та курс протирецидивної терапії агоністами Гн-Рг на фоні проведеної в подальшому адекватної реабілітаційної терапії.

Ключові слова: гормони, менструальний цикл, лейоміома

Potapov V.O., Stepanova D.Y. Contents of hormones of the first phase of menstrual cycle and preovulator period in women of reproductive age on the stages of treatment of leiomyoma uterine // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 159-161.

The article presents the results of own investigation of level of hormones which characterize the first phase of menstrual cycle and preovulator period (LH, FSH, estradiol, steroid-linking globulin) in women with leiomyoma uterine who had conservative myomectomy and course of anti-recurrent therapy by analogues of Gn-Rh during postoperative period. The investigation was performed before and after substitute rehabilitative therapy. As a result of performed examination there was revealed the positive dynamics of hormones of the first phase of menstrual cycle and preovulator period that indicates the restoration of reproductive function in those patients who had conservative myomectomy and course of anti-recurrent therapy by agonists of Gn-Rh on the background of further adequate rehabilitative therapy.

Key words: hormones, menstrual cycle, leiomyoma

Надійшла 15.06.2011 р.
Рецензент: проф. В.В.Сімрок