

# Передгравідарна підготовка у жінок з дисгормональними порушеннями репродуктивної системи

С.І. Жук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Проведено комплексне обстеження 149 пацієнок, які планують вагітність та мають порушення репродуктивної системи (дисгормональні порушення за типом первинної дисменореї, та жінки, які перенесли оперативне чи консервативне лікування I-ї позаматкової вагітності). Встановлено взаємозв'язок між змінами гормонального фону жіночої репродуктивної системи та характером порушень соматичного статусу. Запропоновано схему корекції існуючих змін за допомогою препарату Циклодинон.

**Ключові слова:** дисгормональні порушення; первинна дисменорея; Циклодинон

Прискорення життєвого темпу сучасного суспільства, погіршення екології, режиму харчування, праці та відпочинку призводять до порушення механізмів адаптації і зумовлюють швидкий ріст дисгормональних порушень репродуктивної системи у жінок [1].

До недавнього часу термін «дисгормональні порушення репродуктивної системи» майже не використовували. Частіше такі зміни визначали як порушення менструального циклу, що є маніфестною ознакою порушення гормонального балансу. Однак у сучасних умовах зростає необхідність у створенні більш досконалої класифікації таких порушень, розроблення єдиних схем діагностики та їхньої адекватної корекції.

У структурі гінекологічної патології порушення менструального циклу складають 60,0–70,0%. Первинна дисменорея при цьому становить від 43,0% до 90,0% усіх порушень менструального циклу [2, 3].

Стосовно термінології, саме термін «дисменорея» з позицій сучасної нейрофізіології найбільше відповідає дійсності, оскільки включає весь спектр нейровегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційних відхилень, які супроводжують процес менструації. Іноземні автори найчастіше використовують поняття «розлади, пов'язані з менструацією», до якого включено і періодичний головний біль, і болісні менструації, і передменструальні вегетативні розлади [4–7].

На сьогоднішній день немає єдиної точки зору на механізм формування дисгормональних порушень та можливості їхньої корекції. Широке впровадження досягнень медикаментозної терапії не призвело до очікуваного зниження їхньої частоти.

Викликає особливе занепокоєння перебіг вагітності та пологів у жінок із зазначеним патологічним станом. Згідно з останніми статистичними даними у жінок з дисгормональними розладами вагітність супроводжується невиношуванням на ранніх термінах, позаматковою локалізацією вагітності, передчасними пологами, плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), антинатальною загибеллю плода, відшаруванням плаценти, кровотечами в післяпологовий період.

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання підготовки пацієнок з дисгормональними порушеннями до вагітності, а саме: проведення у них індивідуальної передгравідарної підготовки.

Усе викладене вище слугувало підставою для призначення комплексної корекції дисгормональних розладів у пацієнок із

застосуванням препарату Циклодинон («Біонорика СЕ», Німеччина). Багаторічний успішний досвід застосування цього препарату, багаточисленні преклінічні і клінічні дослідження продемонстрували ефективність при лікуванні предменструального синдрому і порушення менструального циклу, спричинених недостатністю лютеїнової фази на фоні латентної ГПРЛ, що зумовлено дією складових компонентів даного препарату. Діюча речовина Циклодинону – спеціальний екстракт *Agnus castus* (AC) BNO 1095 – зі стандартизованим вмістом специфічних дитерпінів, що мають тропність до папінових рецепторів нейронів гіпоталамуса, які регулюють синтез ПРЛ в гіпофізі. У процесі досліджень встановлено, що дані дитерпіни мають високу спорідненість до D<sub>2</sub> допамінових рецепторів, інгібують виділення ПРЛ із культури пролактотрофних клітин гіпофіза. Даний вплив призводить до нормалізації ритмічної секреції гонадотропних гормонів гіпофіза, усуненню естроген-прогестеронового дисбалансу і нормалізації менструального циклу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне динамічне клініко-лабораторне обстеження і терапія 149 жінок репродуктивного віку (середній вік 25±5,3 року). Першу (I) групу склали 47 жінок з дисгормональними порушеннями за типом первинної дисменореї, II – 62 жінки, які перенесли оперативне чи консервативне лікування першої позаматкової вагітності. До III (контрольної) групи включено 40 здорових жінок.

На першому етапі дослідження вивчали скарги і анамнез захворювання, проводили дослідження з використанням сучасних клініко-інструментальних і лабораторних методів: визначали масо-ростовий індекс (індекс маси тіла – (ІМТ)) і виконували ультразвукове дослідження (УЗД).

Оцінювання стану органів репродуктивної системи проводили на основі даних бімануального гінекологічного дослідження, УЗД органів малого таза.

Гормональні дослідження включали визначення в крові базальних рівнів лютеїнізувальних гормонів (ЛГ), полових стероїдів – естрадіолу (Е2), прогестерону (П), пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т). Рівень гормонів визначали на 5–7-й день менструального циклу (МЦ) (природного чи індукованого) і двічі з 7–10-денним інтервалом незалежно від фази МЦ при аменореї, а рівень П визначали також на 21–23-й день МЦ при регулярному ритмі місячних і олігопсоменеї, а також в індукованих циклах.

Усі пацієнти вживали препарат Циклодинон в стандартних дозах в якості базисної терапії протягом 3 міс.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

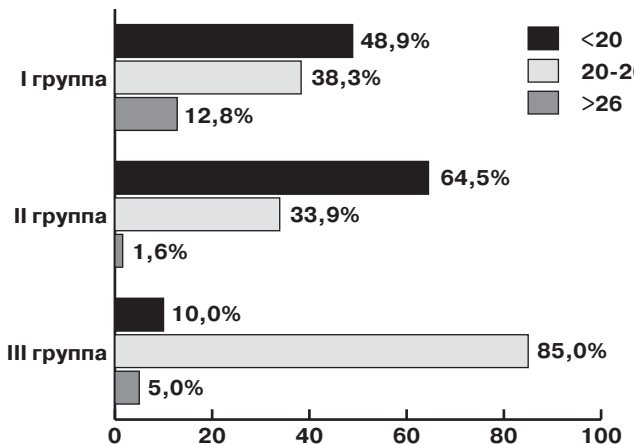
У результаті дослідження були отримані наступні дані: в I і II групі переважали жінки із низьким ІМТ (мал. 1).

Середній вік настання менархе в перших двох групах був майже однаковим – 12,8±1,2.

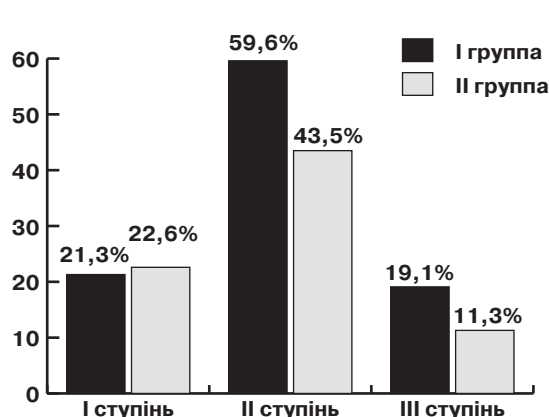
Характер менструальної функції жінок на час обстеження представлений в табл. 1. У I групі надмірні менструації

Характеристика менструальної функції жінок на період обстеження, асб. число (%)

Характеристика циклу	I група	II група	III група
Надмірні менструації	22 (46,8)	14 (22,6)	-
Незначні менструації	8 (17,0)	11 (17,7)	-
Нерегулярний цикл	5 (10,6)	6 (9,7)	-
Подовжений цикл	19 (40,2)	28 (45,2)	2 (5,0)
Короткий цикл	16 (34,0)	13 (21,0)	1 (2,5)
Нормальний цикл	7 (14,9)	15 (24,2)	37 (92,5)



Мал. 1. Значення ІМТ у обстежених жінок



Мал. 2. Розподіл жінок за ступенем важкості дисменореї на період обстеження

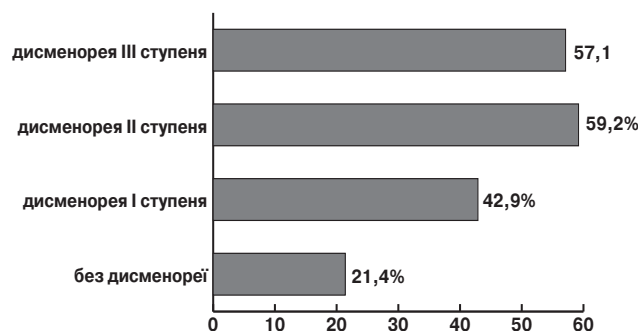
спостерігали у 22 (46,8%) жінок. Подовжений оваріоменструальний цикл відзначали 19 (40,2%) жінок, вкорочений – 16 (34%) жінок. Нерегулярність МЦ виявлено у 5 (10,6%) жінок. Нормальний оваріоменструальний цикл за тривалістю та об'ємом крововтрати мали 7 (14,9%) жінок.

У II групі надмірні менструації спостерігались у 14 (22,6%) жінок, незначні – у 11 (17,7%) жінок, помірні – у 37 (59,7%). Подовжений оваріоменструальний цикл відзначали 28 (45,2%) жінок, вкорочений – 13 (21%) жінок, нерегулярний – 6 (9,7%) жінок. Нормальний оваріоменструальний цикл за тривалістю та об'ємом крововтрати мали 15 (24,2%) жінок.

Характеристики МЦ на час дослідження в III (контрольній) групі у 37 (92,5%) жінок відповідали нормативним за тривалістю та об'ємом крововтрати. Подовжений МЦ визначений у 2 (5%) жінок, вкорочений – у 1 (2,5%) жінки.

За шкалою оцінки важкості дисменореї визначено, що в I групі на час обстеження 10 (21,3%) жінок відзначали дисменорею легкого ступеня, 28 (59,6%) жінок – середнього ступеня, 9 (19,1%) жінок – важкого ступеня. У I групі 14 (22,6%) жінок відзначали дисменорею легкого ступеня, 27 (43,5%) жінок середнього ступеня, 7 (11,3%) жінок – важкого ступеня. Загалом дисменорея різного ступеня важкості визначали у 77,4% жінок II групи (мал. 2).

Що стосується перебігу попередніх вагітностей, то в I групі перші нормальні пологи відбулись у 2 (4,3%) жінок, штучне переривання першої вагітності відбулось у 4 (8,6%) жінок, серед них у 3 (6,5%) наступна вагітність закінчилася пологамі, у 1 (2,1%) жінки сформувалось вторинне безпліддя. При проведенні аналізу динаміки проявів дисменореї у цих жінок виявлено, що штучне переривання вагітності призводило до посилення дисменореї, в той час як у жінок, які мали лише одні фізіологічні пологи, прояви дисменореї зменшились. У II групі перша позаматкова



Мал. 3. Частота першої позаматкової вагітності у жінок II групи залежно від ступеня дисменореї

вагітність зустрічалась у жінок без проявів дисменореї в 21,4%, з легким ступенем дисменореї – в 42,9%, з середнім ступенем – в 59,2%, з важким – в 57,1% випадків (мал. 3).

У I та II групах за результатами вивчення вмісту стероїдних гормонів в сироватці обстежених (табл. 2) мало місце значне, статистично достовірне ( $p < 0,01$ ) зменшення вмісту E2 в порівнянні з контрольною групою. Середній рівень його становив 173,3 пмоль/л та 176,2 пмоль/л відповідно в I та в II групі, тоді як в контрольній групі показники майже в 6 разів вищі ( $997,6 \pm 48,2$  пмоль/л). Немає статистично значущої відмінності ( $p < 0,05$ ) між двома першими групами обстежених жінок за вмістом E2.

За вмістом П в сироватці крові досліджувані групи також демонстрували значне статистично значуще ( $p < 0,01$ ) зниження середніх значень від показників контрольної групи. Так, у I групі жінок середнє значення вмісту П становило  $3,7 \pm 0,23$  нмоль/л, в II групі –  $3,58 \pm 0,26$  нмоль/л, що є

Таблиця 2

Співвідношення стероїдних гормонів у жінок досліджуваних груп (M±m)

Групи обстежених жінок	Жінки з первинною дисменореєю (I) (n=47)	Жінки, що перенесли позаматкову вагітність (II) (n=62)	Жінки з нормальним менструальним циклом (III) (n=40)
Співвідношення E2 до П	0,49±0,05	0,48±0,01	0,97±0,05

P<sub>I-III</sub><0,01      P<sub>II-III</sub><0,01      P<sub>I-II</sub><0,05

Таблиця 3

Співвідношення простагландинів F2α та E2 в сироватці крові обстежених жінок (M±m)

Групи обстежених жінок	Жінки з первинною дисменореєю (I) (n=47)	Жінки, що перенесли позаматкову вагітність (II) (n=62)	Жінки з нормальним менструальним циклом (III) (n=40)
Співвідношення простагландинів F2α та E2	3,4±0,53	5,35±0,67	1,4±0,17

P<sub>I-III</sub><0,01      P<sub>II-III</sub><0,01      P<sub>I-II</sub><0,05

Таблиця 4

Функція яєчників у періовуляторний період за допомогою УЗД, n (%)

УЗД-картина	I група	II група	III група
Овуляція з формуванням жовтого тіла	25 (53,2)	37 (59,7)	37 (92,5)
Персистенція домінантного фолікула	9 (19,1)	6 (9,7)	-
Відсутність домінантного фолікула	11 (23,4)	18 (29)	3 (7,5)
Передчасна лютеїнізація домінантного фолікула	2 (4,3)	1 (1,6)	-

майже в 3 рази меншим від значень контрольної групи – 10,47±0,42 нмоль/л.

Співвідношення рівня E2 та П в периферійній крові пацієнок I групи становило 0,49±0,05, II групи – 0,48±0,01, контрольної – 0,97±0,05.

Обидві досліджувані групи демонструють нижчі співвідношення, ніж контрольна група, що є свідченням порушень стероїдогенезу, який призводить до формування органічних змін статевої сфери, проявом яких у I групі є дисменорея, у II групі – порушення моторики маткових труб та формування позаматкової вагітності.

Таким чином, аналіз гормонального статусу жінок з дисменореєю та позаматковою вагітністю в анамнезі встановив, що вміст E2 і П в сироватці крові пацієнок був значно нижчим від показників здорових жінок, що є свідченням вираженої недостатності гормонпродукувальної функції яєчників. Виявлені відхилення вмісту стероїдних гормонів створюють передумови для порушення механізмів місцевої регуляції діяльності репродуктивної системи біологічно активними речовинами (простагландінами).

При вивченні вмісту простагландинів F2α та E2, які є основними регуляторами скорочень міометрію та маткових труб, було визначено статистично значущі (p<0,01) відмінності між показниками обстежених груп жінок. У групі жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі виявлено зростання вмісту і простагландинів F2α та E2, які відповідно становили 2937,4±373,1 пг/мл та 824,3±94,6 пг/мл. При вивченні співвідношення цих груп простагландинів виявлено також значні статистичні відмінності між групами обстежених (табл. 3). Так, у жінок з дисменореєю таке співвідношення в середньому становило 1,2±0,18, у жінок з позаматковою вагітністю 5,27±0,67, у жінок з нормальним МЦ – 0,92±0,11.

Нами також було вивчено функцію яєчників в періовуляторний період за допомогою трансвагінального УЗД (табл. 4).

За результатами обстеження овуляторні цикли з незначною перевагою частіше зустрічаються у жінок II досліджува-

ної групи, 59,7% в порівнянні з 53,2% в I групі. Серед ановуляторних МЦ найчастіше зустрічаються порушення процесів селекції домінантного фолікула та його персистенція. Досить рідко виявляли передчасну лютеїнізацію наявного домінантного фолікула, 4,3% в I групі та 1,6% – в II групі відповідно. У контрольній групі відсутність овуляції визначено лише у 7,5% жінок.

Для вивчення функціональних характеристик МЦ досліджували характер кривої базальної температури у жінок усіх груп. У III групі, яку склали жінки з нормальним МЦ, у 82,5% жінок температурна крива відповідала I типу, у 15,0% жінок – II типу, у 2,5% жінок – IV типу.

Отримані дані свідчать, що у жінок досліджуваних груп гормональна насиченість МЦ є недостатньою. У I групі жінок переважає II тип кривої базальної температури, яка характерна для недостатності функції жовтого тіла. У II групі жінок переважає III тип кривої базальної температури, яка характерна для більш вираженої недостатності лютеїнової фази циклу з її вкороченням.

Зважаючи на отримані результати, жінки досліджуваних груп мали дефіцит стероїдних гормонів – E2 та П. Гіпоестрогенія на етапі селекції домінантного фолікула призводить до зниження овуляторного піку ЛГ та зниження рівня E2, уповільнення темпів розвитку преовуляторного фолікула, передчасної індукції мейозу, внутрішньофолікулярного перезрівання і дегенерації ооцита. Зниження рівня E2 призводить до неповноцінності продукції П і зумовленої ним неповноцінної секреторної трансформації ендометрія.

Доведеним фактором є підвищення чутливості міометрію до простагландинів на фоні гестагенної недостатності [8, 9]. При нормальній лютеїновій активності яєчників у II фазі МЦ міометрій практично нечутливий до простагландинів, тоді як в умовах дефіциту прогестерону чутливість міометрію до них зростає зворотнопропорційно до рівня П, тобто прояви, характерні для локальної гіперпростагландинемії (спазми, біль тощо) при гестагенній недо-

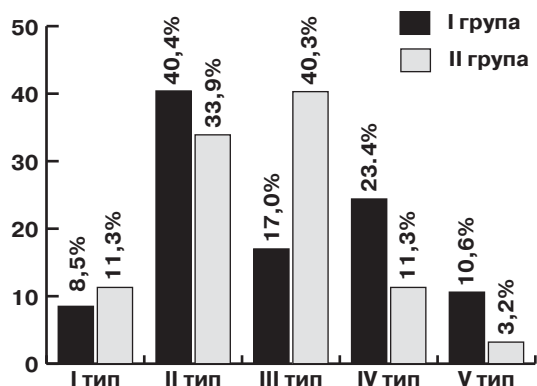
Клінічні критерії призначення коригувальної гормональної терапії у жінок з дисменореєю

Клінічні критерії	Схема корекції	Термін призначення
Дисменорея важкого або середнього ступеня. Порушення овуляції. Базальна температура IV, V типу Зниження вмісту П та E2 в овуляторний період	Циклодинон, за схемою	12 міс
Дисменорея середнього ступеня. Базальна температура III типу Порушення овуляції. Зниження вмісту П при зниженні або нормальному вмісті естрадіолу	Циклодинон, за схемою	6 міс
Дисменорея легкого або середнього ступеня. Овуляція не порушена. Базальна температура I, II типу Нормальний вміст П та E2 в овуляторний період	Циклодинон, за схемою	3 міс

Таблиця 6

Рівень стероїдних гормонів у жінок досліджуваних груп після лікування (M±m)

Групи жінок	Гормони сироватки крові	
	E <sub>2</sub> , пмоль/л	P, нмоль/л
Жінки, які отримували терапію	41,7±78,2	35,4±2,3
Жінки, які не отримували терапію	326,7±13,2	49,8±2,99



Мал. 4. Структура дисменореї у жінок після лікування

статності відзначають навіть за умови нормального вмісту простагландинів.

У результаті дослідження було встановлено, що маніфестація дисгормональних порушень найчастіше відбувається в активному репродуктивному віці і в своїй основі має субклінічні порушення, які формуються ще з періоду статевого дозрівання. Питання корекції таких порушень досить неоднозначне. З одного боку, досить швидкий ефект досягається призначенням гормональної терапії, з іншого боку – постають питання безпечності застосування препаратів у молодих жінок та їхнього впливу на фертильну функцію в майбутньому.

Тому, нами було застосовано альтернативний метод лікування рослинним препаратом Циклодинон за загальноприйнятною схемою (40 крапель або 1 таблетка на день).

Пацієнток було розподілено на 2 групи, з яких одні отримували лікування, інші – ні (табл. 5).

У результаті клінічного дослідження ми отримали наступні дані: значно змінився їхній гормональний профіль (табл. 6) та прояви дисменореї (мал. 4).

За даними УЗД в групах жінок, які отримували лікування, визначено наявність овуляції (табл. 7).

Таким чином, оскільки головним фактором в патогенезі дисменореї є порушення вмісту яєчникових гормонів та місцевих регулювальних субстанцій (простагландинів), доцільним є використання терапії з метою відновлення як абсолютного вмісту яєчникових гормонів, так і фізіологічних їхніх співвідношень. Така корекція дозволяє активно впливати на гормонзалежний процес синтезу простагландинів та сприяє нормалізації їхнього вмісту та співвідношення. Запропонована в дослідженні схема корекції таких порушень є ефективною та фізіологічною, оскільки не впливає на процеси овуляції, що підтверджується дослідженнями овуляторної функції. Крім цього, запропонована схема може бути використана з метою прегравідарної підготовки у даного контингенту пацієнток.

### ВИСНОВКИ

Встановлено зниження індексу маси тіла у 48,9% жінок з дисменореєю, зменшення віку менархе у 44,7%. Характерними є поліменорея (72,3%) та менструальний цикл тривалістю від 30 до 35 днів (55,3%).

Першою позаматковою вагітністю відповідно за наявністю і ступенем важкості дисменореї зустрічалась у жінок без проявів дисменореї в 21,4%, з легким ступенем дисменореї в 42,9%, з середнім ступенем – в 59,2%, з важким – в 57,1% випадків.

Таблиця 7

Результати дослідження функції яєчників в періовуляторний період (за даними трансвагінального УЗД), абс. число (%)

Групи хворих	До лікування	Після лікування
Овуляція з формуванням жовтого тіла	25 (53,2)	14 (70,0)
Персистенція домінантного фолікула	9 (19,1)	2 (10,0)
Відсутність домінантного фолікула	11 (23,4)	4 (20,0)

За результатами визначення вмісту простагландинів в сироватці крові виявлено достовірне збільшення простагландинів F2 $\alpha$  – 2937,4  $\pm$  212,6 пг/мл та простагландинів E2 – 814,9  $\pm$  69,5 пг/мл в групі жінок, які перенесли позаматкову вагітність, відповідно до простагландинів F2 $\alpha$  – 653,1  $\pm$  30,4 пг/мл та простагландинів E2 – 464,7  $\pm$  70,9 пг/мл у жінок з первинною дисменореєю. Співвідношення простагландинів F2 $\alpha$ /E2 в I групі становило 3,4  $\pm$  0,53, а в II групі – 5,35  $\pm$  0,67, тоді як в групі здорових жінок цей показник – 1,4  $\pm$  0,17.

За результатами вивчення вмісту стероїдних гормонів в сироватці обстежених спостерігається статистично достовірне (p<0,01) зменшення вмісту естрадіолу в порівнянні з контрольною групою. Середній рівень його становив 173,3 пмоль/л та 176,2 пмоль/л відповідно у жінок з дисменореєю та позаматковою вагітністю в анамнезі, тоді як показники у здорових жінок є майже в 6 разів більшими (997,6  $\pm$  48, 2 пмоль/л). За вмістом прогестерону – зниження середніх значень від показників контрольної групи. У жінок з дисменореєю – 3,7  $\pm$  0,23 нмоль/л, з позаматковою вагітністю в анамнезі – 3,58  $\pm$  0,26 нмоль/л, що є майже в 3 рази меншим від значень контрольної групи – 10,47  $\pm$  0,42 нмоль/л.

Корекція дисгормональних змін у жінок репродуктивного віку Циклодиноном є патогенетичною, адекватною та має найменшу кількість протипоказань та побічних ефектів, оскільки передбачає застосування природних рослинних препаратів. Дане лікування рекомендовано для прегравідарної підготовки у пацієнток з дисгормональними розладами, зокрема дисменореєю.

**Прегравидарная подготовка у женщин с дисгормональными нарушениями репродуктивной системы**  
**С.И. Жук**

Проведено комплексное обследование 149 пациенток, которые планируют беременность и имеют нарушения репродуктивной системы (дисгормональные нарушения за типом первичной дисменореи и женщины, которые перенесли оперативное или консервативное лечение I-й внематочной беременности). Установлена взаимосвязь между изменениями гормонального фона женской репродуктивной системы и характером нарушений соматического статуса. Предложена схема коррекции существующих изменений при помощи препарата Циклодинон.

**Ключевые слова:** дисгормональные нарушения; первичная дисменорея; Циклодинон.

**Pregravidar preparation of women with dyshormonal disorders of the reproductive system**  
**S.I. Zhuk**

149 patients who are planning pregnancy and have a reproductive system disorder (dysgormonal disorders by the type of the primary dysmenorrhea and women who went through a surgical or a conservative treatment of the 1st abdominal pregnancy) had a complex examination. A correlation between changes in hormone levels of a female reproductive system and the nature of somatic status disorders was established. The correction scheme of existing changes with Cyclo-dynon drug was proposed.

**Key words:** dysgormonal disorders; primary dysmenorrhea; Cyclo-dynon

**Сведения об авторе**

**Жук Светлана Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 430-82-23

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (часть 1). – К.: Заповіт, 2003. – 304 с.
2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея (в помощь практикующему врачу) // Гинекология. – 2003. – № 3 (6). – С. 215–218.
3. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек // Гинекология. – 2003. – № 5 (4). – С. 151–157.
4. Nur M.M., Romano M.E., Sigueira L.M. Premenstrual dysphoric disorder in an adolescent female // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 201–204.
5. Rosenfield A., Fathalla M.F., Indriso C. Manual of Human Reproduction. – N.Jersey, USA. – 1990. – 567 p.
6. Sciarra J.J. Gynaecology and obstetrics. – N.Y.: Lippincott-Raven Publishers. – 1996.
7. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. – Williams & Wilkins, 1994. – 1029 p.
8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 591 с.
9. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (часть 1). – К.: Заповіт, 2003. – 304 с.

Статья поступила в редакцию 14.03.2013